

DERLEME

## Şizofreni ve Bipolar Bozukluğun Tedavisinde Uyku Alanında Müdahaleler Sleep Interventions in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder

Şakir GICA<sup>1</sup>, Yavuz SELVİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

### ÖZ

Uykunun merkezi sinir sistemi üzerine etkileri nedeniyle uyku bozukluklarının psikiyatrik hastalıkların başlangıcı, seyri ve tedavisinde özel bir önemi olduğu düşünülmektedir. Uyku sorunlarının psikiyatrik hastalıkların oluşumuna, yinelemesine ve klinik seyrine olumsuz etkileri iyi bilinmesine rağmen klinisyenlerin pratik uygulamalarda uyku sorunlarına yeteri kadar zaman ayırmadığı bildirilmektedir. Bu durum bazı hastaların çeşitli nedenlerle yakınmalarını bildirmemesi, yetersiz muayene süresi, klinisyenlerin konunun önemi hakkında bilgi sahibi olmaması ile ilgili olabilir. Uyku sorunlarına terapötik yaklaşımda farmakoterapi, psikolojik ve davranışsal müdahaleler tedavi seçenekleri içerisinde yer almaktadır. Ancak klinisyenlerin psikiyatrik hastalığın ve saptanan uyku sorunlarının tedavisi için sıklıkla farmakolojik yaklaşımları tercih etmeye meyilli olduğu görülmektedir. Bununla beraber zaten

çok sayıda ve yüksek dozda farmakolojik ajan kullanan hastaların hangi yöntemi tercih ettiği, psikiyatrik hastalığı ve uyku sorununun niteliği göz önünde bulundurularak uygun tedavinin seçilmesi önem arz etmektedir. Bu bağlamda uygun hastaların tedavisinde parlak ışık, uyku yoksunluğu gibi kronoterapötik yaklaşımlar, kişilerarası ilişkiler ve sosyal ritim terapisi ve bipolar bozukluğu olan hastalar için uyarılan bilişsel davranışçı terapi teknikleri kullanılabilir. Bu yazıda şizofreni ve bipolar bozukluğu olan hastalarda izlenen uyku ile ilgili sorunlar hakkındaki güncel literatür bilgileri klinik görünüm ve tedavi yaklaşımlarını da içerecek şekilde derlenerek kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Bipolar bozukluk; şizofreni; parlak ışık terapisi; uyku yoksunluğu; kronoterapi

### ABSTRACT

Due to the effects of sleep on the central nervous system, it is thought that sleep disorders have a special importance in the onset, course and treatment of psychiatric diseases. Although the negative effects of sleep problems on the occurrence, recurrence and clinical course of psychiatric disorders are well known, it is reported that clinicians do not spend enough time for sleep problems in practice. This may be related to the fact that patients underreport their complaints for various reasons, insufficient examination time, and clinicians' lack of knowledge about the importance of the subject. Pharmacotherapy, psychological and behavioral interventions are options among the therapeutic approaches to sleep problems. But, it seems that clinicians tend to prefer pharmacological approaches for the treatment of sleep problems. However, it is important to choose the appropriate treatment option with

considering the method preferred by the patients, who already use many and high doses of pharmacological agents, the nature of the psychiatric disorder and the sleep problem. In this context, chronotherapeutic approaches such as bright light, sleep deprivation, interpersonal relations and social rhythm therapy, and cognitive behavioral therapy techniques adapted for patients with bipolar disorder can be used in the treatment of suitable patients. In this article, the current literature about sleep-related problems observed in patients with schizophrenia and bipolar disorder is reviewed comprehensively with presenting clinical phenotypes and treatment approaches.

**Keywords:** Bipolar disorder; schizophrenia; bright light therapy; sleep deprivation; chronotherapy

**Cite this article as:** Gica Ş, Selvi Y. Şizofreni ve Bipolar Bozukluğun Tedavisinde Uyku Alanında Müdahaleler. Arch Neuropsychiatry 2021;58:(Ek 1): 53-60.

### GİRİŞ

Uyku, duygudurum ve bilişsel fonksiyonlar da dâhil olmak üzere merkezi sinir sisteminin tüm işlevlerinde düzenleyici rol oynamaktadır (1, 2). Uyku/uyanıklık ritmindeki bozulma psikiyatrik bozuklukların hem nedeni hem de bir sonucu olarak görülmektedir (3, 4).

Uyku bozuklukları, DSM-5'te (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) bipolar bozukluğun (BB) hem manik hem de depresif dönem tanı kriterleri arasında yer almaktadır (5). Uyku sorunlarının ötimik hastalarda ve duygudurum dönemleri arasında devam ettiği bildirilmiştir (6, 7). Bununla beraber devam eden uyku bozukluklarının duygudurum dönemlerinin depresmesi (7, 8), hızlı döngülülük (9), anksiyete

düzeyleri, madde kullanımı (10, 11) ve intihar girişimleriyle (12) ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır. Benzer şekilde uyku sorunlarının hem atak dönemlerinde hem de ötimik dönemlerde daha düşük yaşam kalitesi (13, 14) ve nörobilişsel değerlendirmelerde düşük performans ile ilişkili olduğu bulunmuştur (15, 16). Uykunun uyku ve duygudurum düzenlenmesi (17) üzerine etkileri nedeniyle uyku bozukluklarının BB'nin başlangıcı, seyri ve tedavisinde özel bir önemi olduğu düşünülmektedir (18).

Uyku ve psikotik bozukluk ilişkisini inceleyen klinik çalışmalar sanrılı olan hastalarda uyku sorunlarının sık olduğunu ve uyku sorunlarının düzelmesiyle sanrılarda azalma olduğunu bildirmektedir (19-21).

**Tablo 1.** Bipolar Bozukluk ve Şizofrenide Sıklıkla İzlenen Uyku Bozuklukları

Bipolar Bozukluk	Şizofreni
İnsomnia	İnsomnia
Hipersomnia	Gece Kabusları
Sirkadyen Ritim Bozuklukları	Sirkadyen Ritim Bozuklukları
Gecikmiş Uyku Fazı Bozuklukları	Huzursuz Bacak Sendromu(HBS)
Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu	Periyodik Bacak Hareketleri Bozukluğu (PLMD)
Parasomni (özellikle çocukluk çağı)	Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OSAS)
	Gece Yeme Bozuklukları
	Narkolepsi

Bununla birlikte şizofreni hastalarının çoğunun sınırlar ortaya çıkmadan önce uyku sorunları yaşadığı (22), ilk atak psikoz dönemindeki hastaların nerdeyse %80'inde uyku bozukluğunun olduğu (23), uyku ve sirkadyen ritim bozukluğunun psikoz için yüksek riskli gruplarda kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir (24). Ayrıca sağlıklı bireylerde uyku yoksunluğunun paranoya ve varsanılara neden olabileceği de bilinmektedir (25). BB ve psikotik bozukluğu olan hastalarda sıklıkla izlenen uyku bozuklukları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Devam eden uyku sorunlarının psikiyatrik hastalıkların oluşumu, depresme, yinleme ve klinik gidiş üzerine olumsuz etkileri iyi bilinmesine rağmen klinisyenlerin pratik uygulamalarda uyku sorunlarına yeteri kadar zaman ayırmadığı bildirilmektedir (26). Bu yazıda güncel literatür bilgileri kapsamlı bir şekilde gözden geçirilerek şizofreni ve bipolar bozukluk tanıli hastalarda izlenen uyku ile ilgili sorunlar, bu sorunların klinik görünümü ile ilişkisi ve tedavi yaklaşımları derlenmiştir.

## ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA UYKU SORUNLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu hasta grubunun uyku sorunlarının belirlenebilmesi için ailenin görüşlerini de kapsayacak şekilde yapılan klinik görüşme, öz bildirim ölçekleri, uyku günlüğü veya aktigrafi gibi uyku monitorizasyonu yöntemleri kullanılabilir (27). Klinik görüşmede özellikle bu hastalarda sıkça rastlanan bazı şikâyetler (uykuya dalma güçlüğü, gündüz aşırı uykululuğu, horlama, apne, anormal uyku davranışları vb.) sorgulanmalıdır. Uyku sorunlarını daha ayrıntılı olarak değerlendirmek için öz bildirim ölçekleri kullanılabilir. Uyku kalitesini değerlendirmek için Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, gündüz aşırı uykululuğu için Epworth Uykululuk Ölçeği, biyolojik ritmi değerlendirmek için Sabah- Akşam Kronotip Anketi, uykusuzluk yakınmasını daha ayrıntılı değerlendirmek için Uykusuzluk Şiddeti İndeksi gibi Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmış ölçekler kullanılabilir. İnsomnia ve özellikle sirkadyen ritim uyku-uyanma bozukluklarından şüpheleniliyorsa hafta sonlarını da içerecek şekilde en az 7-14 gün boyunca aktigrafi, uykuya ve harekete duyarlı akıllı telefon uygulamaları (28) ve uyku günlüğü ile uyku izlemi yapılması kılavuzlarda önerilmektedir (29, 30). Ancak, aktivite sıklığının düşük olduğu, hareketsiz yaşam tarzının baskın olduğu durumlarda aktigrafi gibi uygulamalarla uyku izleminin zor olabileceği unutulmalıdır (3).

## ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA UYKU SORUNLARINA YÖNELİK GİRİŞİMLER

Uyku sorunlarına terapötik yaklaşımda farmakoterapi, psikolojik ve davranışsal müdahaleler tedavi seçenekleri içerisinde yer almaktadır (31). Ancak şizofreni hastalarında bu hasta popülasyonuna özel durumlar göz önünde bulundurularak tedavi seçimleri yapılmalıdır. Her ne kadar

psikiyatrik bozukluğu olan hasta grubunda uykusuzlukla ilgili yapılan çalışmalarda, hastaların kullandıkları ilaç sayısı ve dozlarının yüksek olması, ilaç etkileşimlerinden endişe etmeleri nedeniyle farmakolojik tedaviyi tercih etmedikleri bildirilmiş olsa da (32) hastanın bu konudaki düşünceleri sorgulanarak uygulanacak yöntem karar verilmelidir. Bununla beraber hastaların uyku ile ilgili ne tür şikâyetlerinin olduğu tedavi müdahalelerinin şeklini belirler. Örneğin, gece ruminasyonu, uyku problemlerinin nedeni hakkında olumsuz inançlar, kötü uykunun sağlık üzerindeki etkisini olduğundan fazla tahmin etme ve uyku hijyeni konusunda bilgi eksikliği gibi uyku ile ilgili olumsuz bilgilere sahip hastaların tedavisinde farmakolojik yaklaşımdan ziyade Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT) gibi psikoterapi müdahaleleri daha uygun olabilir (33).

## Şizofreni Hastalarında Uyku Sorunlarının Tedavisinde Farmakolojik Yaklaşım

Uykusuzluk yakınması olan şizofreni hastalarında paliperidon kullanılmasının gün içinde uyuşukluk hali yapmadan uykunun yapısını iyileştirdiği bildirilmiştir (34). Olanzapinin ise Non-REM (Rapid Eye Movement-Hızlı Göz Hareketleri) Evre 1 ve 2 uykusunu etkilemediği, delta uykusu ve Evre 3'ü artırdığı, REM uykusu miktarını artırdığı, REM latansını veya REM sayısını etkilemediği gösterilmiştir (35). Benzer şekilde klinisyenler tarafından sıkça kullanılan ketiyapinin de uyku etkinliğini artırdığı vurgulanmaktadır (36). Bu bağlamda özellikle yaşlı şizofreni hastalarında uyku sorunları varlığında tipik antipsikotiklerden atipik antipsikotiklere geçiş değerlendirilmesi gereken bir yöntemdir (37). Bunun yanında zopiklon ve melatonin de şizofreni hastalarında uyku etkinliğini artırmaktadır (38).

Ayrıca şizofreni hastalarında orta etki süreli benzodiazepinlerin insomnia gibi bazı klinik semptomların tedavisinde plaseboya göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (39). Bu ilaçlar, tolerans ve bağımlılığın gelişmesi nedeniyle genellikle sadece insomnianın kısa süreli tedavi için önerilmektedir. Bununla birlikte, benzodiazepinlerin şizofreni hastalarında zaten bozulmuş olabilen yavaş dalga uykusu ve REM uyku yapısını olumsuz etkileyebileceği bildirilmektedir (40). Ayrıca benzodiazepinlerin bilişsel işlev üzerine olası olumsuz etkilerinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Benzer şekilde eşlik eden uykuya ilişkili solunum bozukluğu veya alkol/madde kullanım bozukluğu durumlarına özel dikkat gösterilmelidir (41).

## Bipolar Bozukluğu Olan Hastalarda Uyku Sorunlarının Tedavisinde Farmakolojik Yaklaşım

Duygudurum düzenleyicilerin sirkadyen ritmi etkilediğinin gösterilmesiyle duygudurum bozuklukları ve farmakolojik ajanlar arasındaki ilişkiye olan ilgi artmıştır (42). Sonrasında yapılan çalışmalarda psikotropaların suprakiazmatik nükleus aktivitesini düzenlemesi, uyku/uyanıklık döngüsü ve biyolojik ritmin (vücut ısı, hormonlar) uyumunun sağlanması, sirkadyen periyot uzunluğunun değiştirilmesi gibi mekanizmalarla uyku üzerine etkili olabileceği bildirilmiştir (43). Özellikle lityumun GSK3β (Glikojen sentaz kinaz-3 beta) inhibisyonuyla suprakiazmatik nükleus nöronal aktivitesini değiştirerek bu etkiyi gösterdiği düşünülmektedir (44).

Benzer şekilde seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGI) de genel olarak sirkadyen sistem üzerindeki etkilerini suprakiazmatik nükleusu düzenleyerek gösterdikleri bildirilmektedir (45). Bununla beraber SSGI'lerin antidepressan etki göstermeleri için geçen iki haftalık süre bozulmuş sirkadyen saatin ve ritmin yeniden düzenlenmesi için geçen süre ile de uyumlu gözükmektedir (46). Fluoksetin suprakiazmatik nükleus nöronlarının aktivasyonunda faz ilerlemesi sağlayarak depresyonda bozulmuş sirkadyen sistemin değiştirilmesini sağlar (47).

Teorik olarak melatonin reseptörleri üzerinden etki gösteren ilaçlar sirkadyen ritme de etki edeceklerdir. Bir melatonin agonisti olan agomelatinin major depresyonda SSGI'ler ve venlafaksine eşdeğer etki

gösterdiği ve uyku bozukluklarının eşlik ettiği depresyon tedavisinde daha üstün olduğu bildirilmiştir (48). Melatonin agonistlerinin temel terapötik etkisinin sirkadiyen ritmin yeniden düzenlenmesi olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizma sayesinde terapötik etkinliği vücut ısısını, kortizolü ve diğer hormonları etkileyerek gerçekleşir (49).

BB tanılı hastalarda uykusuzluk tedavisinde ise benzodiyazepinler, benzodiyazepin reseptör agonistleri, sedatif antidepresanlar, bipolar bozukluk tedavisi için FDA onayı almamış antikonvülzanlar (topiramet, gabapentin, tiyagabin), sedatif antipsikotikler ve melatonin reseptör agonistleri klinisyenler tarafından yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (50). Ancak bipolar bozuklukta görünen uyku sorunlarının tedavisinde benzodiyazepinler kullanılırken, daha önce de bahsettiğimiz gibi benzodiyazepinlerin bağımlılık, tolerans, geri çekilme bulguları, gündüz sedasyonu ve motor/bilişsel bozukluk gibi yan etkilerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Benzodiyazepinler maninin akut döneminde de antipsikotiklerle birlikte sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmalarda özellikle klonazepam ve lorazepamın lityum (hızlı bir antimaniye etki sağlamadığı bilinmektedir) ile birlikte kullanılmasının akut mani döneminin tedavisinde antipsikotikler kadar etkili olduğu bildirilmektedir (51, 52).

### Bipolar Bozukluk ve Şizofreni Tanısı Olan Hastalardaki Uyku Sorunlarına İlaç Dışı Tedavi Yaklaşımları

#### Kronoterapötik Yaklaşımlar

Kronobiyoloji, yaşayan organizmalarda belirli bir ritme uygun şekilde meydana gelen biyolojik aktiviteleri inceleyen bilim dalıdır. Döngü sürelerine göre temelde 4 ana biyolojik ritimden söz edilebilir. Yaklaşık 24 saatlik döngülerle tekrarlayan olaylar için sirkadiyen ritim, bazen gün boyunca (gündüz-gece) farklılaşan olayları tanımlamak için diurnal ritim, 24 saatten daha kısa döngüler için ultradiyen ritim (REM uykusu), 24 saatten daha uzun döngüler için infradiyen ritimden (menstrüel siklus) bahsedilebilir (53). Uyku, sirkadiyen fonksiyon tarafından modüle edilir ve sirkadiyen fonksiyon anormallikleri, BB patogenezinde güçlü bir rol oynar. Bu etkileşime bağlı olarak BB tanılı kişiler akşam tipi olma ve nispeten geç uykuya eğilimindedirler. Bu kronotip, yanlış saatte uyumaya çalışmak ve akşamları dinlenememek gibi bir dizi mekanizma yoluyla uyku sorunlarına yatkınlık oluşturabilir (54, 55). Bununla birlikte BB tanılı kişiler düzensiz 24 saatlik rutinelere (uyku/uyanma döngüleri, sosyal ritim, biyolojik ritim) sahip olma eğilimindedirler (56, 57). Bu durum potansiyel

olarak uyku yoksunluğuna, verimsiz uykuya ve gündüz aşırı uykululukla ilgili problemlere neden olmaktadır (58).

Kronoterapi, biyolojik ritim alanındaki çalışmaların sonuçlarından ortaya çıkan, uyku-uyanıklık döngüsünün ve biyolojik-sosyal ritmin düzenli bir hale getirilmesi amacıyla güden tedavi seçeneklerini kapsamaktadır. Özellikle parlak ışık tedavisi ve uyku yoksunluğu gibi kronoterapötik tedavi yöntemlerinin bipolar depresyon hastalarda uygulanmasının, diğer antidepresan özellik gösteren ilaçlardakine benzer şekilde manik kayma açısından risk oluşturabileceği, hatta karma ve manik dönemlerin akut tedavisinde kullanılmasının uygun olmayacağını destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (59, 60). Ancak son dönemde yayınlanan, bipolar bozukluk tanılı hastalarda kronoterapötik müdahalelerin etkinliğini inceleyen bir gözden geçirme çalışmasında sham tedavisi ile parlak ışık tedavisini karşılaştıran 5 çalışmanın 4'ünde manik bir kayma gözlenmediği, 1 çalışmada ise sham grubunda 20 hastadan 2'sinde, parlak ışık tedavisi alan 18 hastadan 4'ünde hipomanik değişimin gözlemlendiği bildirilmiştir (61). Bu bulgular, bipolar depresyon tedavisinde parlak ışık tedavisinin nispeten düşük bir maniyeye kayma riskine sahip olduğunu düşündürmektedir. Uyku yoksunluğunun manik kaymaya neden olma oranı ise son dönemde yapılan bir çalışmada %1,4 olarak bildirilmiştir (62). Yine de kronoterapötik müdahalede bulunurken duygudurum düzenleyicisi kullanılarak ve parlak ışığa maruz kalınan süreyi kısaltarak maniyeye kayma riskinin daha da azaltılabileceği ve hipomanik belirtiler açısından yakın takip etmenin önemli olduğunu akıld tutmak gerekir.

- **Uyku Yoksunluğu:** Depresif bozukluğu olan hastalar için uyku yoksunluğu hızlı, etkili ve kısa süreli bir tedavi seçeneği olabilir. Uyku yoksunluğu sonrası duygudurumda hızlı bir iyileşme olması, REM uyku yoksunluğu veya faz ilerlemesi yöntemi ile benzer etkilerin gözlenmesi, uykuyu düzenleyen sirkadiyen mekanizmaların depresyon oluşumundaki önemine işaret etmektedir (63). Uyku yoksunluğunun antidepresan etkisine aracılık ettiği düşünülen muhtemel serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik mekanizmaların dışında sirkadiyen sistem üzerindeki etkileri ile ilgili birkaç teori vardır. Uyku yoksunluğu uygulaması duygudurumdaki düzelmeyi, depresyonda yavaş dalga uykusu özelliklerini barındıran ve homeostatik sistemin bir parçası olan S sürecinin ritmini yeniden ayarlayarak sağlar. Böylece depresyonda yoğunluğu azalmış bulunan yavaş dalga uykusu rebound etki ile normale dönmüş olur (64). Bilindiği gibi depresyon hastalarında REM uykusu latansı azalmış

**Tablo 2.** Şizofreni ve bipolar bozuklukta uyku sorunlarının tedavisinde kullanılan ilaç dışı yaklaşımlar

Tedavi Yaklaşımı	Alt Başlıklar	Amaç	Potansiyel Zorluklar ve Uyarılar
Kronoterapötik Yaklaşımlar	Uyku Yoksunluğu	Uyku-uyanıklık döngüsünün ve biyolojik-sosyal ritmin düzenli bir hale getirilmesi	Uyku yoksunluğu yaparken hastanın herhangi bir şekilde uyumamasını sağlamak gerekir.
	Parlak Işık Tedavisi		
	Şafak / Alacakaranlık Simülasyon Terapisi		
	Karanlık Uygulanması Yoluyla Tedavi		
	Bütünleştirici Kronoterapötik Yaklaşımlar		
Kişilerarası İlişkiler ve Sosyal Ritim Terapisi	Yaşam olayları ve duygudurum değişimleri ilişkisinin saptanması	Günlük sosyal ve biyolojik ritimde düzenliliğin sağlanması	Akut dönemdeki mani hastalarında günlük rutinlerin düzenli hale getirilmesi zor olabilir.
	Düzenli günlük rutinlerin oluşturulması		
	Günlük yaşamda ve kişilerarası ilişkilerde sosyal ve biyolojik ritmi bozan etkenlerin saptanması		
Bipolar Bozukluğa Modifiye Edilmiş İnsomni için Bilişsel Davranışçı Terapi	Stimulus Kontrolü	Yatağın uyku ile yeniden ilişkilendirilmesi Tutarlı bir uyku-uyanma programının oluşturulması Uyuyamamak ile ilgili beklenti anksiyetesinin azaltılması Uyarılmayı sürdüren olumsuz düşüncelerin tespit edilmesi, farkındalık sağlanması ve kontrol edilmesi	Akut dönemdeki mani hastalarında dinlenmeye geçişte rutininin bir parçası olarak yatmadan önce hedefe yönelik davranışların azaltılması zor olabilir.
	Yatakta geçirilen sürenin kısıtlanması		
	Uyku-uyanma saatlerinin düzenlenmesi		
	Dinlenmeye geçiş		
	Uyanma		
Bilişsel müdahaleler			

ve REM yoğunluğu artmıştır. Uyku yoksunluğu uygulamaları bu iki değişikliği tersine çevirerek etki gösterir (65). Uyku yoksunluğu ve REM uyku yoksunluğu uygulamasının antidepresan özelliklerinin olması, ayrıca bazı antidepresanların da REM uykusunu baskılama özelliğinin olması depresyon oluşumunda REM uykusunun rolüne dikkat çeken bulgulardır.

Bir gecenin tamamında bireyin uykusuz bırakılması şeklinde uygulanan total uyku yoksunluğu veya kısmi uyku yoksunluğu şeklinde farklı uygulamalar mevcuttur. Hastalar tüm gece boyunca uykusuz bırakılır ve ertesi gün gündüz uyumasına engel olunur. Kısmi uyku yoksunluğunda ise normal zamanında uyuyan hasta gecenin ikinci yarısında uyandırılır. Bir gecelik uyku yoksunluğu (total sleep deprivation) uygulaması sonrası depresif hastaların %50-60'ında antidepresan etki gözlenir. Ancak bu etki büyük oranda geçicidir ve ilk normal uyku sonrasında depresif belirtiler %50-80 oranında geri dönmektedir (65, 66) Bu antidepresan etki bazı hastalarda birkaç hafta sürerken, lityum, SSGİ'ler ve ışık tedavisinin eklenmesi sonrası yineleme riski oldukça düşer (67, 68). Uyku yoksunluğuna yanıt; endojen-reaktif, psikotik veya psikotik olmayan, unipolar ya da bipolar, şizoafektif ya da mevsimsel özellikleri olan tüm tanı kategorilerinden bağımsız gibi gözükmektedir (63).

- **Parlak Işık Tedavisi:** Işık tedavisi uzun yıllardır mevsimsel afektif bozukluk (seasonal affective disorder: DSM-5 sınıflamasına göre mevsimsel özellikli depresif bozukluk) tedavisinde kullanılmakla birlikte (69) mevsimsel olmayan depresyonda da ilk sıra tedavi müdahaleleri arasında yer alabileceği bildirilmektedir (70). Bunun yanında parlak ışık tedavisi diğer depresif bozukluklar, gecikmiş ve ilerlemiş uyku fazı sendromları gibi sirkadiyen uyku fazı bozukluklarında da kullanılmaktadır (71).

Standart bir ışık tedavisi yaklaşık 10 bin lüks gücünde, vertikal yerleşimli ve kullanıcıya 1 metre uzaklıkta olacak şekilde yerleştirilmiş bir ışık kutusu aracılığı ile yapılır. Uygun zaman dilimi, hasta sabah kalktıktan yaklaşık 30-90 dakika sonrasıdır ve yaklaşık 30 dakika uygulanır (72, 73). Parlak ışık tedavisi farmakolojik tedaviye benzer şekilde ışığın yoğunluğu ve maruz kalınacak süre hesaplanarak belirli bir oranda uygulanmalıdır (73).

Mevsimsel afektif bozukluk etiolojisinde faz gecikmesi hipotezinden söz edilmekte ve özellikle sonbahar ve kış aylarında ışığa maruz kalınan sürelerin azalmasının tetikleyici faktör olduğu bildirilmektedir (74). Sonbahar ve kış aylarında gecenin uzaması ve ışığa maruz kalınan sürenin kısılmasına bağlı olarak melatonin salınım süresi uzamakta, bu durum organizmada enerji depolanması sürecini başlatarak daha fazla uyku ve gıda alımına yol açmakta ve ışık tedavisi ile bu süreç tersine çevrilmektedir (75). Bununla birlikte ışık tedavisinin sirkadiyen saatte değişiklik yaparak antidepresan etki gösterdiğine dair bulgular da mevcuttur. Sabah uygulanan ışık tedavisi ise vücut sıcaklığı ve plazma melatonin düzeyleri gibi biyolojik olayların sirkadiyen ritimde ilerleme oluşturmaya neden olur (76, 77).

- **Şafak/Alacakaranlık Simülasyon Terapisi:** Şafak/Alacakaranlık simülasyon (ŞAS) terapisi, güneşin doğuşu sırasında meydana gelen ışığın doğal kademeli artışını taklit etmek amacıyla nispeten daha düşük yoğunlukta ışığın uygulandığı bir müdahaledir. Hasta, uyku döneminin son evresinde normal uyandırdığı süreden daha erken uyandırılır ve kademeli ışık artışına maruz bırakılır. ŞAS terapisi, uyku saatinde uygulanması ve daha düşük yoğunlukta ışığa ihtiyaç duyulması gibi özellikleri ile ışık terapisinden farklılaşır (78). ŞAS terapisinin özellikle mevsimsel depresyonda plasebo kontrollü çalışmalarla etkinliği gösterilmiştir (79). Vaka serisi çalışmalarında da ŞAS terapisinin uyanmayı kolaylaştırdığına, uyanıklığı ve enerji seviyesini artırdığına ve antidepresan etkinliğinin olduğuna dair sonuçlar bildirilmektedir (80).

- **Karanlık Uygulanması Yoluyla Tedavi:** Hızlı döngülü veya manik dönemdeki hastaların akşam 6 ile sabah 8 arasında karanlıkta kalmaları sağlanarak yapılan küçük örneklemler çalışmalarda manik semptomların azaldığı, daha düşük dozda antipsikotik tedaviye ihtiyaç duydukları ve hastanede kalma sürelerinin kıaldığı bildirilmektedir (81, 82). Ancak bu uygulamadaki bazı güçlükler nedeniyle hastalar tarafından tercih edilmemektedir. Bu nedenle sonraki çalışmalarda ışıktaki mavi dalga boyunu filtre edebilen gözlükler kullanılarak "yapay karanlık" oluşturulmuştur. Bu durumun fizyolojik olarak ışık nedenli baskılanmayı önleyerek melatonin salgılanmasına yardımcı olabileceği ve BB olan hastalarda uykuya dalmayı kolaylaştırabileceği bildirilmektedir (83). Böylece günlük uyku-uyanıklık döngüsünü ve duygulanımdaki labiliteyi stabilize edebileceği vurgulanmaktadır (78).

#### Bütünleştirici Kronoterapötik Yaklaşımlar

- **Antidepresan İlaç Tedavisini Parlak Işıkla Güçlendirme:** SSGİ ve trisiklik antidepresanlara yanıtın gecikmesi veya kısmi yanıt alınması durumlarında mevcut tedaviye parlak ışık tedavisinin eklenmesi düşünülebilir. Sitalopram ve sertraline tedavisine eklendiğinde parlak ışık tedavisinin antidepresan etkinliği güçlendirdiği ve hızlandırdığı bildirilmektedir (84).
- **İlaç Tedavisiyle Birlikte Uyku Yoksunluğu Tedavisi:** Tedaviye yanıt alınamayan depresyon hastalarında tedaviye uyku yoksunluğu tedavisinin eklenmesinin yakınmalarda iyileşme sağlayabileceği uzun zamandır tartışılan bir konudur (85). Her ne kadar dopamin antagonistleri ile birlikte kullanımında etkili olmadığına dair bulgular olsa da (86), lityum ve birçok SSGİ, SNGİ (serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri) ve trisiklik antidepresan ilaçlarla uyku yoksunluğu terapisinin birlikte kullanılabilirliği bildirilmektedir (78). Antidepresan ilaçların etki göstermek için 2 haftalık bir süreye ihtiyaç duymaları, uyku yoksunluğu terapisinin ise etkisinin daha hızlı başlaması nedeniyle, uyku yoksunluğu terapisine tedavinin erken dönemlerinde başlaması ideal olmaktadır.
- **Antidepresan veya Duygudurum Düzenleyici İlaçlara Uyku Yoksunluğu ve Işık Tedavisi Ekleme:** Sitalopram kullanan depresyon hastaları ve lityum kullanan BB tanıli hastaların tedavilerine tek gecelik uyku yoksunluğu ve parlak ışık tedavisi eklenmesinin çok kısa zaman içerisinde tedaviye yanıtı artırdığı bildirilmektedir (67, 87).
- **Uyku Yoksunluğu, Işık Tedavisi, İleri Uyku Fazı Terapisinin Birlikte Kullanımı:** Gerek iki uçlu gerekse tek uçlu depresyonu olan hastalarda çeşitli antidepresanlara ek olarak farklı kronoterapötik kombinasyonları içeren müdahalelerin uygulanmasının hızlı, daha etkin ve kalıcı bir etkiyle ilişkili olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (88).

#### Negatif Hava İyonizasyonu

Negatif hava iyonizasyonu doğrudan kronobiyojoloji ile ilişkili olmamakla birlikte duyguduruma olumlu etki edebilecek ve kronoterapötik yaklaşımlar gibi adjuvan olarak kullanılabilir invaziv olmayan bir yöntemdir. Tam olarak etki mekanizması bilinmemekte olup serotonerik aktiviteyi ve kan oksijenizasyonunu artırarak etki ettiği düşünülmektedir (78). Sabah saatlerinde negatif iyon salınımı yapan cihazlar kullanılır. Maruz kalınan süre ve iyonizasyonun yoğunluğu önemlidir. Yüksek yoğunluklu en az 30 dakika maruziyet sonrası 2 hafta içinde antidepresan etkinliğinin görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur (79, 89)

#### Kişilerarası İlişkiler ve Sosyal Ritim Terapisi (KİSRT)

Sosyal zeitgeber (ritim belirleyici) teorisi; stresli yaşam olaylarının, uyuma zamanı, uyanma zamanı, yemek zamanı gibi "sosyal zeitgeber"

olarak tanımlanan durumların düzenini bozabildiğini, bunun sonucunda da sirkadiyen ritim bozuklukları izlenerek, hastalığa yatkın kişilerde duygudurum atağı izlenebileceğini belirtir (90). "Sosyal zamanlayıcılar" olarak ifade edebileceğimiz zeitgeber'ler sirkadiyen ritim, uyku - uyanıklık düzeni gibi, bir biyolojik ritmi etkileyen sosyal durumlardır. Kişilerarası ilişkiler, yaşam evresi, sosyal ihtiyaçlar gibi etkenler, uykuya dalma saati gibi bir sosyal zeitgeber'i etkileyerek biyolojik ritimleri bozabilir (91). Ancak modern yaşamın getirdiği 24 saat aralıksız hızlı şehir hayatı, yoğun çalışmanın gerektirdiği esnek mesai saatleri, vardiyalı çalışma, trafik sıkışıklığı nedeni ile geciken yemek saatleri, kilo vermek için atlanan öğünler, TV programlarına göre ayarlanan uyku saatleri en temel zeitgeber olan güneşin doğuşu ve batışının ayarladığı ritmi bozmaktadır (92). KİSRT günlük sosyal ve biyolojik ritimde sabitliği hedefleyen bir psikoterapi biçimidir. KİSRT'de sadece biyolojik ritim, uyku - uyanıklık saatleri değil, kişilerarası ilişkiler ve sosyal roller de ele alınır, böylelikle sosyal ritim düzenlenmeye çalışılır. Frank ve ark. tarafından geliştirilen KİSRT'de, yaşam olayları ve duygudurum değişimleri ilişkisinin saptanması, düzenli günlük rutinlerin oluşturulması, günlük yaşamda ve kişilerarası ilişkilerde sosyal ve biyolojik ritmi bozan etkenlerin saptanması, kişinin hastalığa bağlı olarak kaybettiği "sağlıklı ben"e ait yasının ele alınması, afektif belirtilerin saptanması ve ele alınması gibi ana konulara odaklanılır (56). KİSRT'de psikoterapi süreci başlangıç, ara dönem, idame dönemi ve sonlandırma olarak adlandırılan dört aşamadan oluşur.

### Bipolar Bozuklukta İzlenen Uykusuzluğa Yönelik Modifiye Edilmiş Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)

Psikososyal teknikler hasta olmayan kişilerdekine benzer şekilde psikiyatrik hastalığı olan kişilerde de ilk sıra tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Hatta uykusuzluk tedavisinde kullanılan BDT teknikleri (BDT-U) bipolar bozukluğu için modifiye edilmiştir. BDT-U'nun klasik bileşenlerine kişilerarası ve sosyal ritim terapisi, kronoterapi ve motivasyonel görüşmenin eklenerek BB olan kişilerde ruh hali, uyku ve işlevselliğin iyileştirilmesi amaçlanmıştır (93). İlgili çalışmada her ne kadar bipolar bozuklukta izlenen uykusuzluğa yönelik BDT (BDT-U-BP)'nin düşük hipomani/mani relaps riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiş olsa da öncesinde yapılmış düşük örneklemli bir çalışmada özellikle uyku kısıtlaması gibi BDT-U tekniklerinin kullanımı sonrasında ılımlı mood elevasyonlarının görüldüğü bildirilmektedir (94). BDT-U bipolar bozukluğu olan hastalar için modifiye edilirken bazı temel bileşenlerinde değişiklikler yapılmıştır. Örneğin uyku kısıtlamasında yatakta geçirilen süre en az 6,5 saat ile sınırlandırılmıştır. Benzer şekilde uyaran kontrolü için kullanılan sadece uykuluyken yatağa girilmesi prensibi uyku süresini daha da azaltabileceği için bu yaklaşım daha da yumuşatılmıştır. Sirkadiyen ritim eğitimine ve uyku/uyanma saatlerindeki değişkenliğin önemine daha fazla vurgu yapılmıştır. Böylece aktiviteler sabah saatlerine daha fazla kaydırılmıştır. Ayrıca psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda görülen gecikmiş uyku fazını önlemek için hastaların uykusunun haftalık olarak 20-30 dk erkene çekilmesine gayret gösterilmiştir.

BDT-U-BP'nin temel bileşenleri şu şekilde özetlenebilir;

- İşlevsel değerlendirme/olgu formülasyonu ve hedef belirleme: Uyumadan önce, uyku esnasında ve uyardıktan sonra uyku ile ilgili davranışlar ve uyku üzerine etkileri değerlendirilir.
- Motivasyonel Görüşme: Bireyi olduğu gibi kabul ederek tartışmadan uzak bir şekilde uykuya uyumlu olmayan davranışlardaki değişikliklerin algılanan olumlu ve olumsuz yönleri hakkında düzenli ve basit incelemeleri içeren bir yöntemdir.
- Uyku ve sirkadiyen ritim hakkında eğitim: Sirkadiyen/sosyal ritim, çevresel uyaranlar, uyku bozukluğunun duygudurum

düzenlemesindeki ve nüksler üzerindeki rolü ile ilgili bilgiler verilmesini kapsamaktadır.

Davranışsal Bileşenler:

- o **Uyaran Kontrolü:** Sadece uykulu olduğunda yatağa gidilmesi, uykuya dalınmadığında yataktan kalkılması, yatağın sadece uyku amaçlı kullanılması, her sabah aynı saatlerde uyanılması ve gün içinde şekerleme yapılmaması gibi davranışsal öneriler kullanılmaktadır. Ayrıca yatakta veya yatak odasında televizyon, bilgisayar, telefon veya tablet gibi led ekranlı teknolojik aletlerin kullanılmaması da önemli davranışsal öneriler arasındadır. Özellikle LED lamba, LCD ekranlar ve LED ışık kaynaklarından yayılan mavi ışığa akşam geç saatlerde veya gece maruz kalmanın uyku bozuklukları, psikiyatrik bozukluklar, obezite, diyabet ve çeşitli kanser türleri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (95, 96). Son dönemde yapay ışıktan gelen mavi ışığın doğal süreçleri değiştirdiği, melatonin üretimini engellediği ve sirkadiyen ritmi bozduğu bildirilmektedir (97). Bu nedenle gece ortamında optimum sağlık ve iyi olmayı sürdürmek için yapay ışık kaynaklarından uzak durulması kritik öneme sahiptir.
- o **Yatakta geçirilen sürenin kısıtlanması:** Yatakta geçirilen sürenin gerçek uyku süresiyle sınırlandırılması ve bu sürenin kademeli olarak en uygun uyku süresine uyarlanması hedeflenmektedir (daha önce de bahsedildiği gibi yatakta geçirilen süre asla 6,5 saatten az olmamalıdır).
- o **Uyku-uyanma saatlerini düzenlemek:** Akşamları tutarlı bir uykululuk halinin oluşturulması, gündüzleri de şekerlemelerden (naps) kaçınmak için aktif olunması hedeflenir.
- o **Dinlenmeye geçiş:** Loş ışık koşullarında, rahatlatıcı, uykuyu iyileştirici aktivitelerin başlatıldığı 30-60 dakikalık bir 'dinlenme' periyodu düzenlenmesi amaçlanır.
- o **Uyanma:** Yataktan kalkışın ertelenmemesi, güneş ışığının içeri girmesinin sağlanması için perdeleri açmak gibi davranışları kapsar.

Bilişsel Bileşenler:

- o Yönlendirilmiş keşif ve bireyselleştirilmiş deneylerle, uyku ile ilgili yanlış inançlar (TV uykuya dalmama yardımcı oluyor veya uykulu hissetmemde en önemli faktör ilaçlardır, gibi) inançların geçerliliği ve faydası test edilir.
- o Hastaların - uyku kaybı bir duygudurum döneminin başlangıcına neden olabileceği için- uyku ile ilgili kaygıları yüksek olabilir. Ancak bilindiği üzere anksiyete uyku başlangıcını zorlaştıran bir duygudur. Bu nedenle uyku zamanı endişesini, ruminasyonu ve uyanıklığı (bedtime worry, rumination and vigilance) azaltmak için bilişsel terapi veya planlanmış bir 'endişe dönemi' dahil olmak üzere kişiselleştirilmiş stratejiler kullanılır. Ayrıca hastalarda günlük yazmaları da istenebilir. Günlük yazmak gerginliğe sebep olan olayları tanımlamaya yarayabilmektedir. Bu süreçte ifade edilen sorunların hekim ile tartışılması ve çözüme kavuşturulması ruminasyonu önleyecektir. Aslında tutulan günlük yalnızca hasta için faydalı bir araç olmakla kalmaz aynı zamanda kontrol muayenelerinde hekim için sorun alanlarını belirlemede etkili bir araç olarak görev görür.
- Gündüz başa çıkma: Genellikle kişiler gün içinde daha az yorgun hissetmenin tek yolunun daha fazla uyumak olduğu fikrine sahip olduğu için bireylerden "enerji üretme" ve "enerji tüketme" aktivitelerinin bir listesini geliştirmesi istenir.

- Relaps Önleme: Bu bileşenin amacı ise kişiselleştirilmiş bir öğrenme ve başarı özetini kullanarak kazanımları pekiştirmek ve aksiliklere hazırlanmaktır (93).

Sonuç olarak, bipolar bozuklukta ve şizofrenide çeşitli uyku sorunlarıyla sıklıkla karşılaşmaktadır. Bu sorunların tedavisinde farmakolojik yaklaşımların dışında alternatif müdahale teknikleri kullanılması hem uyku hem de psikiyatrik hastalıklarla ilgili yakınmaların azalmasında ve hastalık seyrinde olumlu etkiler oluşturabilme potansiyeline sahiptir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - ŞG, YS; Tasarım - ŞG, YS; Denetleme - YS; Kaynaklar - ŞG, YS; Material: ŞG, YS; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - ŞG, YS; Analiz ve/veya Yorum - ŞG, YS; Literatür Taraması - ŞG, YS; Yazıyı Yazan - ŞG, YS; Eleştirel İnceleme - ŞG, YS.

**Çıkar Çatışması:** Yok.

**Finansal Destek:** Bu araştırma için kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen herhangi bir sektörden finansal destek kullanılmamıştır.

<p><b>Uyku ile ilişkili problemlerin sorgulanmama nedenleri</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hasta kendiliğinden ifade etmiyor.</li> <li>2. Muayene süresi kısıtlı.</li> <li>3. Hekim bu konuda kendisini yeterli hissetmiyor.</li> <li>4. Uyku-psikiyatrik belirtiler ilişkisi ile ilgili farkındalık zayıf.</li> <li>5. Diğer "önemli" sorunlar yanında uyku "ihmal edilebilir" ya da "kalıntı" bir belirti olarak görülüyor.</li> </ol>
<p><b>Uyku-duygudurum ilişkisi</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Depresyon relaps ve rekürrensinde uyku bozukluğu yordayıcıdır. Önce uyku bozulur, sonra hastalık başlar ya da depresir. Depresyonda biyolojik ritim düzensiz hale gelir. Uyku gecikir, uyku bölünmeleri ve erken uyanma meydana gelir.</li> <li>2. Depresyonda uyku bozukluğu varsa özkıyım için risk artmış demektir.</li> <li>3. Duygudurum bozukluğu iyileşirken önce uyku düzelmeye başlar.</li> <li>4. Bipolar bozukluğun manik dönemi uykuya olan ihtiyacın azalması ile başlayabilir. Uyku bozukluğu manik dönemi tetikleyebilir.</li> <li>5. Duygudurum düzenleyicileri, özellikle lityum, biyolojik ritmi düzenleyerek etkisini gösterir.</li> </ol>
<p><b>Uyku-psikotik bozukluklar ilişkisi</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uykusuzluk deneyleri, uykusuzluk sonrası sağlıklı bireylerde de sanrı ve varsanların oluştuğunu göstermiştir.</li> <li>2. Şizofreni hastalarının sanrılar ortaya çıkmadan önce uyku sorunları yaşadığı bildirilmiştir.</li> <li>3. İlk atak psikoz hastalarının %80'inde uyku bozukluğu vardır.</li> <li>4. Yüksek riskli psikoz gruplarında uyku ve sirkadyen ritim bozukluğu kötü prognozla ilişkilidir.</li> <li>5. Antipsikotikler uyku bozukluğunu düzelterek psikoz belirtilerinin hafiflemesini sağlamaktadır.</li> </ol>
<p><b>Uyku Sorunlarında Değerlendirme</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uyku sorunlarının da değerlendirildiği ayrıntılı bir anamnez</li> <li>2. Öz-bildirim Ölçekleri (Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Uykusuzluk Şiddeti İndeksi, Epworth Uykululuk Ölçeği, Uyku Günlüğü)</li> <li>3. Hastanın yakınlarından da uyku ve uyanıklık ile ilgili bilgi alınması</li> <li>4. Narkolepsi ya da ayırt edilmesi güç durumlarda uyku laboratuvarı değerlendirmesi</li> <li>5. Hastanın kullandığı ilaçların uykuya etkileri yönünden incelenmesi</li> </ol>
<p><b>Uyku Sorunlarının Temel Tedavi Basamakları</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Önce uyku hijyeni kurallarının tek tek hatırlatılması</li> <li>2. Uyku ile ilgili yanlış inanışların düzeltilmesi</li> <li>3. Davranış ödevlerinin uyku günlüğü ile takip edilmesi</li> <li>4. Gündüz aşırı uykululuk ya da artık etki oluşturmayacak tedavilerin seçilmesi</li> <li>5. Kronik insomniada benzodiyazepin grubundan ilaçların seçilmemesi</li> </ol>
<p><b>Kronoterapötik Yaklaşımlar</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tüm gece ya da gecenin ikinci yarısında uygulanan "uyku yoksunluğu" tedavisi</li> <li>2. Parlak Işık Tedavisi: 10 bin Lüks şiddetinde bir aydınlatma ile uygulanır.</li> <li>3. Karanlık Uygulaması: Özellikle hipomani, mani dönemlerinde gece boyunca ışık uygulamalarından arındırılmış ortamlarda tedavinin devamıUyku yoksunluğu ve antidepresan tedavinin, parlak ışık tedavisi ile birlikte uygulanması şeklindeki kombine tedaviler</li> <li>4. Gecikmiş uyku fazı sendromu gibi sirkadyen ritim uyku bozukluklarında uyku ve uyanıklık saatlerinin kademeli olarak ilerletilmesi şeklinde uygulanan kronoterapi yöntemleri</li> </ol>
<p><b>Neden Kronoterapi?</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Psikotrop ilaçlar hangi mekanizma ve hangi nörotransmitterler aracılığı ile etki ediyorsa kronoterapi yöntemlerinin de hedefi uyku ile ilişkili mekanizma ve nörotransmitterlerdir.</li> <li>2. Hızlı antidepresan etki istenen durumlarda farmakoterapinin antidepresan etkisini bekleme süresinde oluşacak sorunları engeller.</li> <li>3. Polifarmasi, gebelik, yaşlı hastalarda olduğu gibi ilaç kullanılması sorunlu durumlarda etkin bir tedavi seçeneğidir.</li> <li>4. Hızlı, etkin, maliyetsiz ve yan etkileri düşük bir biyolojik tedavi yöntemleridir.</li> <li>5. Kombine tedavilerle etkinliği güçlendirilebilir.</li> </ol>

## KAYNAKLAR

1. Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol* 2005;25:117-129. [Crossref]
2. Stickgold R, Hobson JA, Fosse R, Fosse M. Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science* 2001;294:1052-1057. [Crossref]
3. Freeman D, Sheaves B, Waite F, Harvey AG, Harrison PJ. Sleep disturbance and psychiatric disorders. *Lancet Psychiatry* 2020;7:628-637. [Crossref]
4. Schripf M, Liegl G, Boeckle M, Leitner A, Geisler P, Pieh C. The effect of sleep deprivation on pain perception in healthy subjects: a meta-analysis. *Sleep Med* 2015;16:1313-1320. [Crossref]
5. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), 5th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2013. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
6. Harvey AG, Schmidt DA, Scarna A, Semler CN, Goodwin GM. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry* 2005;162:50-57. [Crossref]
7. Cretu JB, Culver JL, Goffin KC, Shah S, Ketter TA. Sleep, residual mood symptoms, and time to relapse in recovered patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2016;190:162-166. [Crossref]
8. Perlman CA, Johnson SL, Mellman TA. The prospective impact of sleep duration on depression and mania. *Bipolar Disord* 2006;8:271-274. [Crossref]
9. Saunders EF, Novick DM, Fernandez-Mendoza J, Kamali M, Ryan KA, Langenecker SA, Gelenberg AJ, McInnis MG. Sleep quality during euthymia in bipolar disorder: the role of clinical features, personality traits, and stressful life events. *Int J Bipolar Disord* 2013;1:16. [Crossref]

10. Keskin N, Tamam L, Ozpoyraz N. Assessment of sleep quality in bipolar euthymic patients. *Compr Psychiatry* 2018;80:116–125. [\[Crossref\]](#)
11. Rocha P, Correa H. The impact of clinical comorbidities and residual depressive symptoms in sleep quality in euthymic/ interepisodic bipolar subjects. *Psychiatry Res* 2018;268:165–168. [\[Crossref\]](#)
12. Benard V, Etain B, Vaiva G, Boudebessé C, Yeim S, Benizri C, Brochard H, Bellivier F, Geoffroy PA. Sleep and circadian rhythms as possible trait markers of suicide attempt in bipolar disorders: an actigraphy study. *J Affect Disord* 2019;244:1–8. [\[Crossref\]](#)
13. Gruber J, Harvey AG, Wang PW, Brooks JO III, Thase ME, Sachs GS, Ketter TA. Sleep functioning in relation to mood, function, and quality of life at entry to the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Affect Disord* 2009;114:41–49. [\[Crossref\]](#)
14. De la Fuente-Tomas L, Sierra P, Sanchez-Autet M, Garcia-Blanco A, Safont G, Arranz B, Garcia-Portilla MP. Sleep disturbances, functioning, and quality of life in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2018;269:501–507. [\[Crossref\]](#)
15. Volkert J, Kopf J, Kazmaier J, Glaser F, Zierhut KC, Schiele MA, Kittel-Schneider S, Reif A. Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:192–202. [\[Crossref\]](#)
16. Kanady JC, Soehner AM, Klein AB, Harvey AG. The association between insomnia-related sleep disruptions and cognitive dysfunction during the inter-episode phase of bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2017;88:80–88. [\[Crossref\]](#)
17. Altena E, Micoulaud-Franchi JA, Geoffroy PA, Sanz-Arigita E, Bioulac S, Philip P. The bidirectional relation between emotional reactivity and sleep: from disruption to recovery. *Behav Neurosci* 2016;130:336–350. [\[Crossref\]](#)
18. Morton E, Murray G. An update on sleep in bipolar disorders: presentation, comorbidities, temporal relationships and treatment. *Curr Opin Psychol* 2020;34:1–6. [\[Crossref\]](#)
19. Freeman D, Pugh K, Vorontsova N, Southgate L. Insomnia and paranoia. *Schizophr Res* 2009;108:280–284. [\[Crossref\]](#)
20. Koyanagi A, Stickley A. The association between sleep problems and psychotic symptoms in the general population: a global perspective. *Sleep* 2015;38:1875–1885. [\[Crossref\]](#)
21. Taylor MJ, Gregory AM, Freeman D, Ronald A. Do sleep disturbances and psychotic-like experiences in adolescence share genetic and environmental influences? *J Abnorm Psychol* 2015;124:674–684. [\[Crossref\]](#)
22. Freeman D, Morrison A, Bird JC, Chadwick E, Bold E, Taylor KM, Diamond R, Collett N, Cernis E, Isham L, Lister R, Kirkham M, Teale AL, Twivy E, Waite F. The weeks before 100 persecutory delusions: the presence of many potential contributory causal factors. *BJPsych Open* 2019;5:e83. [\[Crossref\]](#)
23. Reeve S, Sheaves B, Freeman D. Sleep disorders in early psychosis: incidence, severity and association with clinical symptoms. *Schizophr Bull* 2019;45:287–295. [\[Crossref\]](#)
24. Lunsford-Avery JR, Gonçalves BDSB, Brietzke E, Bressan RA, Gadelha A, Auerbach RP, Mittal VA. Adolescents at clinical-high risk for psychosis: circadian rhythm disturbances predict worsened prognosis at 1-year follow-up. *Schizophr Res* 2017;189:37–42. [\[Crossref\]](#)
25. Petrovsky N, Ettinger U, Hill A, Frenzel L, Meyhöfer I, Wagner M, Backhaus J, Kumari V. Sleep deprivation disrupts prepulse inhibition and induces psychosis-like symptoms in healthy humans. *J Neurosci* 2014;34:9134–9140. [\[Crossref\]](#)
26. Rehman A, Waite F, Sheaves B, Biello S, Freeman D, Gumley A. Clinician perceptions of sleep problems, and their treatment, in patients with non-affective psychosis. *Psychosis* 2017;9:129–139. [\[Crossref\]](#)
27. Morton E, Murray G. Assessment and treatment of sleep problems in bipolar disorder—A guide for psychologists and clinically focused review. *Clin Psychol Psychother* 2020;27:364–377. [\[Crossref\]](#)
28. Matthews M, Abdullah S, Murnane E, Voids S, Choudhury T, Gay G, Frank E. Development and evaluation of a smartphone-based measure of social rhythms for bipolar disorder. *Assessment* 2016;23:472–483. [\[Crossref\]](#)
29. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4:487–504. [\[Crossref\]](#)
30. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, Espie CA, Garcia-Borreguero D, Gjerstad M, Gonçalves M, Hertenstein E, Jansson-Fröjmark M, Jennum PJ, Leger D, Nissen C, Parrino L, Panunzi T, Pevernagie D, Verbraecken J, Weeß HG, Wichniak A, Zavalko I, Arnardottir ES, Deleau OC, Strazisar B, Zoetmulder M, Spiegelhalder K. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26:675–700. [\[Crossref\]](#)
31. Kaskie RE, Graziano B, Ferrarelli F. Schizophrenia and sleep disorders: links, risks, and management challenges. *Nat Sci Sleep* 2017;9:227–239. [\[Crossref\]](#)
32. Waters F, Chiu VW, Janca A, Atkinson A, Ree M. Preferences for different insomnia treatment options in people with schizophrenia and related psychoses: a qualitative study. *Front Psychol* 2015;6:990. [\[Crossref\]](#)
33. Freeman D, Waite F, Startup H, Myers E, Lister R, McInerney J, Harvey AG, Geddes J, Zaiwalla Z, Luengo-Fernandez R, Foster R, Clifton L, Yu LM. Efficacy of cognitive behavioural therapy for sleep improvement in patients with persistent delusions and hallucinations (BEST): a prospective, assessor-blind, randomised controlled pilot trial. *Lancet Psychiatry* 2015;2:975–983. [\[Crossref\]](#)
34. Luthringer R, Staner L, Noel N, Muzet M, Gassmann-Mayer C, Talluri K, Cleton A, Eerdeken M, Battisti WP, Palumbo JM. A double-blind, placebo-controlled, randomized study evaluating the effect of paliperidone extended-release tablets on sleep architecture in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:299–308. [\[Crossref\]](#)
35. Müller MJ, Rossbach W, Mann K, Röschke J, Müller-Siecheneder F, Blümner M, Wetzel H, Russ H, Dittmann RW, Benkert O. Subchronic effects of olanzapine on sleep EEG in schizophrenic patients with predominantly negative symptoms. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:157–162. [\[Crossref\]](#)
36. Cates ME, Jackson CW, Feldman JM, Stimmel AE, Woolley TW. Metabolic consequences of using low-dose quetiapine for insomnia in psychiatric patients. *Community Men Health J* 2009;45:251–254. [\[Crossref\]](#)
37. Yamashita H, Mori K, Nagao M, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S. Influence of aging on the improvement of subjective sleep quality by atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia: comparison of middle-aged and older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:377–384. [\[Crossref\]](#)
38. Shamir E, Laudon M, Barak Y, Anis Y, Rotenberg V, Elizur A, Zisapel N. Melatonin improves sleep quality of patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000;61:373–377. [\[Crossref\]](#)
39. Szarmach J, Włodarczyk A, Cubala WJ, Wiglusz MS. Benzodiazepines as Adjunctive Therapy in Treatment Refractory Symptoms of Schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2017;29(Suppl 3):349–352. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953789/>
40. Stummer L, Markovic M, Maroney ME. Pharmacologic Treatment Options for Insomnia in Patients with Schizophrenia. *Medicines (Basel)* 2018;5:88. [\[Crossref\]](#)
41. Baandrup L, Jennum P, Lublin H, Glenthoj B. Treatment options for residual insomnia in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:81–82. [\[Crossref\]](#)
42. Wirz-Justice A. Chronobiology and mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2003;5:315–326. [\[Crossref\]](#)
43. Racagni G, Riva MA, Popoli M. The interaction between the internal clock and antidepressant efficacy. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22(Suppl 2):S9–S14. [\[Crossref\]](#)
44. Yin L, Wang J, Klein PS, Lazar MA. Nuclear receptor Rev-erb alpha is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science* 2006;311:1002–1005. [\[Crossref\]](#)
45. Thase ME. Bipolar depression: issues in diagnosis and treatment. *Harv Rev Psychiatry* 2005;13:257–271. [\[Crossref\]](#)
46. Emilien G, Maloteaux JM. Circadian system and sleep anomaly in depression. *Ir J Psych Med* 1999;16:18–23. [\[Crossref\]](#)
47. Sprouse J, Braselton J, Reynolds L. Fluoxetine modulates the circadian biological clock via phase advances of suprachiasmatic nucleus neuronal firing. *Biol Psychiatry* 2006;60:896–899. [\[Crossref\]](#)
48. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1723–1732. [\[Crossref\]](#)
49. Boyce P, Barribal E. Circadian rhythms and depression. *Aust Fam Physician* 2010;39:307–310. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20485718/>
50. Plante DT, Winkelmann JW. Sleep Disturbance in Bipolar Disorder: Therapeutic Implications. *Am J Psychiatry* 2008;165:830–843. [\[Crossref\]](#)
51. Post RM, Ketter TA, Pazzaglia PJ, Denicoff K, George MS, Callahan A, Leverich G, Frye M. Rational polypharmacy in the bipolar affective disorders. *Epilepsy Res Suppl* 1996;11:153–180. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9294735/>
52. Modell JG, Lenox RH, Weiner S. Inpatient clinical trial of lorazepam for the management of manic agitation. *J Clin Psychopharmacol* 1985;5:109–113. [\[Crossref\]](#)
53. Selvi Y, Besiroglu L, Aydin A. Chronobiology and Mood Disorders. *Curr Approaches Psychiatry* 2011;3:368–386. [\[Crossref\]](#)
54. Tutek J, Emert SE, Dautovich ND, Lichstein KL. Association between chronotype and nonrestorative sleep in a college population. *Chronobiol Int* 2016;33:1293–1304. [\[Crossref\]](#)
55. Vitale JA, Roveda E, Montaruli A, Galasso L, Weydahl A, Caumo A, Carandente F. Chronotype influences activity circadian rhythm and sleep: differences in sleep quality between weekdays and weekend. *Chronobiol Int* 2015;32:405–415. [\[Crossref\]](#)

56. Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ. Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48:593–604. [\[Crossref\]](#)
57. Levenson JC, Wallace ML, Anderson BP, Kupfer DJ, Frank E. Social rhythm disrupting events increase the risk of recurrence among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015;17:869–879. [\[Crossref\]](#)
58. Manber R, Bootzin RR, Acebo C, Carskadon MA. The effects of regularizing sleep-wake schedules on daytime sleepiness. *Sleep* 1996;19:432–441. [\[Crossref\]](#)
59. Bauer M, Glenn T, Alda M, Andreassen OA, Angelopoulos E, Arduo R, Baethge C, Bauer R, Bellivier F, Belmaker RH, Berk M, Bjella TD, Bossini L, Bersudsky Y, Cheung EY, Conell J, Del Zompo M, Dodd S, Etain B, Fagiolini A, Frye MA, Fountoulakis KN, Garneau-Fournier J, González-Pinto A, Harima H, Hassel S, Henry C, Iacovides A, Isometsä ET, Kapczinski F, Kliwicksi S, König B, Krogh R, Kunz M, Lafer B, Larsen ER, Lewitzka U, Lopez-Jaramillo C, MacQueen G, Manchia M, Marsh W, Martinez-Cengotitabengoa M, Melle I, Monteith S, Morken G, Munoz R, Nery FG, O'Donovan C, Osher Y, Pfennig A, Quiroz D, Ramesar R, Rasgon N, Reif A, Ritter P, Rybakowski JK, Sagduyu K, Scippa ÅM, Severus E, Simhandl C, Stein DJ, Strejilevich S, Sulaiman AH, Suominen K, Tagata H, Tatebayashi Y, Torrent C, Vieta E, Viswanath B, Wanchoo MJ, Zetin M, Whybrow PC. Relationship between sunlight and the age of onset of bipolar disorder: an international multisite study. *J Affect Disord* 2014;167:104–111. [\[Crossref\]](#)
60. Meesters Y, van Houwelingen CA. Rapid mood swings after unmonitored light exposure. *Am J Psychiatry* 1998;155:306. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9464218/>
61. Gottlieb JF, Benedetti F, Geoffroy PA, Henriksen TEG, Lam RW, Murray G, Phelps J, Sit D, Swartz HA, Crowe M, Etain B, Frank E, Goel N, Haarman BCM, Inder M, Kallestad H, Jae Kim S, Martiny K, Meesters Y, Porter R, Riemersman van der Lek RF, Ritter PS, Schulte PFJ, Scott J, Wu JC, Yu X, Chen S. The chronotherapeutic treatment of bipolar disorders: A systematic review and practice recommendations from the ISBD task force on chronotherapy and chronobiology. *Bipolar Disord* 2019;21:741–773. [\[Crossref\]](#)
62. Benedetti F, Riccaboni R, Locatelli C, Poletti S, Dallaspesza S, Colombo C. Rapid treatment response of suicidal symptoms to lithium, sleep deprivation, and light therapy (chronotherapeutics) in drug-resistant bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2014;75:133–140. [\[Crossref\]](#)
63. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(Suppl 1):S11–S15. [\[Crossref\]](#)
64. Endo T, Schwierin B, Borbely AA, Tobler I. Selective and total sleep deprivation: Effect on the sleep EEG in the rat. *Psychiatry Res* 1997;66:97–110. [\[Crossref\]](#)
65. Giedke H, Schwarzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 2002;6:361–377. [\[Crossref\]](#)
66. Çaliyurt O, Çakır Edis E, Altay G. The Effect of Acute Total Sleep Deprivation on Energy Metabolism. *Arch Neuropsychiatry* 2011;48:17–21. [\[Crossref\]](#)
67. Benedetti F, Barbini B, Fulgosi MC, Colombo C, Dallaspesza S, Pontiggia A, Smeraldi E. Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1535–1540. [\[Crossref\]](#)
68. Çaliyurt O, Guducu F. Partial sleep deprivation therapy combined with sertraline induces more rapid improvements in quality of life items in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2005;88:75–78. [\[Crossref\]](#)
69. Prasko J. Bright light therapy. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29(Suppl 1):33–64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19029878/>
70. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, Wisner KL, Nemeroff CB. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005;162:656–662. [\[Crossref\]](#)
71. Terman M, Terman JS. Light Therapy. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005. p.1682–1695. [\[Crossref\]](#)
72. Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectr* 2005;10:647–663. [\[Crossref\]](#)
73. Lee TM, Blashko CA, Janzen HL, Paterson JG, Chan CC. Pathophysiological mechanism of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1997;46:25–38. [\[Crossref\]](#)
74. Roecklein KA, Rohan KJ, Postolache TT. Is seasonal affective disorder a bipolar variant? *Curr Psychiatry* 2010;9:42–54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874241/>
75. Wehr T A, Duncan WC, Sher L, Aeschbach D, Schwartz P J, Turner EH, Postolache TT, Rosenthal NE. A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1108–1114. [\[Crossref\]](#)
76. Lam RW, Tam EM. *A Clinician's Guide to Using Light Therapy*. New York: Cambridge University Press; 2009.
77. Partonen T, Magnusson A. *Seasonal Affective Disorder: Practice and Research*. New York: Oxford University Press; 2009.
78. Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. *Chronotherapeutics for affective disorder. A clinician's manual for light and wake therapy*. Basel: Karger AG; 2009. [\[Crossref\]](#)
79. Terman M, Terman JS. Controlled trial of naturalistic dawn simulation and negative air ionization for seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:2126–2133. [\[Crossref\]](#)
80. Fontana Gasio P, Krauchi K, Cajochen C, Van Someren E, Amrhein I, Pache M, Savaskan E, Wirz-Justice A. Dawn-dusk simulation light therapy of disturbed circadian rest-activity cycles in demented elderly. *Exp Gerontol* 2003;38:207–216. [\[Crossref\]](#)
81. Wehr TA, Turner EH, Shimada JM, Lowe CH, Barker C, Leibenluft E. Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. *Biol Psychiatr* 1998;43:822–828. [\[Crossref\]](#)
82. Wirz-Justice A, Quinto C, Cajochen C, Werth E, Hock C. A rapid-cycling bipolar patient treated with long nights, bedrest, and light. *Biol Psychiat* 1999;45:1075–1077. [\[Crossref\]](#)
83. Phelps J. Dark therapy for bipolar disorder using amber lenses for blue light blockade. *Med Hypotheses* 2008;70:224–229. [\[Crossref\]](#)
84. Benedetti F, Colombo C, Pontiggia A, Bernasconi A, Florita M, Smeraldi E. Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2003;64:648–653. [\[Crossref\]](#)
85. Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH. Sleep deprivation in depression: what do we know? Where do we go? *Biol Psychiat* 1999;46:445–453. [\[Crossref\]](#)
86. Holsboer-Trachsler E, Hemmeter U, Hatzinger M, Seifritz E, Gerhard U, Hobi V. Sleep deprivation and bright light as potential augmenters of antidepressant drug treatment: neurobiological and psychometric assessment of course. *J Psychiatr Res* 1994;28:381–399. [\[Crossref\]](#)
87. Neumeister A, Goessler R, Lucht M, Kapitany T, Bamas C, Kasper S. Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 1996;39:16–21. [\[Crossref\]](#)
88. Moscovici L, Kotler M. A multistage chronobiologic intervention for the treatment of depression: a pilot study. *J Affect Disord* 2009;116:201–207. [\[Crossref\]](#)
89. Terman M, Terman JS, Ross DC. A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:875–882. [\[Crossref\]](#)
90. Ehlers CL, Frank E, Kupfer DJ. Social zeitgebers and biological rhythms. A unified approach to understanding the etiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:948–952. [\[Crossref\]](#)
91. Sylvia LG, Alloy LB, Hafner JA, Gauger MC, Verdon K, Abramson LY. Life events and social rhythms in bipolar spectrum disorders: a prospective study. *Behav Ther* 2009;40:131–141. [\[Crossref\]](#)
92. Hizli Sayar G, Özten E, Unsalver BO. *Basic Principles of Interpersonal Social Rhythm Therapy in Bipolar Disorder*. *Curr Approaches Psychiatry* 2014;6:438–446. [\[Crossref\]](#)
93. Harvey AG, Soehner AM, Kaplan KA, Hein K, Lee J, Kanady J, Buysse DJ. Treating insomnia improves mood state, sleep, and functioning in bipolar disorder: A pilot randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2015;83:564–577. [\[Crossref\]](#)
94. Kaplan KA, Harvey AG. Behavioral treatment of insomnia in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2013;170:716–720. [\[Crossref\]](#)
95. Stevens RG, Brainard GC, Blask DE, Lockley SW, Motta ME. Adverse health effects of nighttime lighting. *Am J Prev Med* 2013;45:343–346. [\[Crossref\]](#)
96. Stevens RG. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. *Int J Epidemiol* 2009;38:963–970. [\[Crossref\]](#)
97. Falchi F, Cinzano P, Elvidge CD, Keith DM, Haim A. Limiting the impact of light pollution on human health, environment and stellar visibility. *J Environ Manage* 2011;92:2714–2722. [\[Crossref\]](#)