T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERENKÖY RUH VE SİNİR
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİPOLAR DUYGULANIM BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA ALKOL VE MADDE KULLANIM BOZUKLUĞUNUN SİRKADİYEN RİTİM VE UYKU KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Başak Özge Yiğitbay

İSTANBUL/2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERENKÖY RUH VE SİNİR
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİPOLAR DUYGULANIM BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA ALKOL VE MADDE KULLANIM BOZUKLUĞUNUN SİRKADİYEN RİTİM VE UYKU KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Başak Özge Yiğitbay

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Filiz İzci

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresinde değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, tez çalışmam boyunca her konuda desteğini hissettiğim tez danışmanım ve kıymetli hocam Doç. Dr. Filiz İzci' ye öncelikli olarak teşekkürlerimi sunarım.

Değerli başhekimimiz Doç. Dr. Sema Baykara' ya, hocalarım oldukları için gurur duyduğum, birlikte çalışabilme fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Engin Emrem Beştepe' ye, Prof. Dr. Rabia Bilici' ye, Prof. Dr. Medine Yazıcı' ya, Doç. Dr. Hüseyin Güleç' e, Doç. Dr. Yusuf Özay Özdemir'e, Doç. Dr. Bülent Kadri Gültekin'e, Doç. Dr. Merih Altıntaş'a, Doç. Dr. Onur Durmaz' a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan hastanemizin diğer değerli uzman doktorlarına;

Nöroloji rotasyonum sırasında mesleki eğitimime değerli katkıları olan Prof. Dr. S. Füsun Mayda Domaç, değerli uzman ve sevgili asistanlarına;

Çocuk psikiyatrisi rotasyonum sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Cem Gökçen, Prof. Dr. Özalp Ekinci, Öğr. Gör. Dr. İbrahim Adak, değerli uzman ve asistanlarına;

Desteğini her zaman hissettiğim kıymetli eşime;

Her zaman yanımda olan sevgili aileme;

Tüm samimiyetimle teşekkür ederim.

Dr. Başak Özge Yiğitbay

İstanbul/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGE VE KISALTMALAR iii
ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ iv
ÖZET VE ABSTRACT vi
GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER 7
GEREÇ VE YÖNTEM 40
BULGULAR 46
TARTIŞMA 70
KISITLILIKLAR 83
SONUÇLAR 84
KAYNAKLAR 87
ÖZGEÇMİŞ 106
EKLER 107

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMATEM : Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlılığı Tedavi ve Araştırma Merkezi

AKB : Alkol Kullanım Bozukluğu

AMKB : Alkol ve Madde Kullanım Bozukluğu

Ark : Arkadaşları

BB : Bipolar Bozukluk

BB-1 : Bipolar Bozukluk Tip 1

BB-2 : Bipolar Bozukluk Tip 2

BRDG : Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi

DSM : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

EUS : Epworth Uykululuk Skalası

HAMD : Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

MDB : Major Depresif Bozukluk

MKB : Madde Kullanım Bozukluğu

NREM : Non-rapid Eye Movement

PUKI : Pittsburg Uyku Kalite İndeksi

REM : Rapid Eye Movement

SAÖ : Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği

SCID-5-CV: DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinisyen için

SR : Sirkadiyen Ritim

SKN : Suprakiyazmatik Nükleus

YMDÖ : Young Mani Derecelendirme Ölçeği

ICD : Uluslararası Hastalıkların İstatistiksel Sınıflandırması

5HT : Serotonin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Örnekleme ait sosyodemografik özellikler

Tablo 2: Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 3: Örneklemin klinik özellikleri

Tablo 4: Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 5: Grupların diğer klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 6: Alkol-madde kullanım bozukluğu ile ailede alkol/madde kullanımı ve amatem yatışının karşılaştırılması

Tablo 7: Örnekleme ait ölçek değerleri

Tablo 8: Grupların ölçek puanlarının karşılaştırılması

Tablo9: Alkol-madde kullanım bozukluğu ile ölçek puanlarının karşılaştırılması

Tablo 10: Grup 1'de biyolojik ritim değerlendirme görüşmesi ile diğer ölçeklerin korelasyonu

Tablo 11: Grup 2'de biyolojik ritim değerlendirme görüşmesi ile diğer ölçeklerin korelasyonu

Tablo 12: Biyolojik ritim bozukluğunun uyku kalitesi ilişkisi

Tablo 13: Biyolojik ritim bozukluğunun uyku kalitesi ilişkisi

Tablo 14: Biyolojik ritim bozukluğunun kronotip ilişkisi

Tablo 15: Biyolojik ritim bozukluğunun kronotip ilişkisi

Tablo 16: Grup 1'de hastalığın başlama yaşı, hastalık epizodu sayısı, ilk yatış yaşı, toplam yatış sayısı, en son yatışından bu yana geçen ay sayısı ile ölçeklerin korelasyonu

Tablo 17: Grup 2'de hastalığın başlama yaşı, hastalık

epizodu sayısı, ilk yatış yaşı, toplam yatış sayısı, en son yatışından bu yana geçen ay sayısı ile ölçeklerin

korelasyonu

Tablo 18: Grup 1'de epizodlarda psikotik özellik öyküsü ile ölçeklerin karşılaştırılması

Tablo 19: Grup 2'de epizodlarda psikotik özellik öyküsü ile ölçeklerin karşılaştırılması

Tablo 20: Grup 1'de baskın epizodun tipi ile ölçeklerin karşılaştırılması

Tablo 21: Grup 2'de baskın epizodun tipi ile ölçeklerin karşılaştırılması

Tablo 22: Grup 1'de mevsimsel özellik ile ölçeklerin karşılaştırılması

Tablo 23: Grup 2'de mevsimsel özellik ile ölçeklerin karşılaştırılması

Tablo 24: Grup 1'de hızlı döngülü özellik ile ölçeklerin karşılaştırılması

Tablo 25: Grup 2'de hızlı döngülü özellik ile ölçeklerin karşılaştırılması

Tablo 26: Grup 1'de hastalık seyri ile ölçeklerin karşılaştırılması

Tablo 27: Grup 2'de hastalık seyri ile ölçeklerin karşılaştırılması

Tablo 28: Grup 1'de tedavi uyumu ile ölçeklerin karşılaştırılması

Tablo 29: Grup 2'de tedavi uyumu ile ölçeklerin karşılaştırılması

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amacımız; ötimik dönemdeki, tip 1 bipolar duygulanım bozukluğu olan hastalarda komorbid alkol ve madde kullanım bozukluğunun, uyku kalitesi ve sirkadyen ritme etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamız prospektif, kesitsel bir araştırma çalışmasıdır. Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde remisyon dönemindeki 100 hasta ile DSM-5 tanı ölçütlerine dayalı psikiyatrik görüşme yapılmıştır. Hastaların Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD)' nden 8'in altında, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)' nden 6'nin altında puan alması ve son epizodun en az dört ay önce olmuş olması ile remisyon döneminde oldukları belirlenmiştir. Sosyodemografik Veri Formu, YMDÖ, HAMD, Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi (BRDG), Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKİ), Epworth Uykululuk Skalası (EUS), Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği (SAÖ) kullanılmıştır. Hastalar bipolar bozukluk grubu ve alkol-madde kullanımın eşlik ettiği bipolar bozukluk grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır.

Bulgular: Alkol-madde kullanımın eşlik ettiği bipolar bozukluk grubunda ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, epizodlarda psikotik özellik, hızlı döngülülük, toplam epizod sayısı, tedavi uyumsuzluğu, epizodlar arası kötü işlevsellik, duygudurum dengeliyici dışında ek tedavi gereksinimi ve ek tedavi olarak antipsikotik/antidepresan/depo antipsikotik kullanımı daha fazla bulunmuştur ($p<0.05$). Toplam hastane yatış sayısı, ilk yatış yaşı, son epizod süresi ve tarihi, elektrokonvülsif

terapi öyküsü bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Bipolar bozukluk grubunda baskın epizod tipi depresifken; diğer grupta mikst tip olarak belirlenmiştir. Alkol-madde kullanımın eşlik ettiği bipolar bozukluk grubunda uyku kalitesinde azalmayı gösteren PUKI, artmış uykululuğu gösteren EUS ve biyolojik ritim düzensizliğini gösteren BRDG puanları anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0.05$).

Sonuç: Alkol-madde kullanımın eşlik ettiği bipolar bozukluk grubunda; PUKI, EUS ve BRDG puanları anlamlı olarak yüksek saptanmış; bu grupta ölçeklerle aynı yönde korele olan daha fazla klinik özellik belirlenmiştir. Ayrıca BRDG' nin diğer ölçeklerle korelasyonuna bakılmış ve BRDG, EUS, PUKI ile aynı yönde korelasyon bulunmuş ancak; kronotipi belirlemek için kullanılan SAÖ ile BRDG arasında korelasyon bulunamamıştır. Kötü uyku kalitesi ve biyolojik ritimdeki bozulmanın; epizodlarda psikotik özellik, hızlı döngülülük, toplam epizod sayısı, tedavi uyumu ve epizodlar arası işlevsellik için öngördürücü bir değişken olarak kullanılıp kullanılamayacağının belirlenmesi için objektif ölçüm yöntemleri ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Alkol, Bipolar bozukluk, Sirkadiyen ritim, Uyku kalitesi

THE EFFECT OF ALCOHOL AND SUBSTANCE USE DISORDER ON CIRCADIAN RHYTHM AND SLEEP QUALITY IN PATIENTS WITH BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER

ABSTRACT

Objective: Our aim in this study; in euthymic patients with type 1 bipolar affective disorder; To evaluate the effect of comorbid alcohol and substance use disorder on sleep quality and circadian rhythm.

Materıals And Methods: Our research is aprospective, cross-sectional research study. Psychiatric interviews based on DSM-5 diagnostic criteria were conducted with 100 patients in remission at Erenköy Psychiatric and Neurological Diseases Training and Research Hospital. It was determined that the patients were in remission with a score below 8 on the Hamilton Depression Rating Scale (HAMDRS) and a score below 6 on the Young Mania Rating Scale (YMRS), and the last episode was at least four months ago. Sociodemographic Data Form, YMRS, HAMDRS, Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN), Morningness And Eveningness Questionnaire (MEQ), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS) were used. The patients were divided into two groups as bipolar disorder group and bipolar disorder group accompanied by alcohol-substance use.

Results: In the group with bipolar disorder accompanied by alcohol-substance use, family history of psychiatric illness, psychotic feature in episodes, rapid cycling, total number of episodes, treatment non-compliance, poor functionality between episodes, need for additional

treatment other than mood stabilizer, and use of antipsychotic/antidepressant/deposit antipsychotic as additional treatment found more ($p<0.05$).

No significant difference was found in terms of total number of hospitalizations, age of first hospitalization, duration and date of last episode, and history of electroconvulsif therapy ($p>0.05$).

In the bipolar disorder group, the dominant episode type was depressive; In the other group, it was determined as a mixed type. In the group with bipolar disorder accompanied by alcohol-substance use, PUKI scores showing decreased sleep quality, ESS showing increased sleepiness, and BRIAN scores showing biological rhythm irregularity were found to be significantly higher ($p<0.05$).

Conclusion: In the bipolar disorder group accompanied by alcohol-substance use; PUKI, ESS and BRIAN scores were found to be significantly higher; more clinical features were identified in this group that correlated in the same direction with the scales. In addition, the correlation of BRIAN with other scales was examined and the same correlation was found with BRIAN, ESS, PUKI; No correlation was found between the MEQ used to determine the chronotype and the BRIAN. Poor sleep quality and deterioration in biological rhythm; A prospective studies with objective measurement methods is needed to determine whether it can be used as a predictive variable for psychotic feature in episodes, rapid cycling, total number of episodes, compliance with treatment and functionality between episodes.

Key Words: Alcohol, Bipolar disorder, Circadian rhythm, Sleep quality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar Bozukluk (BB) manik, depresif veya karma görünümlü ataklarla seyreden; atak dönemleri arasında tam veya tama yakın iyileşme dönemleri(ötimik dönem) olan ve tedavisiz kaldığında ciddi yeti yitimine neden olan kronik bir hastalıktır (1).

Bipolar bozukluk, Bipolar Bozukluk Tip 1 (BB-1)(klasik manik depresif bozukluğu temsil eder), Bipolar Bozukluk Tip 2 (BB-2) (tipik olarak bir hipomanik ve bir depresif dönem ile karakterize edilir) ve siklotimik bozukluğu (hafif depresif ve hipomanik semptomlar arasında dalgalanan bipolar bozukluğun daha hafif bir şeklidir) içerir. BB dünya nüfusunun yaklaşık olarak %1-4'ünü etkilemektedir (2).

Epidemiyolojik araştırmalara göre alkol kullanım bozukluğunun (AKB) toplumda görülme sıklığı %17 olarak bulunmuştur (3). BB' ye eşlik eden alkol ve madde kullanım bozukluğu (AMKB) görülme sıklığı ise yaklaşık % 60 olup, AMKB' nin en sık eşlik ettiği I. eksen tanısının BB olduğu bildirilmiştir (4).

Pek çok çalışmaya göre, BB %65-95 oranında en az bir psikiyatrik ek tanıyla birlikte görülmektedir. Komorbid bozukluklar arasında en sık görülenlerden biri AMKB' dir (5).

İki farklı çalışmada BB-1' e eşlik eden AMKB' nin hayat boyu prevelansının %60 civarında olduğu bulunmuştur (6, 7). Langas ve ark. ' nın 2011 yılında yaptığı bir araştırmada madde kullanım bozukluğunda (MKB) duygulanım bozukluğu görülme oranı %25 olarak bulunmuştur (8).

Bipolar bozukluk ile AMKB komorbiditesi sık olup bu sıklık çeşitli hipotezler ile açıklanmıştır. Bunlar; psikoaktif maddelerin kişide bir ya da daha fazla başka bir psikiyatrik bozukluk belirtisine neden olabileceği, psikiyatrik bozuklukların AMKB' ye yol açabileceği, her iki hastalık için ortak yatkınlık oluşturan kolaylaştırıcı faktörlerin olabileceğidir.

Alkol kullanım bozukluğu, %44 ile %62 arasında değişen bir komorbidite oranı ile BB hastalarında oldukça yaygındır. AKB ve BB' nin birlikte ortaya çıkmasının manik ve depresif semptom şiddetlerinin artması, duygudurum ataklarında daha yavaş iyileşme, intihar girişimleri, tedavi direnci ve hastaneye yatış dahil olmak üzere çok sayıda olumsuz sonuçla ilişkili olduğunu bildirilmiştir (2).

Başka bir çalışmada BB ve AMKB birlikteliği %38-46 olarak belirtilmiştir(8-12). Post ve ark.' nın ' nın, 2003 yılında yaptığı bir çalışmada BB-1 hastalarının %41.8' inde BB-2 hastalarınınsa %25.5' inde AMKB tespit edilmiştir (13). Yaşam boyu BB ve madde kullanımı birlikteliği yaygınlığı %47.3, BB-1 ve madde kullanım yaygınlığı %60.3 bulunmuştur (14).

Bipolar bozukluk hastalarında, normal kontrollere göre yaklaşık 6 kat daha fazla esrar kullanımı bulunmuştur. BB olan hastalarda esrar kullanım sıklığı %14.7, Majör Depresif Bozukluk (MDB) hastalarında %8.9 olduğu bildirilmiştir (15). Kokain bağımlısı kişilerde affektif bozukluk görülme oranı %33-53, opiyat bağımlılarında ise %16-75 arasında tespit edilmiştir (2).

Alkol ve madde kullanım bozukluğunun eşlik ettiği BB hastalarında; hastalığın gidişatı etkilenerek, hastalık epizodlarının tanınması zorlaşmakta ve tedavi direnci oluşabilmektedir (16).

Sirkadiyen Ritim(SR) terimi bir günü ifade etmek için kullanılmaktadır. İnsan SR' si genellikle 24 saate yakın bir döngü uzunluğuna sahiptir (yaklaşık 24,2 saat) (17). Bu günlük ritimde vücut ısısı, uyku-uyanıklık döngüsü, hormon seviyeleri, duygulanım, bilişsel fonksiyonlar gibi fizyolojik ve biyolojik süreçlerde değişim olmaktadır. Sirkadiyen tercih (kronotip); gündelik faaliyetlerini yürütmek için insanların kendilerini en iyi hissetikleri zamanı öznel olarak ifade eden kavramdır (18, 19).

Sirkadiyen ritmiklik ve kronotip tercihi yakından ilişkilidir. Kronotip veya sabahlılık-akşamlılık, aktivitelerin gerçekleştirilmesi için günlük periyodunun bireysel tercihidir (20). Üç farklı kronotip tanımlanmıştır: sabah türleri, akşam türleri ve ara tip (21). Akşam kronotipi genellikle ergenlerde ve psikiyatrik bozukluğu olanlarda görülür. Tersine, "sabah" tipi birey (daha çok sabahlılık) daha erken yatmayı ve daha erken kalkmayı tercih eder. Kronotip, yaşam boyunca değişen dinamik bir özelliktir. Çocuklar büyüdükçe ve ergenliğe yaklaştıkça, çoğu erkek çocuklarda yaygın olarak görülen bir fenomen olan akşama doğru bir kayma yaşayabilir. Yaşamın ikinci on yılının ötesinde, bireyler sabaha dönme eğilimindedir (22).

Duygudurum bozuklukları, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen çok faktörlü ve heterojen durumlardır. Genellikle karmaşık ve çift yönlü bir ilişki yoluyla uyku ve sirkadiyen ritim değişiklikleri ile ilişkilidirler (23). BB' de uyku bozuklukları, sirkadiyen ritmiklik, kronotip tercihi, kalıntı duygudurum belirtileri ve duygudurum epizodlarının tekrarlaması arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir (24). SR bozuklukları, duygudurum dönemini tetikleyebilmektedir (23). Yapılan çalışmalarda BB hastalarında akşamlılık daha sık görülmüş ve daha kötü işlevsellik ile ilişkilendirilmiştir (25). Duygu düzenleme güçlüğü ile sirkadiyen tercihlerin ilişkisi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Literatürde duygu düzensizliğinin akşamcıl kronotiple ilişkili olabileceğini öne süren bir tane çalışma bulunmaktadır. Duygu düzenleme güçlüğü ve sirkadiyen tercihlerin BB ile ilişkisi önemlidir ve halen araştırılmaktadır. Uyku ve sirkadiyen değişikliklerin duygudurum semptomları için tetikleyici olup olmadığı sorgulanmaktadır (26).

Kötü uyku kalitesi, bir durum belirteci olmakla birlikte depresif ve manik dönemlerin belirtisidir (27). Bipolar depresyon belirtileri insomnia veya hipersomnia ile mani ise en sık insomnia, azalmış uyku süresi, artan uyku latansı ve azalmış uyku ihtiyacı ile ilişkilidir (28) (29). BB hastalarında uyku sorunlarının remisyon dönemlerinde de devam ettiği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (30). Hastaların yaklaşık %70 inde insomnia, %25'inde hipersomnia ataklar arasında da devam eder (31, 32).

Uyku sorunlarının varlığı, hızlı döngülülük, anksiyete ve madde kullanım eş tanıları ve intihar girişimi öyküsü de dahil olmak üzere BB'deki kötü prognostik faktörlerle ilişkilidir (33, 34).

Ataklar arası dönemlerde de yapılan çalışmalarda uyku düzeninde ve SR' de bozulmalar görülmüştür (35). Bu bozulmalar ötimik dönemdeki BB hastalarında sirkadiyen tercihlerde akşamcılık(akşamlılık) yönünde kayma şeklinde olmuştur. Bir diğer çalışmada BB tanılı bireylerde atak dönemleri dışında da(remisyon döneminde) uyku kalitesinde bozulma olduğu; bunun bozukluğun şiddetinden veya o esnada alınan ilaçların etkisinden bağımsız olarak, bozukluğun nörobiyolojik bir özelliği olduğunu saptanmıştır (36).

Alkol madde kullanım bozukluğu hastalarıyla yapılan SR ve uyku kalitesini değerlendiren çalışmalarda alkol kullanımıyla ilgili iki yaygın biyolojik ritim bozukluğu türü; gecikmiş uyku fazı bozukluğu ve vardiyalı çalışma bozukluğu olduğu saptanmıştır. Ayrıca AKB için akşam kronotipi olmanın bir risk faktörü olduğu söylenmiştir. Alkol kullanımı ile uyku saatinin 6 saatten az olduğu saptanmıştır (22). Çoklu madde kullanımı olan kişilerde de aynı şekilde klinik olarak uyku kalitesi belirgin derecede düşük saptanmıştır. Opiyat kullanım bozukluğu olan hastalarda uyku problemlerinin prevalansının %78,5 olduğu bulunmuş; uyku bozukluğunun bağımlılığın nüks etmesi, yaşam kalitesinin düşmesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kannabis kullanımı ile BB ilişkisine de bakılan diğer bir çalışmada ötimik dönemlerde dahi uyku kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Araştırmalarda bir çok kişinin uykuyu başlatmalarına yardımcı olmak için esrar kullandığı bildirilmiştir. Maple ve ark' nın 2016 yılındaki araştırmasında kronik esrar kullanımının, uyku bozukluğu veya daha düşük uyku kalitesi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (33).

Mansox ve ark.' nın 2005 yılında yaptığı çalışmada BB-1 hastaların akşam tipi sirkadiyen aktiviteleri tercih ettiği , eşlik eden alkol kullanımı durumunda SR' nin sabah saatlerine kaydığı gösterilmiştir. Bu duruma iki ihtimalin neden olabileceği düşünülmüştür.

İlk ihtimal; bu kişilerin hastalık öncesinde de sirkadiyen tercihlerinin farklı olduğudur. İkinci ihtimalin ise sirkadiyen ritim farklılığına komorbid alkol kullanımı veya henüz tanımlanamamış nedenlerin sebep olduğudur; ancak bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır (38). Literatürü incelediğimizde; BB tanılı hastalarda komorbid AMKB görülmesi durumunda uyku kalitesi ve SR üzerine etkilerini gösteren araştırmaların yeterince yapılmadığı, BB tanılı hastalarda sadece alkol kullanımının uyku kalitesi ve SR üzerine etkilerini gösteren az sayıda araştırmanın olduğu görülmüştür. Yaptığımız çalışmanın sonuçları ile BB tanılı hastaların izleminde alkol ve madde kullanımının olsaı uyku bozukluğu ve SR değişiklikleri bakımından öngörü sağlayarak; klinisyenlere hastaların izlemi ve tedavisi konusunda yardımcı olabilecek katkılar amaçlamaktayız. BB tedavisi düzenlenmesi sırasında madde kullanımı komorbididesi saptanan bazı hastalarda tedavi stratejilerine bakıldığında psikosoyal tedavilerin ve her iki grup için yapılan takip ve tedavilerin hastaların uzun remisyon dönemleri için daha öngörülebilir olduğu fark edilmiştir (5).

Bipolar bozukluk hastalarında uyku kalitesi, SR değişiklikleri, dolayısıyla gündüz uykululuk hali, toplumsal ilişkilerinde ve günlük yaşam aktivitelerinde etkilenme olması gibi ötimik dönemde dahi hastalığın gidişatını ve hastanın işlevselliğini etkileyebilecek oldukça önemli faktörlerin değerlendirilmemesi; BB' de komorbid alkol kullanımı (%42), esrar kullanımı (%20) ve diğer yasadışı uyuşturucu kullanımının (%17) oldukça sık görülmekte olduğu düşünülünce tedavi açısından oldukça zorlayıcı olmaktadır. Bu nedenle araştırmamızda ortaya çıkacak sonuçların klinik izlem ve tedavi planlama süreçlerinde klinisyenler için dikkat çekici ve yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Çalışma Hipotezleri :

1. AMKB eş tanısı olan BB hasta grubunda uyku kalitesi puanları, olmayan gruba göre daha yüksektir.

2. AMKB eş tanısı olan BB hasta grubunda gündüz uykululuk puanları, olmayan gruba göre daha yüksektir.

3. AMKB eş tanısı olan BB hasta grubunda sabah kronotipi daha sık görülür.

4. AMKB eş tanısı olan BB hasta grubunda uyku kalitesi ve biyolojik ritimde bozulmayı gösteren yüksek puanlı ölçekler; toplam atak sayısı, ataklardaki psikotik özellik, hızlı döngülülük, toplam hastane yatış sayısı ve tedavi uyumsuzluğu bakımından öngördürücüdür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Bipolar bozukluk; mani, depresyon veya karma görünümlü atakların/epizodların olduğu ve bu ataklarda bilişsel, davranışsal ve fizyolojik değişikliklerin yaşandığı, atak dönemleri arasında tam veya tama yakın iyileşme dönemleri(ötimik dönem) olan ve tedavisiz kaldığında ciddi yeti yitimine neden olan kronik bir ruhsal bozukluktur (1, 39). BB, Bipolar Bozukluk Tip 1 (BB-1) (klasik manik depresif bozukluğu temsil eder), Bipolar Bozukluk Tip 2 (BB-2) (tipik olarak bir hipomanik ve bir depresif dönem ile karakterize edilir) ve siklotimik bozukluğu (hafif depresif ve hipomanik semptomlar arasında dalgalanan bipolar bozukluğun daha hafif bir şeklidir) içerir. BB dünya nüfusunun yaklaşık olarak %1-4'ünü etkilemektedir (2).

Eski yapıtlarda ağır çökkünlük ve mani dönemleri geçiren kişilerden bahsedildiği görülmüş bu nedenle bu hastalıkların eski çağlardan beri tanındığı bilinmektedir. MÖ 5.yüzyılda ilk kez Hipokrat tarafından "kara safra" anlamına gelen "melankoli" terimi kullanmış ve 19.yüzyıla kadar bir çok hekim mani ve melankolinin klinik özelliklerini, türlerini tanımlamaya devam etmiştir. 1896 yılında Kraepelin 'psikoz manyak depresif' adı altında bu hastalıkları toparlayıp, hastalığın döngüselliğini tanımlayarak erken bunamadan (demantia praecox) farklı bir hastalık olduğunu belirtmiştir (40). Hastalık dönemi özelliklerine göre ise Leonhard 1957' de tek ve iki uçlu ayrımı ile duygulanım bozuklukları için yeni bir sınıflama önermiştir. İlerleyen yıllarda lityumun kullanılmasıyla manik depresif tanısı bir duygulanım bozukluğu olarak kabul edilmiştir. Yaklaşık 30 sene boyunca süren bu yaklaşımın ardından, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM) ve Uluslararası Hastalıkların İstatistiksel Sınıflandırması (ICD) dizgelerinde sınıflandırmış tek uçlu ve iki uçlu olarak tanımlamıştır.

Kreapelin' in psikoz manyak depresif tanımında belirttiği döngüsellik özelliğinden çok hastalık döneminin hangi uçta olduğu vurgusu yapılmıştır. Bu yaklaşım ile mani dönemi varlığında tanı iki uçlu bozukluk, mani yoksa çökkünlük veya tek uçlu bozukluk olmuştur (41). 1968'de (DSM–II) "manik-depresif hastalık" şeklinde adlandırılmış, 1980' de (DSM-III) "affektif bozukluklar" tanımı altında, majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk ayrı iki hastalık olarak ele alınmıştır. DSM-IV ise bu bozuklukları iki uçlu bozukluk I, iki uçlu bozukluk II, siklotimi ve başka türlü adlandırılamayan iki uçlu bozukluk şeklinde dörde ayırmıştır (42). 2000 yılında (DSM-IV TR) genel tıbbi duruma bağlı BB ve madde kullanımına bağlı BB alt tanıları da sınıflandırmaya eklenmiştir (43). DSM-5 (2013) son olarak hastalığı 'Bipolar ve İlişkili Bozukluklar' ve 'Depresif Bozukluklar' olarak ikiye ayırmıştır (40, 44).

2.1.2. Epidemiyoloji

Son yıllarda, geleneksel BB kavramları yerine çeşitli klinik tezahürleri kapsayan geniş bir kavram olarak bipolar spektrumu sunulmuştur. Bipolar spektrumda BB-1 veya BB-2 kriterlerini karşılamayan kişilerin de belirlenmesi, BB epidemiyolojisi üzerinde önemli bir değişikliğe neden olmuştur (45, 46). 1950 ile 1980 arasında yayımlanan toplum temelli çalışmaların sistematik bir incelemesinde afektif psikoz prevalansı %1,2 ile %69,0 olarak bulunmuş, afektif psikoz için yerleşik tanı kriterlerinin olmaması ve çalışmaların çoğunun yatan hasta servislerinin kayıtlarından veya sistematik olmayan toplum araştırmalarından elde edilmesi yanıltıcı olmuştur (47). DSM-III kriterlerine dayalı ilk epidemiyolojik çalışma ile genel popülasyonda BB' nin yaşam boyu yaygınlığı %1 olarak tahmin etmiştir (48). DSM-IV ' ün tanı kategorisini üç ana gruba ayırması ile(BB-1, BB-2 ve BB karışık epizod) ICD ve DSM tanı kriterlerini kullanan diğer toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda BB'nin yaşam boyu prevalansı % 1.0-2.0 olarak tahmin etmiştir (49, 50). Bununla birlikte, literatürde genel popülasyonda BB prevalansının olduğundan daha az tahmin edildiğine dair endişeler ortaya çıkmıştır (51).

Hipomani epizodlarının geleneksel ölçütler tarafından kolayca tanınamayacağını düşünülmüş ve bu nedenle epizod süresi ve tanı için gerekli semptom sayısı için yazarlar daha esnek ölçütler önermiştir. Hipomani süre kriterlerinin 4 günden 2 güne düşürülmesi, BB-II vaka sayısını on kat arttırmış, böylece prevalansı %0.5'ten %5.0' a yükselmiştir. Subsendromal BB ve saf hipomani gibi diğer alt tiplerin dahil edilmesi, bipolar spektrumun prevalansını popülasyonun %10,9' una yükseltmiştir. Bununla birlikte, bipolar spektrum için bir fikir birliği kriteri olmaması popülasyona dayalı çalışmalardan elde edilen sonuçları oldukça değiştirmektedir (52, 53). BB tanı kriterlerinin zaman içinde değişimi sonrasında, prevalansı değerlendiren az sayıda yeni çalışma yapılmışır. Adauto ve ark.' nın, 2015 yılında yaptığı meta analizde BB-1 ve BB- 2' nin yaşam boyu ve 1 yıllık prevalansı değerlendirilmiş ve önceden benimsenen BB prevelansının tanı kriterlerine göre değişip değişmediği karşılaştırılmıştır. 1 Ocak 1980 ile 30 Eylül 2013 arasında yayınlanmış makaleler taranmış, toplam 276.221 katılımcı için 15 ülkeden 25 çalışma dahil edilmiştir. BB-1'in yaşam boyu prevalansı %1.06, 1 yıllık prevalansı %0,71; BB-2' nin yaşam boyu prevalansı %1,57, 1 yıllık prevalansı %0.50 olarak bulunmuştur (54).

Bipolar bozuklukta başlangıç yaşı; hastalığın seyri için önemlidir. Yapılan çalışmalarda erken başlangıç yaşının tanı ve tedavide gecikme, epizod şiddeti ve hızlı döngülülük riskinde artış, komorbid hastalık ve madde bağımlılığı riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55-58). Çalışmalarda hastalık başlangıcının ortalama 20'li yaşlar olduğu belirlenmiş, bir çalışmada ilk mani atak başlangıcının ortalama 32,9 olduğu bulunmuştur (erkeklerde ortalama başlangıç yaşı 30 iken kadınlarda (35). BB-1 için başlangıç yaşı olarak 15-24 ve 45-54 olmak üzere iki zirve dönem, BB-2 için 45-54 yaş arası tek zirve dönem belirlenmiştir (60). BB-2 kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. Kadınlarda hastalığın depresif atak ile başlaması, depresif dönemlerin hastalık süresince baskın olması, psikotik özellikli depresyonun görülmesi, eşlik eden kişilik bozuklukları, ailede intihar öyküsü olması ve intihar girişimi daha sıktır.

Erkeklerde ise alkol ve madde kullanım bozuklukları daha sıktır ve intihar girişimleri daha ciddidir (61). Erkeklerde başlangıç genellikle manik dönemle olup hastalığın seyrinde manik dönemlerin baskın olduğu ve genellikle eşlik eden madde bağımlılığı yaşadıkları gözlenmektedir. Mevsimsellik, depresif dönemler, karma dönemler, hızlı döngülülük, ek tıbbi ve psikiyatrik hastalıklar erkeklere oranla kadınlarda daha fazla görülmektedir (62, 63). Bekar ya da boşanmış kişilerde BB daha sık görülmekte ve daha kötü seyretmektedir (11).

2.1.3. Etiyoloji

Bipolar bozukluğu açıklamak için en uygun modelin çevresel ve genetik etkenlerden oluşan multifaktöryel model olduğu yapılan çalışmalar sonucunda belirlenmiştir (64).

Genetik faktörler: Yapılan gen çalışmalarında duygudurum bozukluklarına yatkınlıkta CLOCK, TIM, ARNTL ve PER3 gen polimorfizmlerinin rolü olduğu gösterilmiştir (65). Bahsedilen gen-çevre ilişkili faktörler , sinyal iletim kusurları, nörotransmitter değişiklikleri ile oluşan oksidatif stres ve nöroinflamasyon; nöroplastisite ve hücresel dayanıklılığı etkilemektedir (66). İki uçlu bozukluğun bazı ailelerde yoğun olarak görülmesi ile ikiz ve aile çalışmaları yapılmıştır. Köroğlu ve ark, 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada BB-1 olanların birinci derecede akrabalarında BB-1 gelişme olasılığı kontrolgrubuna göre 8-18, MDB gelişme olasılığı 2-10 kat daha fazla bulunmuştur (67). Hodgins ve ark, 2002 ve Lapalme ve ark, 1997 yıllarında yaptıkları çalışmalarda BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında BB gelişme riski, sağlıklı ebeveynlerin çocuklarından dört kat daha fazla bulunmuştur (68, 69). Yeni çalışmalar BB ve BB dışı hastalık (şizofreni) genlerinde kısmi çakışmalar olduğunu göstermektedir (70). Cardno ve ark' nın, 2002 yılındaki çalışmasında BB gelişen bir kişinin ikizinde BB gelişme riski %36.4, şizofreni gelişme riski %13.6 olarak bulunmuştur. Alda ve ark, 1997 yılında yaptıkları çalışmada tek yumurta ikizleri için BB risk artışı %57, çift yumurta ikizleri için %14 olarak saptamıştır (71). Kiesspa ve ark.' nın 2004 yılındaki çalışmasında birinci derece yakınında BB öyküsü olan kişilerde hastalık riskinin 5-10 kat fazla olduğunu saptamıştır.

Tek yumurta ikizlerinde ise bu oranın 45-75 kat fazla olduğunu ifade etmiştir. İkiz çalışmalarına bakıldığında monozigot ikizlerde dizigotlara göre hastalık görülme riski 3 kat daha fazla bulunmuştur. Tüm bu bulgular ile hastalığın genetik geçiş gücünün fazla olduğu ifade edilmiştir (72). BB-1 olanların birinci dereceden akrabalarında BB-1 görülme oranı %4-24 arasında bulunurken, anne ve babanın ikisinde de hastalık olması halinde çocuktaki risk oranı % 75 e çıkmaktadır (73). McInnis ve ark.' nın 1997 yılındaki çalışmasında genetik etkenlerin bipolar depresyonda majör depresyona oranla daha önemli olduğunu ve BB akrabalarında unipolar bozukluk oranlarının %14,8 gibi yüksek oranlarda görüldüğünü belirlemiştir. Serotonin (5HT)1a gen işlev ve bağlanma anormalliklerinin ve bununla ilgili hormon salınımlarının BB' de de roloynadığı ve lityum, valproik asit gibi duygudurum dengeleyicilerim uzun süre kullanımları ile hipokampuste glukokortikoid işlev ve sinyalizasyonu azalırken, bipolar depresyonda 5HT1a bağlanmasını hipokampus ve amigdalada arttırdıkları öne sürülmektedir.

Gen-çevre etkileşimiyle ilgili modellere göre hastalık anne babadan kalıtılmakta, çevresel etmenler hastalığı kolaylaştırmaktadır. Bir diğer modelde ise genetik kalıtım doğrudan çevresel etmenlerden etkilenir, duygudurum epizodunun ortaya çıkması çevreden gelen etkilerin zeminde var olan genlerin ekspresyonunu etkilemesi ile olur. Toplum bazında görülen lokus heterojenitesi yani benzer fenotipik özelliklere yol açan farklı genetik lokuslardaki mutasyonlar; aslında bir çok genin BB yatkınlık oluşturduğunu düşündürür(polimorfik-poligenik kalıtım). Duygudurum bozuklukları, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen çok faktörlü durumlardır. Genellikle karmaşık ve çift yönlü bir ilişki yoluyla uyku ve SR değişiklikleri ile de ilişkilidirler (23). BB' de uyku bozuklukları, sirkadiyen ritmiklik, kronotip tercihi, kalıntı duygudurum belirtileri ve duygudurum epizodlarının tekrarlaması arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir (74). SR bozulması, duygudurum epizodlarını hızlandırma veya şiddetlendirme eğilimindedir (75). Uyku ve SR değişikliklerinin duygudurum semptomlarını tetiklediği gibi sirkadiyen bozulmalar ve uyku problemleri duygudurum bozukluklarının sonucu da olabilmektedir (76-78) .

Manik epizodda sıklıkla uyku ihtiyacının azalması görülürken, depresif epizodda uykusuzluk ve hipersomni görülmekte ve uykudaki bu değişimler prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (79, 80) . Çift yönlü ilişki değerlendirildiğinde ötimide bile, BB grubunda kontrol grubuna göre daha fazla uyku değişikliği gözlenmiştir (81). Tüm bu kanıtlar göz önüne alındığında, bazı yazarlar, BB klinik belirtilerinin ve patogenezinin sirkadiyen ritim değişiklikleri olarak anlaşılabileceğini teorileştirmektedir (82-84). Genetik kanıtlar sirkadiyen genler ile BB yatkınlığı arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (85-87). CLOCK'un iki polimorfizmi BB-2 ile ilişkilidir (65).

Nörotransmitterler: Nörotransmitter sinyal alımı ve iletimi patolojilerinin BB üstündeki rolunu araştıran çalışmalarda, noradrenerjik, serotonerjik, dopaminerjik sistem, gaba ve glutamat seviyeleri araştırılmıştır. Noradrenerjik aktivasyonun rolü mani oluşumudur. Lokus seruleus pigmentte nöron artışı dikkat çekmiştir. Serotoninerjik işlevler duygusal kapılanma ve sosyal davranışlar için önemlidir. Bir çalışmada serotonin artışı ile mani benzeri tablonun oluştuğu; başka bir çalışmada pet görüntülemesinde ortalama serotonin taşıyıcısı miktarının talamus, dorsal singulat, medial prefrontal korteks ve insulada artığı, rafe nukleusunda azaldığı gösterilmiştir. Yatham ve ark.' nın, 2009 yılındaki çalışmasında manik hastalarda sağ hemisferde daha fazla olmak üzere fronto-temporo-parieto-oksipiptal bölgede serotonin 5HT-2 reseptör bağlanmasının azaldığı gösterilmiştir (89). Dopaminerjik aktivitenin maniyi uyardığı, antipsikotik ilaçların(dopamin antagonisti) ise anti manik etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Manik epizodda BOS' ta dopamin metabolitleri artarken depresif epizodda tersine azalmaktadır. Karma epizodlarda ise bazılarında artma bazılarında azalma görülmektedir (90). Gaba/glutamat sistemindeki bozulmaları araştıran bazı post-mortem çalışmalarda glutamat artışı, lityum alan hastalarda ise gaba artışı izlenmiştir. (91).

Nöroendokrin Faktörler: Hipotalamo-hipofizeradrenal aks (HHA) ve tiroid hormonları gibi çeşitli nöroendokrin faktörler; BB etiyolojisinde rol oynamakta ve nörogörüntüleme çalışmalarında anatomik ve nöropatolojik anormallikler tanımlanmaktadır (27, 66). Aynı zamanda bu anormalliklerin şizofreni ile benzerlikler taşıdığı işaret edilmiştir. Genel olarak lateral venrtiküllerde tekrarlayan epizodlarla ilişkili olarak genişleme, beyaz cevher ve subkortikal gri cevher alanlarında hiperintensite artışı izlenmiştir (92). BB depresyon ve karma dönemler sırasında CRH (kortikotropin salgılattırıcı hormon)'ye ACTH (Adrenokortikotropik hormon) ve kortizol yanıtlarında düzensizlikler saptanmıştır (93). Ayrıca TRH (Tirotropin Salgılattırıcı Hormon)'ye TSH (Tiroid Uyarıcı Hormon) yanıtı artmaktadır. Hipotiroidide çökkünlük ve hipertiroidide duygudurumda yükselme görülmektedir (11).

Nörogörüntüleme: Yine yapılan bazı nörogörüntüleme çalışmalarında yineleyen ataklar sonrası, hipokampal, fusiform, serebellar gri madde dansitesinde ve prefrontal kortex gri maddede hacim azalması ve derin beyaz cevher dansitesinde artış gösterilmiştir (11, 93).

Çevresel Faktörler: Çevresel faktörler araştırılmış; çocukluk dönemi patolojilerinin, farklı biyolojik yolaklara ait genler ile etkileşime girerek, bozukluğun daha erken yaşta başlamasına neden olduğu gösterilmiştir. Emosyonel istismar olguları BB gelişimiyle anlamlı ilişkisi olduğu, klinik görünüm ve prognozu etkilediği saptanmıştır. Çocukların duygusal istismarı, eşlik eden madde kötüye kullanımı ve hızlı döngülü gidişle de ilişkilendirilmiştir (94).

2.1.4. Tanı ve sınıflama

2013 yılında yayımlanan DSM-5'te BB ile ilgili önemli değişiklikler olmuştur. "Duygudurum bozuklukları" başlığı kaldırılarak "Bipolar ve ilişkili bozukluklar" ve "Depresyon bozuklukları" ayrı iki ana başlık olarak ele alınmıştır (40, 44).

DSM-5'te "Bipolar ve İlişkili Bozukluklar" sınıflaması: (44)

1. **Bipolar Bozukluk Tip-1 ve Tip-2**
2. **Siklotimik Bozukluk**
3. **Madde ve İlaç Kullanımına Bağlı Bipolar Bozukluk**
4. **Diğer Tıbbi Durumlarla İlişkili Bipolar Bozukluk**
5. **Tanımlanmamış Bipolar Bozukluk**

Bipolar Bozukluk Mani Dönemi İçin DSM-5 Tanı Ölçütleri

A. Olağandışı ve süreğen yükselmiş (eleve), coşkulu ya da irritabl bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve enerjide olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu belirgin bir dönemin, en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması

B. Duygudurum bozukluğunun ve enerji ya da etkinlikte artmanın olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum sadece irritabl ise dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri

2. Uyku gereksiniminde azalma

3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşabilmek için zorlama

4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarıştığı gibi öznel bir yaşantı

5.Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyaranla kolaylıkla dağılır) olduğunun bildirilmesi ya da gözlenmesi

6. Amaca yönelik etkinlikte artma (sosyal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel olarak) ya da psikomotor ajitasyon (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik)

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

C. Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir bozulmaya neden olacak kadar ya da kişinin kendisine ya da başkalarına zarar vermemesi için hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ağırdır ya da psikotik özellikler vardır.

D. Bu dönem, bir maddenin (örn; kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

Bipolar Bozukluk Hipomani Dönemi İçin DSM-5 Tanı Ölçütleri

A. Olağandışı ve süreğen yükselmiş (eleve), coşkulu ya da irritabl bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve enerjide olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu belirgin bir dönemin, en az birbirini izleyen 4 gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması

B. Duygudurum bozukluğunun ve enerji ya da etkinlikte artmanın olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum sadece irritabl ise dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri

2. Uyku gereksiniminde azalma

3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşabilmek için zorlama

4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarıştığı gibi öznel bir yaşantı

5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyaranla kolaylıkla dağılır) olduğunun bildirilmesi ya da gözlenmesi

6. Amaca yönelik etkinlikte artma (sosyal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel olarak) ya da psikomotor ajitasyon (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik)

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

C. Bu dönem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha farklı, işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü bir dönemdir.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

E. Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir bozulmaya neden olacak kadar ya da hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ağır değildir. Psikotik özellikler varsa, söz konusu dönem, tanım olarak manik dönemdir.

F. Bu dönem, bir maddenin (örn; kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

Bipolar Bozukluk Majör Depresyon Dönemi İçin DSM-5 Tanı Ölçütleri

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az beşi mevcuttur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur. Bu belirtilerden en az biri (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi- istek kaybı ya da zevk almamadır.

1. Kişinin öznel olarak bildirdiği veya başkalarınca gözlenen, günün çoğunda, neredeyse her gün olan depresif duygudurumun bulunması

2. Neredeyse her gün, günün çoğunda tüm veya neredeyse tüm etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da etkinliklerden zevk alamama olması

3. Çok kilo verme veya kilo alma ya da neredeyse her gün, iştahta azalma ya da artma

4. Neredeyse her gün, uykusuzluk ya da fazla uyuma

5. Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyon

6. Neredeyse her gün, yorgunluk ya da enerji azalması

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da suçluluk duyguları

8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da konsantre olmakta güçlülük çekme ya da kararsızlık yaşama

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

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

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

ICD 10'da BB-1 ve 2 ayrımı bulunmazken DSM-5'te ayrım yapılmıştır. BB tanısı için kişinin hayatı boyunca en az bir kez mani/hipomani dönemi geçirmesi gerekmektedir. DSM-5 tanı ölçütleri aşağıda sıralanmıştır (44) (95).

Bipolar I bozukluk

Hastanın yaşamı boyunca en az 1 manik dönem için DSM-5 kriterleri karşılanmıştır. Manik dönemin öncesinde veya sonrasında hipomanik veya majör depresif ataklar olabilir. Manik ve majör depresif dönem(ler)in ortaya çıkması şizofreni, şizoaffektif bozukluk, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da diğer şizofreni spektrumu ya da psikotik bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

Bipolar II bozukluk

Hastanın yaşamı boyunca en az 1 hipomanik dönem ve en az 1 majör depresif dönem için DSM-5 kriterleri karşılanmıştır. Manik atak öyküsü yoktur. Hipomanik ve majör depresif dönem(ler)in ortaya çıkması şizofreni, şizoaffektif bozukluk, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk veya diğer şizofreni spektrumu veya psikotik bozukluklarla daha iyi açıklanamaz. Hipomani ve depresyon dönemleri arasında sık sık geçişin neden olduğu depresif belirtiler veya öngörülemezlik, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya veya toplumsal, mesleki alanlarda veya önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

Siklotimik bozukluk

Eşik altı depresif ve hipomanik dönemlerden oluşan duygudurum bozukluğudur. Hasta en az 2 yıldır semptomatik olmalı ve semptomsuz 2 aydan fazla olmamalıdır (44, 95).

2.2. ALKOLVE MADDE KULLANIM BOZUKLUĞU

2.2.1. Tanım ve tarihçe

Alkol ve madde kullanım bozukluğu(AMKB); kişinin günlük hayatını oldukça etkileyen; madde arama, kullanma davranışlarıyla uğraş içinde olduğu kronik, tekrarlayıcı bir bozukluktur.

Yazılı belgelerden bilgi edinebildiğimiz kadarıyla ilk kötüye kullanılan madde alkoldür. İnsanoğlu alkolün gerginliği ve anksiyeteyi giderici etkilerini keşfetmiş ve ayrıca ona kutsal bir anlam da yüklemiştir. Tarihte alkolün ilk kullanımı muhtemelen fermente edilmiş bal veya meyvelerin tüketilmesi yoluyla olmuştur. Bilinçli bir şekilde üzüm fermentasyonu ve buradan alkol elde edilmesine yönelik ilk veriler M.Ö. 6000'lerde bugünkü Ermenistan bölgesinde gerçekleşmiştir (96). Eski Mezopotamya'ya ait reçete tabletlerinde şarabın ilaç olarak kullanıldığına işaret eden veriler bulunmaktadır (97). M.Ö. 2000' li yıllara ait belgelerde şarabın yapılışını anlatan çeşitli bilgi metinleri bulunmaktaydı. Hatta eski Roma' da şarap kutsal sayılarak şarap tanrısına isim verilmiştir. Hindistan' da esrar başarı manasına gelen "vişema" adını almıştır.

1960 yılına kadar madde bağımlılığı ciddi bir halk sağlığı problemi olarak görülmemiş olup sonraki yıllarda önemi vurgulanmaya başlamış ve tedavisine yönelik araştırmalar başlamıştır (98).

2.2.2. Epidemiyoloji

Reiger ve ark.' nın 1990 yılında yaptıkları bir çalışmaya göre ABD' de yaşam boyu madde kullanım sıklığı %16.7 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada alkol kötüye kullanımının yaşam boyu yaygınlığı %13,8 olarak belirtilmiştir. Kadınlara göre erkeklerde bağımlılık daha sık görülmektedir. Son yıllarda Türkiye'de bağımlılık ile ilgili yapılan araştırma sonuçları paylaşılmıştır. 2003 yılında yapılan bir çalışmada alkol içmeye başlama yaşının küçüldüğü ve bununla beraber de sorunların arttığı saptanmıştır. Yıllık prevalans erişkin erkekler için %1.7 iken kadınlarda %0.7' dir. Cinsiyetler arasındaki bu farkın biyolojik farklılıktan çok sosyal rollerle ilgili olduğu düşünülmektedir. Sosyal hayatta madde ile tanışma fırsatlarının daha fazla olması ile bu farkı oluşabilmektedir (98).

2.2.3. Etiyoloji

Alkol ve madde bağımlılığının anlaşılması için mutlaka genetik ve psikosoyal faktörler bir bütün olarak değerlendirilmelidir.

Genetik faktörler: Genetik faktörleri belirlemek için yapılan ikiz ve aile çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde bağımlılık; çift yumurta ikizlerinden daha fazla görülmüştür (99). Aile çalışmalarında ebeveynlerinde alkol/madde kullanımı olan çocuklarda bağımlılığın 5 kat daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Evlat edinme çalışmalarında; ailelerinde AMKB olan çocuklarda sonradan çevresel değişim yaşasalar da bağımlılığın geliştiği görülmüştür. Dopamin geni çalışılmış, bağımlı bireyler ile olmayanlar arasında farklılık tespit edilmiştir. Genetik etiyolojisinin aydınlatılması için çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (101).

Nörotransmitterler: Monoaminler pek çok ruhsal bozuklukta olduğu gibi AMKB' de de önemli rol oynamaktadır. Başta dopamin olmak üzere; noradrenalin ve serotonin ödül devresini etkileyerek bağımlılığın başlaması ve sürdürülmesinde önemli role sahiptir. Glutamat ve nitrik oksit; yoksunluk belirtileriyle ilişkilidir (102).

Nörogörüntüleme: Ödül ve motivasyonla ilişkili davranışları düzenleyen nükleus akkumbens; motivasyon, dikkat, davranışsal aktivasyonla ilgili olan prefrontal kortkeks ve dürtüsellik, korku-endişe ile ilişkili olan amigdala AMKB ile ilişkili beyin bölgeleridir (103).

Çevresel Faktörler: Çevresel faktörler araştırıldığında; genetik yükü aynı olan her kişide bağımlılığın görülmemesi, farklı nedenlerin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Çevresel ve toplumsal nedenler araştırılmıştır. Bir toplumda alkol ve madde kullanımı normal karşılanıyorsa, o toplumda bağımlılık davranışının daha sık görüldüğü gözlenmiştir. Toplumda yaygın olarak kullanılan sigara ve alkol, diğer maddelerin kullanımına zemin hazırlamaktadır. Aynı zamanda maddeye ulaşım ve o maddenin maliyeti de kullanımı etkileyen faktörlerdendir. Bir toplumda eğitim sisteminin gelişmemiş olması, yüksek işsizlik oranı, evlenmemiş veya boşanmış kişilerin fazla olması, yüksek suç oranı o toplumun bağımlılık davranışlarını arttırmaktadır (104).

2.3. BİPOLAR BOZUKLUĞA EŞLİK EDEN ALKOL VE MADDE KULLANIMI

AMKB belleğin, öğrenmenin, nöronal olgunlaşmanın, homoestatik dengelerin etkilendiği karmaşık bir ruhsal bozukluk iken BB tanısı, tedavisi ve izlenmesinde çeşitli güçlükler ve özellikler olan önemli, ciddi bir ruhsal bozukluktur. BB hastalarında AMKB görülme sıklığı 6 kat daha yüksektir. BB ve AMKB' nin birlikte bulunması durumunda tanı, tedavi sorunları artmakta, seyir ve prognoz etkilenmektedir (107).

2.3.1. Epidemiyoloji

BB' nin alkol ve diğer madde kötüye kullanımı ile birlikte yüksek oranda görülmesi pek çok epidemiyolojik araştırmada rapor edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri' nde beş büyük metropol bölgesinde yürütülen majör psikiyatrik bozuklukların epidemiyolojik alan çalışmasında alkol ve madde kullanım sıklığı araştırılmış, antisosyal kişilik bozukluğu dışında en yüksek oran BB olarak belirlenmiştir. Benzer bir araştırmada ABD' de 42.000 katılımcı ile yapılan bir çalışmada mani döneminde olan katılımcıların son 12 ay içerisinde madde kötüye kullanımının 14 kat ve alkol kötüye kullanımının 6 kat arttığı belirlenmiştir. Danimarka popülasyonunda madde kötüye kullanımına ilişkin yapılan yakın zamanlı 463.003 kişilik kapsamlı bir kohort çalışmasında BB olan hastaların yaşam boyu madde kötüye kullanım prevelansının yaklaşık %32 olduğu, bu kötüye kullanımların % 25' ini alkolün oluşturduğu saptanmıştır. Ayrıca kötüye kullanımı olan hastalar genel popülasyona kıyasla daha yüksek bir yaşam boyu mani (%3,7-13,4) ve hipomani (%3,7-13,4) oranına sahip bulunmuştur (107).

Bir diğer çalışmada 89 hastanın iyi karakterize edilmiş klinik örnekleminde BB-1' in yaklaşık %58'i, BB-2' nin ise %39'unun herhangi bir madde kötüye kullanımı ile birlikte görüldüğü; BB-1 ve 2 için en sık bildirilen kötüye kullanım maddesinin sırasıyla alkol (%49 ve %38,9), esrar (%20 ve %5,6), kokain (%11 ve %5,6), sedatif hipnotik (%7) (%5,6), uyarıcılar (%5,6 ve %5,6), opioid (%5,6 ve %5,6) ve halüsinojenlerin (%2,8 ve %5,6) olduğu saptanmıştır.

BB-I' de yaklaşık üçte bir oranında (%28) iki maddenin birlikte kötüye kullanımının olduğu, %11 oranında üç madde kötüye kullanımının birlikte görüldüğü belirtilmiştir (109).

2.3.2. Etiyoloji

BB nöroanatomik modeli (limbik-talamik-kortikal, limbik-striatal-pallidal-talamik ve striatal ventral pallidal-talamik-kortikal nöro-devreler gib), bağımlılığın nöroanatomik modeli ile büyük ölçüde örtüşen beyin bölgelerini kapsamaktadır (110).

Madde kullanımında dopamin nöro-iletiminin ödül merkezindeki önemi anlaşılmıştır. Bunun yanı sıra glutamaterjik sistemde nöroadaptasyon kronik madde kullanımındaki uzun vadede oluşan değişikliklerle ilişkili olabilmektedir. Glutamat sinaptik plastisitede önemli rol oynamaktadır. Nukleus akkumbenste glutamaterjik projeksiyonların hücresel adaptasyonu doğal ödül değerinde azalma, alternatif davranışları seçmede zorlanma, madde ilişkili uyaranların artması ile madde arama davranışlarının artmasına yol açabilmektedir. Nukleus akkumbenste dopamin aktivitesi tüm kötüye kullanılan maddelerde görülmektedir. Bir çok madde HPA ekseni aktive eder, çekilme sırasında noradrenerjik sistemlerde değişikliğe yol açmaktadır. Glutamaterjik transmisyonda düzensizlik bipolar bozukluk ve madde kullanım bozukluklarında önemlidir. Kronik alkol kullanımı sonucu tekrarlayan entoksikasyon ve çekilme döngüsü beynin bir çok bölgesinde hücre dışı glutamat düzeyinin artmasına yol açmaktadır. Aynı zamanda glutamat nörotransmisyonu BB' de de görülmektedir. Lityum tedavisi ise glutamat artışını normal düzeyine döndürerek, glutamat uptake ini regüle etmekte ve dengelemektedir.

Nörogörüntüleme çalışmalarında frontostriatal ve frontolimbik ağda her iki bozuklukta anormallik tespit edilmiştir. Glutamaterjik eferentlerin limbik ve diğer subkortikal yapılara uzandığı prefrontal korteksin alt bölümlerinde, gri madde volümünde azalma alkol bağımlılarında ve BB' de tespit edilmiştir.

Çeşitli genetik ve çevresel yatkınlık oluşturan etmenler kronik stres ve değişmiş nörobiyolojinin gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Kortikotrofin salgılayıcı faktör stres devresinin aktivasyonunda; AMKB, BB ve diğer psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Erken yaşam stresi ve kronik stres, dopamin sisteminin strese duyarlılığının değişmesine yol açarak uzun süreli stres cevabının değişmesi ile sonuçlanarak madde kullanımına duyarlı kılmaktadır (111).

2.3.3. Komorbidite

BB' ye eşlik eden AMKB için risk faktörleri arasında genç yaş, erkek cinsiyet, boşanmış veya hiç evlenmemiş olmak gibi sosyodemografik özellikler bulunmaktadır.

BB ile MKB' nin yüksek oranda birlikte bulunmasını açıklayan hipotezler şu şekildedir:

1) AMKB, BB'nin bir belirtisi olarak ortaya çıkmaktadır. Bu hipoteze göre alkol ve madde kullanımının duygudurum epizodlarına bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda BB hastalarının 3/4'ünde mani döneminde alkol kullanım miktarı değişmemekte, 1/4'inde artmaktadır. Depresif dönemde ise 2/3' sinde alkol kullanım oranı değişmemekte, 1/3' inde artmaktadır

2) AMKB, BB' nin ortaya çıkışına neden olmaktadır. Bu hipoteze göre AMKB, BB sonrasında ortaya çıkmaktadır; ancak klinikte hastaların çoğunda çok sayıda atak ve uzun seyirli hastalık dönemleri görmekteyiz bu nedenle hangi bozukluğun önce başladığını belirlemek güç olmaktadır (112). Strakowski ve ark, ilk atak BB hastalarını araştırmış ve % 75' inde ilk atak öncesinde AMKB olduğunu, % 25' inde eş zamanlı başlangıç olduğunu saptamışladır (113).

3) AMKB, BB hastalarının hastalık belirtilerini kendi kendine tedavi etme girişimidir. BB belirtilerinin giderilmesi (self medikasyon) amaçlı alkol ve madde kullanıldığı bu hipotezin araştırıldığı çalışmalarda 1/4 kadar hastanın bu yola başvurduğu saptanmıştır.

Depresif dönemlerde aktive edici ve duygudurum yükseltici etkileri nedeniyle stimülanların; mani dönemlerinde irritabilite ve psikomotor ajitasyonu azaltma amaçlı sedatif aksiyolitiklerin kötüye kullanıldığı saptanmıştır. En yüksek self medikasyon amaçlı kullanım grubunun BB-1 grubu olduğu (%41) ve erkeklerde kadınlardan 2 kat daha fazla görüldüğü belirlenmiştir. Self medikasyon hipotezine göre AMK, BB sonrasında ortaya çıkmaktadır. Pek çok çalışma bunun aksini göstermekte ve self medikasyonu destekleyen yeterli çalışma bulunmamaktadır (114). Çalışmaların çoğunda AKMB' nin BB' den önce ortaya çıktığı belirtilmiştir. AKMB' nin BB için bir risk faktörü olduğunu destekleyen hipotez duyarlılaşma ve tutuşma fenomeni ile açıklanmaktadır ve ilk atakların bu şekilde tetiklendiği, sonrakilerin ise spontan olarak gerçekleşebiliği belirtilmiştir. Sonradan gelişen spontan tekrar eden epizodlar davranışsal duyarlılaşma ile açıklanmıştır. Bazı yatkın bireylerde madde kullanımı ile tekrar eden bir psiko-biyolojik stresör oluşmakta böylece duyarlılaşma gerçekleşmekte ve davranışsal duyarlılaşma ile merkezi sinir sisteminde kalıcı değişiklikler yaşanmaktadır. Sonuç olarak madde kullanımı devam etmese de ataklar kendiliğinden olmaktadır (115).

4) AMKB ve BB ortak risk faktörlerine sahiptir. İki bozukluğun da nöropatolojisinin tam olarak bilinmemesi bu hipotezin doğrulanmasını zorlaştırmıştır; ancak yapılan bazı çalışmalar vardır. İki hastalığın ortak risk faktörlerine bağlı olması genetik risk faktörleri ile ilişkili olabilmekte ve yapılan çalışmalarda ailelerinde AMKB olan BB hastalarının, olmayanlara göre AMKB açısından daha riskli olduğunu saptayan çalışmalar bulunmaktadır. Aksini gösteren, iki bozukluğun bağımsız genetik geçişini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca ortak komorbidite olarak genetik etkenlerden çok çevresel olanlar ön plandadır. Psikobiyolojik stres duyarlılaşma ve tutuşma fenomeni ile duygudurum atakları oluşabilmektedir. Aynı şekilde AMKB, yaşamsal stresör sonrasında başlayabilmektedir.

Sonuç olarak BB ve AMKB' nin yüksek komorbidite oranını açıklamak için belli bir hipotezi destekleyecek yeterli kanıt bulunmamakla birlikte hipotezlerin hepsinin birlikte etkili olabileceği düşünülmektedir (115).

2.3.4. Klinik görünümler

Bipolar bozukluk; AMKB, anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif

bozukluk, dürtü kontrol bozukluğu, yeme bozukluğu, kişilik bozukluğu, kardiyovasküler ve solunum hastalıkları gibi pek çok tıbbi ve ruhsal durumla beraber görülebilmektedir (116-118).

Bipolar bozukluk ile AMKB' yi ilişkilendiren çalışmalarda çift yönlü olumsuz etki üzerinde durulmuştur. AMKB' nin BB üzerindeki etkileri semptom şiddeti, epziod seyri, tedavi uyumu ve etkinliği olarak sayılabilmekte; AMKB ile artan dürtüsellik ve intihar davranışı ile BB klinik prezentasyonunun gidişatı kötüleşmektedir (109, 119-122). Klinik görünümde eş tanı halinde daha sık ve şiddetli epizodlar ve lityum direnci görülmektedir. Komorbidite olması her iki hastalıkta kronisite kazanımına, döngünün hızlanmasına, başlangıç yaşının erkene kaymasına, daha sık atak görülmesine, dürtüsel davranış ve yasal sorunlara, tedaviye olumsuz yanıt ve dirence ve daka sık hastane yatışa neden olmaktadır (123).

BB alt tipleri arasında AMKB ile en çok ilişkilendirilen karma tip ve hızlı döngülü alt tipler olmuştur. Dürtüsellik her iki hastalık için de risk faktörü olup özellikle manik ve karma dönemde dürtüsellik artışı ile madde kullanım riski artmaktadır. Öte yandan AMKB eş tanısı BB teşhisini geciktirerek tedavisini güçleştirebilmektedir. Ayrıca çoklu eş tanıların varlığı BB semptomlarını karıştırıp, ağırlaştırmakla aynı zamanda alkol-madde kullanımına karşı kişinin savunmasızlığını da arttırmaktadır (124, 125). AMKB varlığında BB teşhisi çok daha zor olmaktadır. Literatürde semptomların ilk ortaya çıkışı ile tanı konması arasında yaklaşık 10 yıllık bir gecike olduğu bildiren araştırmalar bulunmaktadır. Bu gecikmenin nedeninin büyük ölçüde manik semptom öyküsünün tespit edilmesindeki zorluktan ve çoğu hastanın daha çok depresif dönemde yardım aramasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Komorbid madde kötüye kullanımı varlığı, BB prezentasyonunu taklit eden, belirtileri belirsizleştiren ve şiddetlendiren semptomlar üretebilir (126).

2.4. BİYOLOJİK RİTİM VE UYKU KALİTESİ

2.4.1. Uyku tanımı ve uyku kalitesi

Uyku vücudun ruh ve beden bakımından dinlenmesini sağlayan, davranışsal ve fizyolojik kriterleri olan bir süreçtir. Davranışsal kriterler arasında hafif hareketlilik, kapalı gözler, karakteristik türe özgü bir uyku duruşu, dış uyaranlara azaltılmış yanıt, sessizlik, artan tepki süresi, yüksek uyarılma eşiği, bozulmuş bilişsel işlev ve tersine çevrilebilir bir bilinçsiz durum yer almaktadır. Fizyolojik kriterler ise elektro-ensefalografi, elektro-okülografi ve elektromiyografi bulgularının yanı sıra ventilasyon ve dolaşımdaki diğer fizyolojik değişiklikleri temel alır. Uyku iki bağımsız duruma ayrılmaktadır.

Non- rapid eye movement (NREM) ve rapid eye movement (REM) uykusu dönüşümlüdür ve her döngü yaklaşık 90-100 dakika sürmektedir. Normal bir uyku periyodu sırasında bu tür dört ila altı döngü kaydedilmektedir. İlk iki döngüye yavaş dalga uykusu hakimdir (evre N3); ancak sonraki döngülerde bu aşamalar sadece kısa bir süre not edilir ve bazen hiç not edilmez. Normal şartlar altında, uyanıklıktan uyku başlangıcına, NREM uykusundan REM uykusuna doğru düzenli bir ilerleme gözlemlenmektedir. Rahat bir uyanıklık; EEG kaydında, uyanık göz hareketlerinde ve artan kas tonusunda davranışsal bir sessizlik durumu ve fizyolojik bir alfa ve beta frekans durumu ile karakterize edilmektedir. Uyku ve uyanıklık döngüsünden sapma, REM uykusunun kısa uyku başlangıcı veya uykuda solunum bozukluğu gibi durumlarla ilgili uyku bölünmesi ile karakterize edilen narkolepsi gibi uyku durumu kararsızlığı koşullarında görülebilmektedir. Bazı ilaçlar (antidepresanlar gibi), yavaş dalga veya REM uykusunun normal görünümünü azaltabilir ve bazen ortadan kaldırabilir. Uyku ve uyanıklık durumu; fetüs, erken doğmuş yeni doğan bebek, okul öncesi çağ ve ergenden yetişkine evrimi; merkezi sinir sisteminin olgunlaşmasına bağlı olarak düzenli bir şekilde gelişmektedir. Nörolojik, çevresel ve genetik faktörlerin yanı sıra eşlik eden tıbbi veya nörolojik bozuklukların uyku üzerinde önemli etkileri olmaktadır.

Aynı zamanda uyku gereksinimleri bebeklikten yaşlılığa önemli ölçüde değişmektedir. Yenidoğanların günde 16 saat uyku ile polifazik bir uyku düzeni vardır. 3-5 yaş arasında uyku ihtiyacı günde yaklaşık 10 saate düşmekte, okul öncesi çocuklarda uyku iki fazlı bir model almaktadır. Yetişkinler, gece başına ortalama 7,5-8 saat süren tek fazlı bir uyku düzeni sergilemektedir. Yeni doğan bebek, zamanın yaklaşık %50'sini REM uykusunda geçirmekte; ancak 6 yaşına kadar bu süre normal yetişkin düzeni olan %25'e inmektedir. Yeni doğmuş bir bebek uykuya daldığında hemen REM uykusuna geçmektedir. Prematüre bebeklerde REM uykusunu uyanıklıktan ayırt etmek genellikle zordur. 3 aylıkken, yetişkin uykusunun NREM-REM döngüsel modeli kurulmaktadır. Bununla birlikte, NREM-REM döngüsünün süresi bebeklerde daha kısadır, yaklaşık 45-50 dakika sürer ve 5-10 yaşlarında 60-70 dakikaya ve yaşa göre 90-100 dakikalık normal yetişkin döngüsel paternine yükselmektedir.

Uyku alışkanlığına bağlı olarak başlıca iki grup " akşam ve sabah sirkadiyen fenotipleri " tanınmaktadır. Akşam türleri (baykuşlar) erken kalkmakta güçlük çekmekte, sabahları yorgun hissetmekte; ancak günün sonuna doğru kendilerini taze ve enerjik hissetmektedirler. Bu insanlar akşamları en iyi performansı gösterip; geç yatıp geç kalkmaktadır. Buna karşılık, sabah türleri (tarlakuşları) erken uyanmakta, dinlenmiş hissetmekte ve sabahları verimli çalışmaktadır. Aynı zamanda bu iki tip insanda vücut ısısı ritmi iki farklı eğri göstermektedir. Vücut ısısı, sabah tiplerinde akşam tiplerine göre bir saat daha erken akşam zirvesine ulaşmaktadır. Sabah ve akşam tipleri büyük olasılıkla genetik faktörler tarafından belirlenmektedir.

Uyku ihtiyacı farklı kişilik özellikleri veya diğer psikolojik faktörlerden ziyade kalıtım tarafından belirlenmektedir. Uyku gereksinimi; gün boyunca uyanık kalmak ve yeterince işlev görmek için gereken optimal uyku miktarı olarak tanımlanmaktadır. Ortalama bir yetişkin için uyku gereksinimi çevre veya kültürel farklılıklardan bağımsız olarak yaklaşık 7,5-8 saattir (127).

Uyku kalitesini değerlendiren pek çok çalışmada farklı vardiyalarda çalışan ve düzensiz uyku/uyanıklık programlarına sahip olan nüfusun büyük bir bölümünün kronik olarak uykudan mahrum olduğu bulunmuştur (128). Risk altındaki gruplar arasında doktorlar, hemşireler, itfaiyeciler, şehirler arası kamyon şoförleri, polis memurları, lise ve üniversite öğrencileri yer almaktadır. Amerika' da geçen yüzyılın başında yapılan bir araştırma ile yüzyılın sonuna doğru yapılan bir araştırmayı karşılaştırılmış, toplumun her gece yaklaşık 1,5 saat kadar uykusuz kaldığı belirtilmiştir. Artan çevresel ışık ve ses, sanayileşme, çeşitli vardiyalarda çalışan insan sayısının artması ve televizyon ve radyonun ortaya çıkışı, toplam uyku saatlerinin azalmasından sorumlu faktörlerden bazıları olarak gösterilmektedir (129). Toplam, kısmi ve seçici uyku yoksunluğunun sonuçlarını incelemek için deneyler yapılmıştır. Bu deneyler hayvanlarda hayatta kalmak için uykunun gerekli olduğunu açıkça göstermiştir; ancak pratik açıdan insanlarda uzun süreli (örneğin haftalar ila aylar) tam uyku yoksunluğu çalışmaları yapılamamaktadır. Sıçanlarda yapılan deneylerde 10-30 gün boyunca uykusuz kalan tüm sıçanlar, artan gıda alımına rağmen kilo verdikten sonra ölmüş, ayrıca sıcaklık kontrolünü kaybetmiştir. REM uykusundan yoksun bırakılan sıçanların ölmesi, yavaş dalga uykusundan yoksun olanlara göre daha uzun sürmüştür. Uyku kalitesine odaklanan gözlemsel çalışmalar, "mikro uyku" epizodlarının (yani kısa NREM uykusu bölümleri) sık meydana geldiğini ve motivasyon kaybının neden olabileceği performans düşüşünü ortaya çıkarmıştır. Bu tür deneklerde yapılan çoklu uyku gecikmesi testleri ile kanıtlandığı gibi, uyku yoksunluğu gündüz uyku eğilimini artırmaktadır. Uyku yoksunluğunun gündüz uykululuğa; performans, uyanıklık, dikkat ve konsantrasyonda bozulmaya neden olduğu kanıtlanmıştır.

Aşırı gündüz uykululuğu da temel olarak dört alanı etkilemektedir:

(1) iş ve okulda performans ve üretkenlik,

(2) yükssek kortikal işlevler,,

(3) yaşam kalitesi ve sosyal etkileşimler,

(4) morbidite ve mortalite (130).

Uyku kalitesizliği ve gündüz aşırı uyku hali hem fizyolojik hem de patolojik nedenlerden kaynaklanabilmektedir.

1. **Fizyolojik Nedenler:** Yaşam tarzı ve düzensiz uyku/uyanıklık programı ile ilgili uyku yoksunluğu ve uyku halini ifade etmektedir. Öncelikle gündüz uykululuğu yorgunluktan ayırt etmek önemlidir.

Davranışsal tanıma dayalı olarak yorgunluk, uykunun varlığı için daha önce bahsedilen kriterlerin yokluğu ile ayırt edilebilir. Yorgunluk; motivasyon ve dürtü eksikliği ile birlikte sürekli bir enerji eksikliği durumunu tanımlamaktadır. Ek olarak, yorgunluk genellikle uykululuğun ikincil bir sonucudur. Yaşam tarzı ve yetersiz uyku nedeniyle aşırı uykulu olan gruplar arasında genç yetişkinler ve yaşlı bireyler, düzensiz vardiyadaki işçiler, sağlık uzmanları (örneğin doktorlar, özellikle asistanlar ve hemşireler), itfaiyeciler, polis memurları, tren sürücüleri, pilotlar ve uçuş görevlileri, ticari kamyon şoförleri ve yaşamda ilerlemek için rekabetçi dürtüleri olan, fedakarlık yapan kişiler bulunmaktadır. Ergenlerde ve genç erişkinlerde aşırı uykulu olmanın nedenleri hem biyolojik hem de psikososyal faktörleri içerir. Bu gruplardaki geç yatma ve uyku yoksunluğunun bazı nedenleri arasında akranlarla sosyal etkileşimler, spor, diğer ders dışı faaliyetler, okula başlamak için erken uyanma saatleri ve geceleri ek çalışması gerektiren akademik yükümlülükler bulunmaktadır. Ayrıca, sirkadiyen zamanlama sistemi, gençlerde uyku fazı gecikmesi ile değişebilir. Vardiyalı çalışma ile ilişkili uyku kalitesinde bozulma ve gündüz uykululuğu tanımlanmıştır (131).

2. **Patolojik Nedenler:** Birincil uyku bozuklukları, obstrüktif uyku apne sendromu, merkezi uyku apne sendromu, narkolepsi, idiyopatik hipersomni, sirkadiyen ritim uyku bozuklukları, periyodik uzuv hareket bozukluğu, huzursuz bacak sendromu, davranışsal olarak indüklenen yetersiz uyku sendromu, yetersiz uyku hijyeni, Küçük Levin Sendromu, mevsimsel depresyon

Aşırı uykululuğun nörolojik nedenleri arasında merkezi sinir sitemi tümörleri, vasküler lezyonlar ve bunun gündüz uykululuğuna yol açan posterior hipotalamus ve talamusa yansımaları sayılabilmektedir. Bu sistemin lezyonlarının sadece uykululuktan ziyade sıklıkla komaya neden olduğu unutulmamalıdır. Beyin tümörleri (örn., astrositomlar, suprasellar kistler, metastazlar, lenfomalar ve posterior hipotalamusu etkileyen hamartomlar, pineal tümörler ve üst beyin sapının astrositomları) aşırı uykululuğa neden olabilmekte; uzamış hipersomni, üçüncü ventrikül bölgesindeki tümörlerle ilişkili olabilir. Kraniofaringioma, hipotalamik ve hipofiz bölgelerinin diğer tümörlerinden kaynaklanan hipokretin eksikliği ile birlikte katapleksinin de eşlik edebildiği"ikincil" narkolepsi tarif edilmiştir. Uyku hali ile ilişkili katapleksi, uyku felci, ve hipnagojik halüsinasyonlar, üçüncü ventrikül duvarlarının infiltrasyonu olan rostral beyin sapı gliomaları olan hastalarda tarif edilmiştir. Diğer nörolojik nedenler arasında bilateral paramedian talamik ve bazen diğer kortikal ve subkortikal enfarktlar yer almaktadır. Serebral sarkoidoz, Whipple hastalığı ve hipotalamusun tutulduğu tümörler şiddetli hipersomnolans ile ortaya çıkabilen semptomatik veya sekonder narkolepsiye neden olabilmektedir. Alzheimer hastalığı ve multisistem atrofi gibi belirli nörodejeneratif hastalıklar da neden olabilmektedir (131).

3. **Genel Tıbbi Bozukluklar:** Karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, elektrolit bozuklukları, kalp yetmezliği, şiddetli anemi, endokrin nedenleri, hipotiroidizm, akromegali, hipoglisemi, hiperglisemi

Karaciğer, böbrek veya solunum yetmezliği, elektrolit bozuklukları gibi çeşitli sistemik hastalıklar; gündüz aşırı uykululuk ile sonuçlanan metabolik ensefalopatilere neden olabilmektedir. Diğer tıbbi nedenler arasında konjestif kalp yetmezliği ve şiddetli anemi vardır. Hipotiroidizm ve akromegali de ilişkili

uyku apne sendromu nedeniyle nedenler arasındadır. Diabetes mellitustaki hipoglisemik ataklar ve şiddetli hiperglisemi ek nedenlerdendir (132).

4. **Psikiyatrik veya Psikolojik Nedenler:** Depresyon, psikojenik tepkisizlik veya uyku hali
5. **Nörolojik nedenler:** Nörodejeneratif bozukluklar, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, çoklu sistem atrofisi, miyotonik distrofi ve uykululuğa neden olan diğer nöromüsküler bozukluklar, diensefalonu etkileyen ve yer kaplayan tümörler/lezyonlar (yani tümörler, demiyelinizan veya vasküler lezyonlar), travma sonrası aşırı uyku hali, ensefalopatiler, serebral tripanosomiasis (Afrika uyku hastalığı), uyku apnesine ikincil
6. **İlaçla İlgili Hipersomni: H**ipnotikler, anksiyolitikler, sedatif antidepresanlar (örneğin, trisiklik antidepresanlar, trazodon), antipsikotikler, antihistaminikler, narkotik analjezikler, beta blokerler, toksin ve alkole bağlı hipersomnolans

   Benzodiazepin ve benzodiazepin olmayan hipnotiklere ve sedatif antidepresanlara (örneğin, trisiklik antidepresanlar ve trazodon) ek olarak, benzodiazepin olmayan nöroleptikler, antihistaminikler, antipsikotikler, çoğu eski nesil antiepileptik ilaçlar ve tramadol dahil narkotik analjezikler de gündüz uykululuğa neden olmaktadır. Hipertansiyon tedavisine yönelik beta blokerler de bazen aşırı uykululuğa neden olabilmektedir (132).

2.4.2. Sirkadiyen Ritim

Sirkadiyen ritmi düzenleyen ana merkez, anterior hipotalamusta bir çift yapı olarak bulunan suprakiyazmatik nükleus (SKN)'tur (133). Vücut çekirdek ısı ritmi, uyku-uyanıklık döngüsü ve bazı hormonların (büyüme hormonu, kortizol ve melatonin) salgılanması SKN' nin kontrolündedir. Bu mekanizma, organizmanın fizyolojik işleyişinin dış çevre ile uyum halinde çalışmasını ve farklı koşullarda ritmik fonksiyonların sürdürülmesini sağlar. Işık, en önemli ritim düzenleyicidir. Diğer düzenleyiciler sosyal ve fiziksel aktivitelerdir. Melanopsin içeren ışığa duyarlı retinal ganglion hücreleri tarafından ışık algılanır ve retinohipotalamik yolak ile SKN'ye aktarılır. Işık uyarısı, karmaşık nöral ağlar

ile superior servikal ganglion üzerinden pineal beze aktarılır ve ışığın etkisi ile melatonin sentezi baskılanır.

Akşam saatlerinde oldukça hızlı yükselen melatonin seviyesi, sabah 3:00 ile 05:00 saatleri arasında en yüksek düzeyine ulaşırken, gün içinde en düşük seviyelere iner.

Günlük aktivite ve davranışlar aynı şekilde uyku/uyanıklık döngüsü, vücut ısısı ve nöroendokrin salgılama gibi temel fizyolojik süreçler de dahil olmak üzere SR' yi koordine eden nöronal ana saat olan SKN'den gelen çıktıyı etkilemektedir. SKÇ ayrıca metabolizma için hayati önem taşıyan anahtar sinyalleri almakta ve retina içindeki özel hücreler tarafından yakalanan çevresel ışık ipuçlarından "günün saati" bilgisini türetmektedir. SR düzenlenmesinde dış ortamdaki aydınlık ve karanlık döngüsü önemlidir. İnsanlarda sirkadiyen bozulmanın etkilerine ilişkin epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilecek bir sirkadiyen düzensizlik biyobelirteci belirlemek önemli olmuş; dolaşımdaki melatonin seviyesinin, sirkadiyen düzensizliğin iyi bir biyolojik belirteci olduğu, hem laboratuvar bazlı hem de saha çalışmalarında gece vardiyalı çalışma ve gece ışığa maruz kalma ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir.

Diğer sirkadiyen belirteçlere göre (çekirdek vücut sıcaklığı gibi), çeşitli dış etkilerin varlığında görece sağlam kalmakta; idrar, kan ve tükürükteki metabolitleri aracılığıyla doğrudan ve dolaylı olarak güvenilir bir şekilde ölçülebilmektedir. Melatonin; kanıtlanmış ve güvenilir teknikler yoluyla idrar, kan ve tükürükte ölçülebildiği için, sirkadiyen düzensizliğin bir biyolojik belirteci olarak güçlü bir araç haline gelmiştir. Melatonin salgılanmasının amacı; iç hormonal ortamı, dış ortamın aydınlık-karanlık döngüsüne senkronize etmektir. Melatonin; epifiz bezi tarafından dış ortam karanlığında salgılanıp, retinadan algılanan ışık tarafından baskılanmaktadır. Retinohipotalamik yol, retinadan melatonin üretimini buna göre düzenlemek için epifiz bezine sinyal üreten SKN' ye bilgi taşımaktadır. Daha uzun gecelerde melatonin salınımı ~12+ saatlik bir üst sınıra ulaşmaktadır. Gündüz vardiyasında çalışanlarda tipik uyku-uyanıklık periyodu sırasında, dolaşımdaki melatonin konsantrasyonları gündüzleri düşük ve geceleri daha yüksektir, karanlıktan sonra konsantrasyonda karakteristik bir artış

ve karanlık aralığın orta noktasına yakın bir tepe noktası sergilemektedir (134). Çok kısa bir biyolojik yarı ömre sahip olan ve karaciğer tarafından hızla metabolize edilen plazma melatonini, numune toplama süresi boyunca dolaşan melatonin miktarını yansıtır.

Böylece, plazmada melatoninin düzenli aralıklarla ölçümü sirkadiyen bir ritim gösterecek ve melatonin salgısının başlangıcının, melatonin salgısının süresinin, dolaşımdaki melatonin tepe seviyelerinin ve en yüksek salgılamanın meydana geldiği zamanın belirlenmesine olanak tanıyacaktır.

Oküler ışığa maruziyet doğrudan sirkadiyen mekanizmaları etkilemektedir. Yeterli yoğunlukta gece aydınlatması melatonin üretimini tamamen bastırmaktadır (135-137). Yapılan bir çalışmada gece boyu ard arda geciken saatlerde parlak ışık uygulaması yapılan deneklerde uygulamadan 1 gün sonra faz kayması olduğu, 4.günde başlangıç fazına dönüş olduğu saptanmıştır. Vardiyalı çalışmanın melatonin üzerine etkisini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Marie ve ark. çalışmasında gündüz vardiyasında çalışan hemşirelere kıyasla gece vardiyasında çalışan hemşirelerde 24 saatlik idrarda idrardaki melatonin metanoliti olan 6-sülfatoksimelatoninin düşük olduğu saptanmıştır (138,139).

2.4.3. Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları

Sirkadiyen ritim uyku bozukluğu, doğal olan uyku uyanıklık ritminin kronik şekilde bozulduğu bir tanıdır. Bu bozuklukta uykusuzluk ve gün içi artmış uykululuk, sosyal-mesleki azalmış işlevsellik görülmektedir. Tanı en az 10 günlük uyku günlüğü notları, aktigrafi kaydı ve 3 aydan uzun süre devam eden şikayetlerle konmaktadır (141).

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırma Ölçütleri' ne göre, yedi ayrı sirkadiyen ritim uyku bozukluğu tanımlanmıştır (143).

Uluslararsı Uyku Bozuklukları Sınıflandırma Ölçütleri' ne Göre Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları Sınıflandırması

1. Gecikmiş Uyku Fazı Bozukluğu
2. Erken Uyku Fazı Bozukluğu
3. Düzensiz Uyku-Uyanıklık Ritim Bozukluğu
4. Serbest Gidişli uyku Fazı Bozukluğu
5. Vardiyalı Çalışma Tipi Uyku Fazı Bozukluğu
6. Jet-lag Tipi Uyku Fazı Bozukluğu
7. Başka Türlü Adlandırılamayan Uyku Fazı Bozukluğu

1. Gecikmiş Uyku Fazı Bozukluğu

Uyku saatinde 2 saat veya daha fazla gecikmeyle karakterizedir (143). Gece 02.00' den sonra uykuya dalabilme, sabah geç uyanma paterni vardır. Bir sebepten dolayı erken kalkmaları gereken bu kişiler uyanmakta zorluk çekmektedir. Mecburen erken kalma neticesinde uykusuzluk ve gün içi uykululuk yaşanmakta bu da kognitif bozulmalara sebebiyet vermektedir (144). Ortalama uyanma saatleri 10.00' dan sonra olup uyku yoksunluğu ile faz düzenleme fonksiyonlarında yetersizlik olduğu gösterilmiştir (145).

Görülme sıklığı %0.13-0.17 olup genç erişkinlerde ise bu oran %3-8' dir (146, 147). CLOCK (Circadian locomotor output cycles kaput), PER3 (Human period 3) ve AANAT (Aralkylamine N-acetyltransferase) gibi gen polimorfizmlerinin kaynak oluşturduğu düşünülmektedir (149, 150).

Tanı uyku günlüğü ve aktigrafiyle konulmaktadır (151, 152). En çok eşlik eden ruhsal hastalıklar MKB, MDB ve anksiyete bozukluğudur (153,154). Eşlik eden ruhsal hastalıklar sebebiyle gecikmiş uyku fazı olan kişilerde ruhsal muayene ayrıntılandırılmalıdır (155).

1. Erken Uyku Fazı Bozukluğu

Üç aydan fazla süredir planlanan vakitten erken uyuma ve uyanmayla karakterizedir. Uykuya dalma ve sabah erken uyanma şikayetleri olan bireyler genellikle 18.00 sonrasında uykululuk, 05.00 civarında uyanma tarifler (144).

Gün içi uykululuğun az görüldüğü bireylerde, uyuma zamanı gecikirse yorgunluk yaşanmaktadır. Sıklığı gecikmiş uyku fazına göre daha seyrektir. Yaş ilerledikçe sıklık artmaktadır. Erişkinlerde görülme sıklığı %0.25 ile %7 olup bu oran yaşlı bireylerde ve erkeklerde daha fazladır (148). PER2 (Human period 2) ve CK1 (Casein Kinase 1) gen mutasyonları ve çevresel nedenler etkendir (158).

2. Düzensiz Uyku-Uyanıklık Ritim Bozukluğu

Düzensiz uyku ve uyanıklık ritmi ile karakterizedir. Uyku bölünmüş halde olup gün içinde üçten fazla yaklaşık 3 saat süren periyotlar bulunmaktadır. Bu periyotlardan en uzunu 02:00-06:00 saatleri arasında görülmektedir. Görme kusuru olan bireylerde bu tip bozukluk sık görülmektedir (159). Yaşlı, demansı olan, kataraktlı bireylerde sık görülmekte; yaşlılığın getirdiği komorbiditelerin sebebiyet veridği düşünülmektedir (160). Kullanılan ilaçlar, AMKB da sebepler arasındadır. Uykusuzluk veya gündüz artmış uykululuk görülebilmektedir (143).

3. Serbest Gidişli Uyku Fazı Bozukluğu

Her gün bir önceki güne göre birkaç saat geç uyuma-uyanma ile karakterizedir. Görme kusuru fazla olan bireylerde görülmete, körlüğü olan bireylerde sıklığı artmaktadır. Aktigrafi kaydı ile uyku-uyanıklık döngüsündeki kayma gösterilebilmektedir (161). Gün içi melatonin ölçümleri ile de tanı konabilmektedir(162).

4. Vardiyalı Çalışma Tipi Uyku Fazı Bozukluğu

Meslek gereği çevresel-endojen ritim uyuşmazlığı yaşanmasıyla karakterizedir. Neticede kişiler gün içi artmış uykululuk yaşamaktadır. (163). Vardiyalı çalışma ile ruhsal bozuklukların görülme sıklığı armaktadır (164).

5. Jet Lag Tipi Uyku Fazı Bozukluğu

Aralarında belirgin zaman dilimi farkı bulunan bölgelerin hızlı bir şekilde geçilmesi nedeniyle oluşmakta, vücut hızla değişen yeni zaman dilimine uyum sağlayamamaktadır. Gün içi artmış uykululuk, gece uyuyamama yaşanmaktadır (165).

2.4.4. Kronotip (sabahlılık-akşamlılık)

Kişinin günlük işlevselliğinin en fazla olduğu zaman dilimini ifade etmektedir (166). Sabah tipi, akşamlılık tipi ve ara tip olmak üzere üç ayrı kornotip tanımlanmıştır. Sabahçıl özellikteki bireyler erken uyuyp uyanırken, akşamcıllarda durum tersidir.

Uyku zamanlaması ve süresini etkileyen faktörler genetik ve çevresel faktörlerdir. Sirkadiyen sistemin genetik temellerini araştıran çalışmalarda sirkadiyen sistemin genetik varyasyonlardan etkilendiği saptanmıştır. Bir insanın sirkadiyen periyodu 24,2 saatlik ortalamadan önemli ölçüde daha kısa veya daha uzun olabilir (167). Bu normal varyasyonun uç noktaları, insanlarda sirkadiyen periyodikliğin diğer özellikleriyle birlikte, güçlü bir şekilde genetik tarafından yönlendiriliyor gibi görünmektedir.

Genetik, çevresel faktörler, yaş her bir kişinin benzersiz günlük aktivite kalıpları olan "kronotip" olarak bilinen şeyi oluşturmaya yardımcı olur. Erken kronotiplerin uyku-uyanıklık döngüleri, günün erken saatlerinde faz kaymasına sahiptir ve bu da sabah tercihiyle sonuçlanırken, geç kronotiplerin akşam tercihi vardır (168).

Yaşın kronotip üzerindeki etkisi kadınları erkeklerden daha az etkiliyor gibi görünmektedir, bu da daha genç yaşlarda kadınlarda daha erken kronotiplerin prevalansının artmasına neden olurken 40 yaşın üzerinde bunun tersi olmaktadır (169).

Kronotip; genetik ve çevresel olmak üzere başlıca ki faktördern etkilenmekdir. Bu faktörlerden genetik olanında CLOCK, PER, Bmal genlerinin önemi vurgulanmaktadır. Çevresel faktörler ise sadece yaşanılan çevrenin aydınlık özellikleri değil, bireyin doğduğu zamanki mevsimsel özellikler, maruz kalınan ışık miktarı ile de ilişkilidir. Kronotipin yaşla değiştiği bilinmekte olup bu değişimin hormonal nedenlerle olduğu düşünülmektedir (170-172). Cinsiyet bir diğer önemli etmen olup erkeklerde akşamcıl, kadınlarda ise sabahçıl kronotip daha yaygın görülmektedir (148,173). Kişinin yaşamakta olduğu yerle ilgili çevresel faktörler araştırılmış, yaşanılan yern enlemi, kırsal bölge olması sabahlılık ile ilişkilendirilmiştir. Bunun nedeni kentsel nüfusta ışığa maruziyet fazlayken kırsal kesimde yapay ışığın azlığı nedeniyle kişilerin güneş zamanına

senkronize uyku-uyanıklık döngüsü yaşamalarıdır (174). Kalıtımsal ve biyolojik faktörler de kronotipi belirlemede etkili olmaktadır (175,176). Akşamcıllar gün içi az, akşam fazla ışık maruziyeti, kapalı alanda fazla kalma, düzensiz iş ve sosyal hayat ile karakterize olup bu bireylerde dürtüsellik, bağımlı davranış biçimi sıktır (177,178). Akşamcıl tipte ruhsal bozukluklar daha sık görülmekteyken sabahçıllarda daha yüksek gün içi kognitif fonkdiyonlar, düzenli iş ve sosyal yaşam olmaktadır (179,180). Akşamcıl tercih ile ilişkilendirilen şikayetler arasında dikkatsizlik, yeme alışkanlığında değişiklik, duygulanımda değişiklik bulunmakta; psikoz görülme sıklığı artmaktadır (29-32).

MDB, BB, anksiyete bozuklukları, AMKB, Blumia Nervosa, psikotik bozukluklar ile kronotip tercihleri işikilendirilmiştir (182-185). SR düzensizlikleri BB için bir endofenotip olabilmektedir (186-188). Anksiyete bozukluklarında akşamcıl kronotip psikosomatik yakınmalar, obsesif kompulsif semptomlar ve travma sonrası stres semptomları ile ilişkili olabilmektedir (189). Akşamcıl kronotip ve psikiyatrik sorunlarda ortak genetik faktörlerin olabileceği düşünülmekte, CLOCK ve PER3 gen polimorfizmleri ile akşamlılık; PER1 ve 2 polimorfizmleri ile sabalılık ilişkilendirilmektedir (190, 191).

Akşam kronotipi ile ruhsal bozukluklar arasındaki ilişki ortak genetik faktörler ve bazı kişisel özellikler (dürtüsellik, duyg dalgalanmaları yaşama, ödül yolağında bozulma) ile açıklanmaktadır. (192-194). .

Akşamcıl kronotip gençlerde madde kullanımı için belirgin bir risk etkeni olabilmektedir. Bu etki; ödül duyarlığı ve artmış dürtüselliğin artan madde kullanımı ve akşamlılık tercihi ile lişkisi üzerinde durulmaktadır (195-197).

2.5. BİPOLAR BOZUKLUK İLE SİRKADİYEN RİTİM VE UYKU KALİTESİ İLİŞKİSİ

Bipolar bozukluk için farmakolojik tedavilerdeki gelişmelere rağmen hastaların büyük kısmın ataklar arası dönemde de semptomatik olduğu ve 5 yıl boyunca relaps riskinin yüksek olduğu görülmüştür (198). Epizodlar arası işlevselliği bozan ve nüksü tetikleyen etkenleri tanımlamak bu sebeple önemli olmaktadır. Uyku problemleri hem atak dönemi hem de tedavi etkinliği bakımından önemli belirtilerdendir. Ayrıca epizodlar arasında uyku bozukluğuna

yol açan nedenleri saptamak, bu nedenleri önlemek ve tedavi edebilmek için önemli olmaktadır. Bu bağlamda BB uyku ilişkisini inceleyen çeşitli araştırmalar yapılmıştır (199). Bu çalışmalarda prodromal belirti olarak uyku bozukluğu mani döneminde %75, depresyon döneminde % 25 sıklığında görülmektedir (200). Mani döneminde hastaların çoğunda (%69-99) uyku ihtiyacında azalma yaşanmaktadır. İnsomnia hem mani döneminin tetikleyicisi hem de belirtisi olabilir.

Uyku bozukluğunu değerlendirmek için mevcut altın standart yöntem olan uyku laboratuvarında polisomnografi ile bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar için örneklem büyüklükleri küçük olsa da, çoğunda REM uykusu ve mani arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. REM uykusu duygusal işlevlerle ilişkilendirilmiştir. Depresif dönemde de yaklaşık % 80 insomni, hipersomni gibi çeşitli uyku bozuklukları bildirilmiştir (201). NREM uykusu ve yavaş dalga uykusu depresyonda azalmış, REM uykusu ve uyku latansı artmıştır. Bu değişimler uykuya damada gecikme, derin uyku kalitesinde azalma, sık uyku bölünmesi, gündüz uykululuk gibi belirtilere neden olmaktadır (33). Hipersomni kötü prognoz, tedaviye direnç, nüks riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Hipersomni majör depresyonda %30, bipolar depresyonda %38-78 ve BB remisyon döneminde %25 olarak tespit edilmiştir (201,202).

Çok sayıda çalışma, BB hastalarının ataklar sırasında olduğu kadar ötimik dönemlerde de uyku problemleri yaşamaya devam ettiğini göstermiştir (203).

Hastaların yaklaşık %70'inde insomnia, %25'inde hipersomnia remisyon döneminde devam etmektedir. Karthick ve ark.' nın, 2015 yılındaki çalışmasında BB ötimik dönemdeki 103 hasta ile yapılan çalışmasında %40 oranında depresyon belirtilerinden bağımsız olarak kötü uyku kalitesi olduğu saptanmıştır (204). Cretu ve ark.' nın 2016 çalışmasında sağlıklı kontrol ve BB ötimik dönemdeki hastalar karşılaştırılmış ve çalışma grubunda Pitssburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKI) global skoru anlamlı olarak daha fazla bulunmuş; uykuya dalmada güçlük, gündüz uyku ihtiyacı ve uyku ilacı kullanımı daha fazla saptanmıştır (74). Remisyon döneminde devam eden uyku bozuklukları son derece önemlidir ve rezidüel belirtilerle ilişkilidir, rezidüel belirtilerin olması aynı zamanda nüks için risk oluşturmaktadır. (200, 205). Özellikle ötimik dönemde

olan hipersomni nükse neden olması nedeniyle önemlidir (207). Uyku sorunlarının varlığı; hızlı döngülülük, eşlik eden anksiyete veya alkol madde kullanımı, artan dürtüsellik ve intihar girişimleri ile birlikte veya onları etkileyerek kötü prognoza neden olmaktadır (205).

Kötü uyku kalitesi, BB'de kötü hastalık seyrine, morbiditenin artmasına neden olmakta, işlevselliği ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (207). Remisyon döneminde de uyku problemleri görülmektedir. (208, 209). Bir meta analizde BB' de akşamcılık daha sık görülmekte olduğundan ruhsal bozukluklar için yatkınlık oluşturacağı; aynı zamanda duygudurum bozukluğunun belirteci olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (210). Akşamlılık tercihinin depresif bozuklukta prognozla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Suisidal girişim, tedavi yanıtı, epizod dönemi şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (211-214). BB' de hızlı döngülülükte daha sık akşamcıl tercihin olduğunu bildiren çalışmalar vardır (215). Mizaç özelliklerini araştıran bir çalışmada 679 sağlıklı gönüllü taranmış, akşamlılık tercihinde depresif mizaç fazlayken sabahçıllarda hipertimik mizacın sık olduğu belirtilmiştir (58).

2.6. ALKOL VE MADDE KULLANIMI İLE SİRKADİYEN RİTİM VE UYKU KALİTESİ İLİŞKİSİ

Alkol madde kullanım bozukluğu, uyku bozukluğu da dahil olmak üzere çok sayıda zihinsel ve fiziksel sağlık sorunuyla bağlantılıdır. Madde kullanımı ve uyku arasındaki ilişki çift yönlü görünmektedir, çünkü madde kullanımı doğrudan uyku bozukluklarına neden olabilir ve uyku güçlüğü madde kullanımına nüksetme için bir risk faktörü olabilir. Artan kanıtlar, madde kullanımını SR bozuklukları ile ilişkilendirmekte; ancak özellikle sirkadiyen bozukluğun madde kötüye kullanımına veya bağımlılığa yol açıp açmadığı konusunda birçok bilgi eksikliği devam etmektedir. SR uykuyu düzenlemede oynadığı bütünleyici rol göz önüne alındığında, sirkadiyen mekanizmaların kısmen uyku-madde kötüye kullanımı etkileşimlerinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, gelişen bir araştırma tabanı, sirkadiyen sistemin ödül işlemeyi düzenlemedeki rolünü desteklemektedir. Sirkadiyen mekanizmaların uyku yollarından bağımsız olarak madde kötüye kullanımıyla doğrudan bağlantılı olabileceğini göstermektedir.

Bu alanda, özellikle uyku ve sirkadiyen bozukluğun madde kullanımının başlamasına ve/veya nüksetmesine nasıl katkıda bulunabileceğini aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Uyku ve sirkadiyen temelli müdahaleler, madde kullanım bozukluklarının önlenmesi ve tedavisinde kritik bir rol oynayabilmektedir (217). AMKB' de SR' yi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda ayrı ayrı maddelerin ve alkolün SR üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmalarda alkol kullanımıyla ilgili iki yaygın biyolojik ritim bozukluğu türü; gecikmiş uyku fazı bozukluğu ve vardiyalı çalışma bozukluğu olduğu saptanmıştır. Ayrıca AKB için akşam kronotipi olmanın bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Alkol kullanımı ile uyku saatinin 6 saatten az olduğu saptanmıştır (22). Çoklu madde kullanımı olan kişilerde de aynı şekilde klinik olarak uyku kalitesi belirgin derecede düşük saptanmıştır. Opiyat kullanım bozukluğu olan hastalarda uyku problemlerinin prevalansının %78,5 olduğu bulunmuş; uyku bozukluğunun bağımlılığın nüks etmesi, yaşam kalitesinin düşmesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kannabis kullanımı ile BB ilişkisine de bakılan diğer bir çalışmada ötimik dönemlerde dahi uyku kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Araştırmalarda bir çok kişinin uykuyu başlatmalarına yardımcı olmak için esrar kullandığı bildirilmiştir. Maple ve ark.' nın2016 yılındaki araştırmasında kronik esrar kullanımının, uyku bozukluğu veya daha düşük uyku kalitesi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (33).

Literatürü incelediğimizde; BB tanılı hastalarda komorbid AMKB görülmesi durumunda uyku kalitesi ve SR üzerine etkilerini gösteren araştırmaların yeterince yapılmadığı, BB tanılı hastalarda sadece alkol kullanımının uyku kalitesi ve SR üzerine etkilerini gösteren az sayıda araştırmanın olduğu görülmüştür. Mansox ve ark.' nın 2005 yılında yaptığı çalışmada BB-1 hastaların akşam tipi sirkadiyen aktiviteleri tercih ettiği , eşlik eden alkol kullanımı durumunda SR' nin sabah saatlerine kaydığı gösterilmiştir. Bu duruma iki ihtimalin neden olabileceği düşünülmüştür. İlk ihtimal; bu kişilerin hastalık öncesinde de sirkadiyen tercihlerinin farklı olduğudur. İkinci ihtimalin ise sirkadiyen ritim farklılığına komorbid alkol kullanımı veya henüz tanımlanamamış nedenlerin sebep olduğudur; ancak bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır (38).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için yapılan etik kurul başvurusu 01.11.2021 tarih ve 36 karar numarası ile Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.1 ÖRNEKLEM

Araştırmamız kesitsel bir araştırma çalışmasıdır. Çalışmaya 30 Kasım 2021-31 Mayıs 2022 tarihleri arasında, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde, Bipolar Duygulanım Bozukluğu tip-1 tanısıyla takip edilen 18 yaşından büyük, dışlama ve dahil edilme kriterlerini karşılayan, remisyon dönemindeki hastalar rastgele olarak seçilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul ederek gönüllü olur formunu imzalamış kişilerle görüşme yapılmıştır. Hastalar Alkol ve Madde Kullanım Bozukluğu olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır.

Çalışmayla ilgili bilgilendirilmenin ardından; onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların tümü ile DSM-5 tanı ölçütlerine dayalı psikiyatrik görüşme yapılmış ve tanıları kesinleştirilmiştir. SCID-5 CV ile BB-2, remisyon döneminde olmayan BB, şizoaffektif bozukluk, psikotik bozukluk, aktif alkol ve madde kullanımı olmayan, alkol madde kullanımının yol açtığı duydulanım bozukluğu olan ve AMKB eştanılı grupta iletişimi ve değerlendirmeyi bozacak derecede intoksikasyon ve yoksunluk durumu olan hastalar çalışma dışında bırakılmış, toplam 100 hasta ile görüşme tamamlanmıştır. Hastaların Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nden 8'in altında puan alınması ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nden 6'nin altında puan alması ve son epizodun en az dört ay önce olması ile remisyon döneminde oldukları belirlenmiştir. Çalışmaya uygun olan 100 hastaya sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuş ve klinik ölçekler uygulanmıştır. Klinik ölçekler; Young Mani Derecelendirme Ölçeği(YMDÖ), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği(HAMD), Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi (BRDG) uygulanmış olup, öz bildirim ölçekleri olan Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKİ), Epworth Uykululuk Skalası (ESS),

Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği (SAÖ) hastalar tarafından doldurulmuştur.

Dahil edilme kriterleri

1)18-65 yaş aralığında olma

2)Katılımcının okur yazar olması

3)Katılımcının çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması ve gönüllü olur formunu imzalamış olması

4) Katılımcının DSM-V'e göre bipolar duygulanım bozukluğu tanı ölçütlerini karşılamış olması ve ötimik dönemde (HAM-D puanının 8 ' in altında, YMDÖ puanının 6' nin altında) olması (çalışma ve kontrol grubu için)

5) Katılımcının DSM-V'e göre alkol ve madde kullanım bozukluğu tanı ölçütlerini karşılamış olması (kontrol grubu için)

Dışlanma Kriterleri

1) SCID-5 CV'e göre psikotik bozukluk varlığı ve bipolar duygudurum bozukluğunun manik, depresif veya karışık özellikli atak döneminde bulunması

2)Ruhsal belirtilere yol açacak genel tıbbi durum bozukluğu varlığı

3)Katılımcıda zihinsel gelişim geriliği veya nörobilişsel bozukluğu, beyin hasarı veya travma öyküsü olan

4) Alkol ve Madde Kullanım Bozukluğu eştanılı grupta iletişimi ve değerlendirmeyi bozacak derecede intoksikasyon ve yoksunluk durumu

5) Alkol ve maddenin yol açtığı duygulanım bozukluğu

3.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Bu form araştırmacılar tarafından çalışmanın amacına yönelik oluşturulmuştur. Hastaların yaşam öykülerine, hastalığın klinik seyri ve alkol-madde kullanımlarına ilişkin sorular içeren formdur. İlk başvuruda uygulanan bu formda yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek, öğrenim düzeyi, yaşadığı yer, sosyoekonomik durum, özgeçmiş, soygeçmiş, alkol-madde kullanımı, hastaların kullandığı ilaç grupları gibi bilgilerin elde edilmesine yönelik maddeler yer almaktadır.

3.2.2 SCID-5-CV (DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinisyen için)

DSM-5 ölçütlerinin geliştirilmesiyle birlikte yapılandırılmış klinik görüşme ölçeğidir. Bu yapılandırılmış görüşmede 32 tanısal kategori ayrıntılı tanı ölçütleriyle, 16 tanısal kategori ise yalnızca araştırıcı sorularıyla yer almaktadır. Toplam 10 modülden oluşmaktadır: duygudurum dönemleri, psikotik belirtiler, psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar ve travma sonrası stres bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, diğer bozukluklar için araştırıcı sorular, ve uyum bozuklukları. Görüşmeci tarafından uygulanan bir klinik tanı koyma aracıdır. Geçerlilik ve güvenirlik çalışması 2018 yılında Bayad ve ark. tarafından yapılmıştır (217).

3.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD)

Depresyon tanısı almış hastalarda, depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş görüşmeci tarafından doldurulan yapılandırılmış bir ölçektir. Max Hamilton'un geliştirdiği bu ölçek 17 maddeden oluşmakta ve her soru için 0 ile 4 arasında puanlar alınmaktadır. En yüksek puan 51 olup, alınan puanlara göre depresyonun şiddeti belirlenmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır (218, 219).

3.2.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Duygudurum Bozukluğu tanısı almış hastalarda, manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiş görüşmeci tarafından uygulanan bir ölçektir (220).

Young ve ark. tarafından 1978'de geliştirilen bu ölçek toplam 11 maddeden oluşmakta ve yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, irritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı ve saldırgan davranış, dış görünüm, içgörü gibi alt grupları bulunmaktadır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve ark. tarafından yapılmıştır (221).

3.2.5 Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi (BRDG):

Giglio ve ark. tarafından geliştirilmiş, dörtlü likert tipi değerlendirme sağlayan ve 21 maddeden oluşan bir değerlendirme aracıdır. Görüşmeci tarafından uygulanmakta olup içeriğinde uyku boyutu, etkinlikler boyutu, sosyal boyut, yeme alışkanlıkları boyutu ve baskın ritim örüntüsü (kronotip) boyutu bulunmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve ark. tarafından yapılmıştır (222).

3.2.5 Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği (SAÖ):

Kişileri yaşam biçimi, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından elde edilen değere göre puanlandırılan, 19 sorudan oluşmuş likert tipi bir ölçektir. Hasta ve sağlıklı kişilerde kronobiyolojik özellikleri araştırmak amacıyla 1976 yılında Horne ve Ostberg tarafından geliştirilmiştir. Bu ölçekten alınan puana göre kişilerin kronotipleri sınıflandırılır. Ölçekten alınan yüksek puan sabah tipi, düşük puan akşam tipi şeklinde belirlenmiştir. Buna göre 59-86 puan sabah tipi, 16-41 puan akşam tipi ve 42-58 puan ara tip şeklinde sınıflandırılmıştır. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Pündük ve ark. tarafından yapılmıştır (223).

3.2.6. Epworth Uykululuk Skalası (EUS):

Uyku bozuklukları araştırmalarında gün boyu uykululuğu değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Hastanın farklı durumlarda nasıl kolaylıkla uykuya daldığını belirlemek için geliştirilmiş, kendi kendine uyguladığı 8 sorudan oluşan bir skaladır. Sorular 0-3 arasında puanlanıp toplam skor 0-24 arasında değişmektedir. Toplam puan 0-10 arasında ise normal kabul edilirken, yüksek puanlar gün boyu uykululuğu gösterir. Buna göre 10'dan büyük değerler patolojik uykululuk belirtecidir. Artmış uykululuk; ılımlı (11-12 puan), orta(13-15 puan) ve şiddetli (16-24 puan) gün içi uykululuk olarak üçe ayrılmıştır (224).

3.2.7. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKI):

Uyku bozukluğunun varlığı ve şiddetinin belirlenmesini sağlayan,19 sorudan oluşmuş bir uyku anketidir. Son bir aylık uyku kalitesini araştıran 24 sorudan oluşan bir ankettir. Bu sorulardan 19 tanesi özbildirim sorusu olup 5 tanesi oda ark. tarafından yanıtlanır. Bu 5 soru puanlamaya katılmayıp sadece klinik bilgi

için kullanılmaktadır. Aynı zamanda özbildirim niteliğindeki sorulardan sonuncusu (19.soru) bir oda arkadaşının veya eşin bulunup bulunmadığı ile ilgili olup toplam puanlamaya katılmaz. Subjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, uyku verimliliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlerinde bozulmanın değerlendirildiği 7 bileşenden oluşur. Bu 7 bileşen çeşitli soruların gruplanması(Uyku latansı soru 2 ve 5a' nın puanlanması ile, Uyku süresi soru 4'ün puanlanması ile, Alışılmış uyku etkinliği soru 1,3 ve 4 ile hesaplanır. Yatma saati (soru 1) ve kalkma saati (soru 3) arasındaki süre hesaplanarak yatakta geçirilen süre bulunur. Soru 4 ile uyanma saatinin süresi saptanır ve alışılmış uyku etkinliği saptanır. Alışılmış uyku etkinliği (%): uyuma saatlerinin süresi/yatakta geçen saatlerin süresi. Buna göre uyku etkinliği %85 ve üzeri 0 puan, %75-84 arası 1 puan, %65-74 arası 2 puan, %64 ve altı 3 puan olarak puanlanır. Uyku bozukluğu soru 5b-j'nin hesaplanması ile uyku ilacı kullanımı soru 7 nin puanlanması ile hesaplanır. Gündüz işlev bozukluğu soru 8 ve 9 un puanlanması ile hesaplanır) ile elde edilir ve bu sorular belirti sıklıklarına gore 0-3 arasında puanlanır (çok iyi 0, oldukça iyi 1, oldukça kötü 2, çok kötü 3 olacak şekilde). Alınan yüksek puanlar kötü uyku kalitesine işaret etmekte olup toplam puan 0-21 arasındadır. Öznel uyku kalitesi soru 6 nın puanlanması ile elde edilir. Tüm bu bileşenlerin puanları toplanarak PUKI puanı elde edilir. Toplam PUKİ puanı, 0-4 arasında ise iyi uyku kalitesini, 5-21 arasında ise kötü uyku kalitesini ifade etmektedir (246, 247). Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Ağargün ve ark. tarafından yapılmıştır (228).

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı versiyon 25.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, min-max değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 ÖRNEKLEMİ N SOSYODEMOGRAFİ K ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi' ne başvuran, yaşları 18-65 arasında değişen, BB-I tanısı ile takip edilen ve çalışmaya katılmayı kabul etmiş 45 kadın ve 55 erkek olmak üzere toplam 100 hasta alınmıştır. Hastaların yaşı 19-65 arasında değişmekte olup ortalaması 41,1 (±10,52) olarak bulundu. Doğum yeri il/ilçe olan 52 hasta, kasaba/köy olan 48 hasta vardı. Halen yaşadığı yer il/ilçe olan 97 hasta, kasaba/köy olan 3 hasta vardı. Hastaların medyan eğitim sürelerinin 11 yıl olduğu bulundu. Hastaların 36' sı bekar, 43' ü evli ve 21 tanesi dul/boşanmış olarak bulundu. Çocuğu olan 52 hasta vardı. Medyan kardeş sayısı 4'tü. Geliri düşük olan 44 hasta, orta olan 42 hasta ve yüksek olan 14 hasta vardı. Yalnız yaşayan 13 hasta, anne ve/veya baba ile yaşayan 47 hasta, eş ve/veya çocuklar ile yaşayan 36 hasta vardı. 1. derece aile bireylerinden kayıp yaşayan 43 hasta vardı. Düzenli çalışan 23 hasta, ara sıra-düzensiz çalışan 31 hasta ve çalışmayan 46 hasta vardı (Tablo1).

Tablo 1. Örnekleme ait sosyodemografik özellikler

		Ort±s.s./n	Medyan (Min-Max)/%
Yaş		41,1±10,52	41,5 (19-65)
Cinsiyet	Kadın	45	(45,00)
	Erkek	55	(55,00)
Doğum yeri	İl/İlçe	52	(52,00)
	Kasaba/Köy	48	(48,00)
Yaşadığı yer	İl/İlçe	97	(97,00)
	Kasaba/Köy	3	(3,00)
Öğrenim durumu		10,36±3,81	11 (2-18)
Medeni hal	Bekar	36	(36,00)
	Evli	43	(43,00)
	Dul/Boşanmış	21	(21,00)
Çocuk	Yok	48	(48,00)
	Var	52	(52,00)
Kardeş sayısı		4,08±2,34	4 (1-11)
Ekonomik durum	Düşük	44	(44,00)
	Orta	42	(42,00)
	Yüksek	14	(14,00)
Kiminle yaşadığı	Yalnız	13	(13,00)
	Anne ve/veya baba	47	(47,00)
	Eş ve/veya çocuklar	36	(36,00)
	Diğer	4	(4,00)
Aile bireylerinden kayıp	Yok	57	(57,00)
	Var	43	(43,00)
Çalışma durumu	Çalışmıyor	46	(46,00)
	Düzenli çalışıyor	23	(23,00)
	Ara sıra-düzensiz çalışıyor	31	(31,00)

Ki-Kare Testi

4.2. GRUPLARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Bipolar bozukluk grubu "Grup 1", BB+AMKB grubu "Grup 2" olarak isimlendirildi. Grupların sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldı. Hastaların alkol ve madde kullanım durumu ile yaş, doğum yeri, halen yaşadığı yer, öğrenim düzeyi, medeni hali, kiminle yaşadığı ve çalışma durumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Grup 1' de 30 kadın, 20 erkek; Grup 2' de 15 kadın, 35 erkek bulundu. Grup 1' de sosyoekonomik düzeyi düşük 15, orta 24 ve yüksek olan 11 kişi; grup 2' de ise sosyoekonomik düzeyi düşük 29, orta 18 ve yüksek olan 3 kişi bulundu. Grup 1' de 15, Grup 2' de 28 kişinin 1. derece aile bireylerinden kaybı olduğu saptandı. Buna göre grup 1'de kadın oranı daha yüksektir (p=0.003). Grup 2'de geliri düşük olanların sayısı grup 1' e göre daha fazladır (p=0.007). Grup 2'de 1. derece aile bireylerinden kayıp olanların oranı daha yüksek saptandı (p=0.009) (Tablo2).

Tablo 2. Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Grup 1		Grup 2		P*
		n	%	n	%	
Yaş		42,24±9,54	43 (19-65)	39,96±11,39	38 (22-64)	0,119**
Cinsiyet	Kadın	30	(60,00)	15	(30,00)	**0,003**
	Erkek	20	(40,00)	35	(70,00)	
Doğum yeri	İl/İlçe	26	(52,00)	26	(52,00)	1,000
	Kasaba/Köy	24	(48,00)	24	(48,00)	
Yaşadığı yer	İl/İlçe	48	(96,00)	49	(98,00)	0,558
	Kasaba/Köy	2	(4,00)	1	(2,00)	
Öğrenim durumu		10,82±3,84	11 (4-18)	9,9±3,77	10 (2-17)	0,242**
Medeni hali	Bekar	17	(34,00)	19	(38,00)	0,295
	Evli	25	(50,00)	18	(36,00)	
	Dul/Boşanmış	8	(16,00)	13	(26,00)	
Çocuk	Yok	22	(44,00)	26	(52,00)	0,423
	Var	28	(56,00)	24	(48,00)	
Kardeş sayısı		4,4±2,68	4 (1-11)	3,78±1,95	4 (1-9)	0,468**
Ekonomik durum	Düşük	15	(30,00)	29	(58,00)	**0,007**
	Orta	24	(48,00)	18	(36,00)	
	Yüksek	11	(22,00)	3	(6,00)	
Kiminle yaşadığı	Yalnız	4	(8,00)	9	(18,00)	0,496
	Anne ve/veya baba	24	(48,00)	23	(46,00)	
	Eş ve/veya çocuklar	20	(40,00)	16	(32,00)	
	Diğer	2	(4,00)	2	(4,00)	
Aile bireylerinden kayıp	Yok	35	(70,00)	22	(44,00)	**0,009**
	Var	15	(30,00)	28	(56,00)	
Çalışma durumu	Çalışmıyor	22	(44,00)	24	(48,00)	0,775
	Düzenli çalışıyor	13	(26,00)	10	(20,00)	
	Ara sıra-düzensiz çalışıyor	15	(30,00)	16	(32,00)	

*Ki-Kare Testi **Mann Whitney U Testi (n yerine ort±s.s. % yerine Medyan (Min-Max) verildi)

4.3. ÖRNEKLEME AİT KLİNİK ÖZELLİKLER

Ailede psikiyatrik hastalığı olan 51 hasta vardır. Hastalığın başlama yaşı 20'dir. İlk hastalık epizodunun tipi mani/hipomani olan 36 hasta, mikst özellikli olan 11 hasta ve depresyon olan 53 hasta vardır. Hastalık epizodu sayısı 7'dir. Baskın epizodun tipi mani/hipomani olan 36 hasta, mikst özellikli olan 27 hasta, depresyon olan 37 hasta vardır. Mevsimsel özelliği olan 63 hasta, hızlı döngülü özelliği olan 37 hasta, epizodlarda psikotik özellik öyküsü olan 47 hasta vardır. Son epizod süresi 4 hafta, son epizod tarihi 12 ay, ilk yatış yaşı 23, toplam yatış sayısı 2,5 ve en son yatışından bu yana geçen süre 48 aydır. EKT öyküsü olan 32 hasta vardır. Hastalık seyri epizodlar arası tam düzelme olan 29 hasta, tam düzelme olmayan (kısmi işlevsellik) 39 hasta ve epizodlar arası işlevsellik kötü olan 32 hasta vardır. Düzenli ilaç kullanımı olan 46 hasta, kısmen düzenli ilaç kullanımı olan 35 hasta ve düzensiz ilaç kullanımı olan 19 hasta vardır. Duygudurum düzenleyici dışında ek tedavi gereksinimi olan 76 hasta vardır. Kullanılan ek tedavi biçimi tipik antipsikotik (AP) olan 1 hasta, atipik AP olan 52 hasta, antidepresan olan 2 hasta, antipsikotik ve antidepresan olan 20 hasta, Tipik AP ve atipik AP olan 1 hasta, atipik AP ve antidepresan olan 3 hasta vardır (Tablo 3).

Tablo 3. Örneklemin klinik özellikleri

		Ort±s.s./n	Medyan (Min-Max)/%
Ailede psikiyatrik hastalık	Yok	49	(49,00)
	Var	51	(51,00)
Hastalığın başlama yaşı		23,06±6,71	20 (14-50)
İlk epizod	Mani/hipomani	36	(36,00)
	Mikst özellikli	11	(11,00)
	Depresyon	53	(53,00)
Epizodu sayısı		8,64±5,63	7 (1-28)
Baskın epizod	Mani/hipomani	36	(36,00)
	Mikst özellikli	27	(27,00)
	Depresyon	37	(37,00)
Mevsimsellik	Yok	37	(37,00)
	Var	63	(63,00)
Hızlı döngülülük	Yok	63	(63,00)
	Var	37	(37,00)
Psikotik özellik	Yok	53	(53,00)
	Var	47	(47,00)
Son epizod süresi		6,73±18,44	4 (1-180)
Son epizod tarihi		30,44±38,83	12 (5-216)
İlk yatış yaşı		25,01±7,57	23 (3-50)
Toplam yatış sayısı		3,14±2,19	2,5 (1-11)
Son yatış zamanı		70,78±73,17	48 (2-540)
EKT	Yok	68	(68,00)
	Var	32	(32,00)
Hastalık seyri	Epizodlar arası tam düzelme	29	(29,00)
	Tam düzelme olmayan(kismi işlevsellik)	39	(39,00)
	Epizodlar arası işlevsellik kötü	32	(32,00)
Tedavi uyumu	Düzenli ilaç kullanımı	46	(46,00)
	Kısmen düzenli ilaç kullanımı	35	(35,00)
	Düzensiz ilaç kullanımı	19	(19,00)
Ek tedavi gereksinimi	Yok	24	(24,00)
	Var	76	(76,00)
Ek tedavi biçimi	Yok	21	(21,00)
	Tipik antipsikotik (AP)	1	(1,00)
	Atipik AP	52	(52,00)
	Antidepresan	2	(2,00)
	Antipsikotik ve antidepresan	20	(20,00)
	Tipik AP, atipik AP	1	(1,00)
	Atipik AP, antidepresan	3	(3,00)
Ek tıbbi hastalık	Yok	67	(67,00)
	Var	33	(33,00)
İntihar girişimi	Yok	79	(79,00)
	Var	21	(21,00)
Sayısı		1,57±,87	1 (1-4)
İlk girişim yaşı		28,86±9,10	27 (15-49)
Son girişim yaşı		32,38±9,28	32 (18-50)
Seçilen yöntem	İlaç içerek	8	(38,10)
	Aşı	5	(23,81)
	Diğer	2	(9,52)
	İlaç içerek, aşı	4	(19,05)
	İlaç içerek, yüksekten atlama	2	(9,52)
Ailede intihar öyküsü	Yok	94	(94,00)
	Var	6	(6,00)

4.4. GRUPLARIN KLİNİK ÖZELLİKLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplar klinik özellikler açısından karşılaştırıldı ve BB' ye eşlik eden AMKB ile ailedeki psikiyatrik hastalık öyküsü, hastalığın başlangıç yaşı, ilk hastalık epizodunun tipi, hastalık epizod sayısı, baskın epizod tipi, mevsimsel özellik, hızlı döngülülük, epizodlardaki psikotik özellik arasındaki ilişki incelendi. Buna göre grup 2' de ailede psikiyatrik hastalık daha fazla bulundu(p=0.009). Gruplar arasında hastalığın başlangıç yaşı arasında anlamlı fark bulunamadı. İlk hastalık epizodunun tipi her iki grupta da depresif epizoddu. Hastalık epizod sayısı grup 2' de daha fazla bulundu (p=0.002). Baskın epizod tipi grup 1' de depresyon, grup 2' de mikst tip olarak bulundu (p=0.002). Baskın epizod tipi grup 1' de mani/hipomani olan 20 kişi, mikst tip olan 6 kişi ve depresyon olan 24 kişi; grup 2 'de ise mani/hipomani olan 16 kişi, mikst tip olan 21 kişi, depresyon olan 13 kişi vardı. Mevsimsel özellik gösteren hasta sayısı grup 1' de 28, grup 2'de 35 olarak saptanmış olup anlamlı farklılık görülmedi. Hızlı döngülü özellik ve epizodlarda psikotik özellik öyküsü oranı grup 2'de daha fazla bulundu (p<0.001)

Toplam hastane yatış sayısı, ilk yatış yaşı, son epizod süresi ve tarihi, ekt öyküsü ile alkol-madde kullanımı karşılaştırıldı. Bu özellikler bakımından anlamlı bir farklılık bulunamadı. Aynı zamanda alkol-madde kullanım bozukluğu ile hastalık seyri, tedavi uyumu, kullanılan tedavi biçimi ve duygudurum dengeleyici dışında ek tedavi gereksinimi ilişkisi araştırıldı. Buna göre hastalık seyri açısından epizodlar arası tam düzelme oranı alkol-madde kullanımı olmayan grupta daha yüksek bulundu (p<0,001**)**. Aynı zamanda bu gruptaki hastalarda düzenli ilaç kullanım oranı daha fazlaydı (p=0.004). Grup 2'de Duygudurum düzenleyici dışında ek tedavi gereksinimi oranı daha yüksek bulunmuş (p=0.005) olup ek antipsikotik tedavisi hatta uzun etkili depo antipsikotik tedavisi gereksinimi daha fazla bulundu (p<0.001). Grup 2'de ek olarak antidepresan kullanım oranı daha yüksekti (p<0.001) (Tablo 4)

Tablo 4. Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Grup 1		Grup 2		P*
		n	%	n	%	
Ailede psikiyatrik hastalık	Yok	31	(62,00)	18	(36,00)	**0,009**
	Var	19	(38,00)	32	(64,00)	
Hastalığın başlama yaşı		22,9±6,90	21 (14-40)	23,23±6,58	20 (16-50)	0,649**
İlk epizod	Mani/hipomani	16	(32,00)	20	(40,00)	0,255
	Mikst özellikli	8	(16,00)	3	(6,00)	
	Depresyon	26	(52,00)	27	(54,00)	
Epizod sayısı		6,91±4,51	5 (1-18)	10,4±6,14	8 (2-28)	**0,002****
Baskın epizod	Mani/hipomani	20	(40,00)	16	(32,00)	**0,002**
	Mikst özellikli	6	(12,00)	21	(42,00)	
	Depresyon	24	(48,00)	13	(26,00)	
Mevsimsellik	Yok	22	(44,00)	15	(30,00)	0,147
	Var	28	(56,00)	35	(70,00)	
Hızlı döngülülük	Yok	41	(82,00)	22	(44,00)	**<0,001**
	Var	9	(18,00)	28	(56,00)	
Psikotik özellik	Yok	36	(72,00)	17	(34,00)	**<0,001**
	Var	14	(28,00)	33	(66,00)	
Son epizod süresi		8,24±25,25	4 (1-180)	5,09±4,21	4 (1-28)	0,518**
Son epizod tarihi		30,46±43,17	12 (1-216)	30,42±33,98	17 (0,5-140)	0,488**
İlk yatış yaşı		24,44±7,26	23,5 (3-40)	25,48±7,86	23 (14-50)	0,846**
Toplam yatış sayısı		2,85±2,28	2 (1-10)	3,38±2,11	3 (1-11)	0,114**
Son yatış zamanı		72,5±53,73	60 (3-216)	69,38±86,41	47 (2-540)	0,288**
EKT	Yok	38	(76,00)	30	(60,00)	0,086
	Var	12	(24,00)	20	(40,00)	
Hastalık seyri	Epizodlar arası tam düzelme	24	(48,00)	5	(10,00)	**<0,001**
	Tam düzelme olmayan	20	(40,00)	19	(38,00)	
	Epizodlar arası işlevsellik kötü	6	(12,00)	26	(52,00)	
Tedavi uyumu	Düzenli ilaç kullanımı	30	(60,00)	16	(32,00)	**0,004**
	Kısmen düzenli ilaç kullanımı	16	(32,00)	19	(38,00)	
	Düzensiz ilaç kullanımı	4	(8,00)	15	(30,00)	
Ek tedavi gereksinimi	Yok	18	(36,00)	6	(12,00)	**0,005**
	Var	32	(64,00)	44	(88,00)	
Ek tedavi biçimi	Yok	18	(36,00)	3	(6,00)	**0,001**
	Tipik AP	0	(,00)	1	(2,00)	
	Atipik AP	26	(52,00)	26	(52,00)	
	Antidepresan	1	(2,00)	1	(2,00)	
	Antipsikotik ve antidepresan	3	(6,00)	17	(34,00)	
	Tipik AP, Atipik AP	0	(,00)	1	(2,00)	
	Atipik AP, Antidepresan	2	(4,00)	1	(2,00)	

*Ki-Kare Testi **Mann Whitney U Testi (n yerine ort±s.s. % yerine Medyan (Min-Max) verildi

Gruplarda intihar girişim sayısı, intihar girişim yaşları, intihar yöntemi ve ailede intihar girişim öyküsü bakımından farklılık bulunmadı. Ek tıbbi hastalığı olan, alkol madde kullanımı olan grupta 24 kişi, olmayan grupta 9 kişi saptanmış olup bu fark anlamlı bulundu ($p<0.001$)

Grup 2' de Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlılığı Tedavi ve Araştırma Merkezi (AMATEM) yatışı ve ailede alkol/madde kullanımı oranı daha fazlaydı ($p<0,001$) (Tablo 5)

Tablo 5. Grupların diğer klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Grup 1		Grup 2		P*
		n	%	n	%	
AMKB	Alkol	0	(,00)	20	(40,00)	*******
	Kannabis	0	(,00)	27	(54,00)	
	Diğer	0	(,00)	3	(6,00)	
Aile öyküsü	Yok	49	(98,00)	19	(38,00)	**<0,001**
	Var	1	(2,00)	31	(62,00)	
AMATEM yatışı	Yok	50	(100,00)	25	(50,00)	**<0,001**
	Var	0	(,00)	25	(50,00)	
Ek tıbbi hastalık	Yok	41	(82,00)	26	(52,00)	**0,001**
	Var	9	(18,00)	24	(48,00)	
İntihar girişimi	Yok	44	(88,00)	35	(70,00)	**0,027**
	Var	6	(12,00)	15	(30,00)	
Sayısı		1,67±,82	1,5 (1-3)	1,53±,92	1 (1-4)	0,559**
İlk girişim yaşı		30,33±10,88	32,5 (15-45)	28,27±8,65	26 (18-49)	0,639**
Son girişimin yaşı		36,5±6,50	38 (28-45)	30,73±9,88	28 (18-50)	0,110**
Seçilen yöntem	İlaç içerek	3	(50,00)	5	(33,33)	0,053
	Aşı	0	(,00)	5	(33,33)	
	Diğer	1	(16,67)	1	(6,67)	
	İlaç içerek, aşı	0	(,00)	4	(26,67)	
	İlaç içerek, Yüksekten atlama	2	(33,33)	0	(,00)	
Ailede intihar öyküsü	Yok	48	(96,00)	46	(92,00)	0,400
	Var	2	(4,00)	4	(8,00)	

*Ki-Kare Testi **Mann Whitney U Testi (n yerine ort±s.s. % yerine Medyan (Min-Max) verildi ***Grup 1' de karşılaştırılacak hasta olmadığı için hesaplanamadı.

4.5. ÖRNEKLEMİN ALKOL VE MADDE KULLANIM ÖZELLİKLERİ

Grup 2; alkol ve madde kullanım özellikleri bakımından incelendi. Baskın madde kullanımına göre alkol, kannabis ve diğer(amfetamin, opiyat) olmak üzere üçe ayrıldı. Buna göre alkol kullanımı olan 20 kişi, kannabis ve türevleri kullanımı olan 27 kişi ve diğer madde kullanımı olan 3 kişi saptandı. Alkol kullanım süresi ortalama 272,2 (±130,27) ay, günlük kullanım miktarı 6,8 (±4,33) standart içki olarak; kannabis ve türevlerinin kullanım süresi ortalama 193,41 (±104,40) ay, günlük kullanım miktarı 1,85 (±,59) sarım olarak bulundu.

Grup 2 alkol ve madde çeşitlerine göre gruplara ayrıldıktan sonra AMATEM yatışı ve ailede AMKB bakımından incelendi.

Buna göre alkol ve kannabis kullananlarda AMATEM yatışı ve ailede AMKB görülme oranları grup 1'e göre daha yüksektir(p<0.001). Toplam 20 kişiden oluşan alkol kullanım grubunda 13 kişinin, 27 kişiden oluşan kannabis kullanım grubunda 17 kişide ailesinde AMKB bulunmaktayken, grup 1 de ailede alkol-madde kullanımı 1 kişide saptandı. Bu farklılık anlamlı kabul edildi (p<0.001). Grup 1' de daha önceden AMATEM yatışı saptanmazken, grup 2' de alkol kullanan grubun yarısında, kannabis grubun ise %45,18' inde amatem yatışı saptandı. Bu farklılık anlamlı bulundu (p<0.001) (Tablo6).

Tablo 6. Alkol madde kullanım bozukluğu ile ailede alkol/madde kullanımı ve amatem yatışının karşılaştırılması

		Alkol-Madde kullanım bozukluğu								p
		Grup 1		Alkol		Kannabis		Diğer		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Ailede alkol/ madde kullanımı	Yok	49	(98,00)	7	(35,00)	10	(37,04)	1	(33,33)	**<0,001**
	Var	1	(2,00)	13	(65,00)	17	(62,96)	2	(66,67)	
Amatem yatışı	Yok	50	(100,00)	10	(50,00)	14	(51,85)	1	(33,33)	**<0,001**
	Var	0	(,00)	10	(50,00)	13	(48,15)	2	(66,67)	

Ki-Kare Testi

4.6. ÖRNEKLEME AİT ÖLÇEK DEĞERLERİ

Örneklemin klinik ölçek özellikleri araştırıldığında HAMD puan ortalaması 1,67 (±1,89), YMDÖ ortalaması 1,04 (±1,44), BRDG puan ortalaması 42,76 (±12,12), EUS puan ortalaması 9,56 (±6,83) yani 31 kişide normal, 28 kişide normal ama artmış gün içi uykululuk tespit edildi. Kalan 41 kişinin EUS puan ortalaması kesme değeri olan 10 puanın üzerinde olup artmış gün içi uykuluğa sahip kişilerin sayısı daha az bulundu. Örneklemin PUKI puan ortalaması 9,18 (±5,76)' idi. SAÖ ait puan ortalaması ise 52,66 (±14,12) olup toplam 21 kişide akşam, 43 kişide ara, 36 kişide sabah kronotipi bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. Örnekleme ait ölçek değerleri

		Ort±s.s./n	Medyan (Min-Max)/%
HAMDÖ		1,67±1,89	1 (0-6)
YMDÖ		1,04±1,44	0 (0-5)
BRDG		42,76±12,12	42,5 (17-68)
Uyku		13,21±3,54	13 (5-20)
Aktivite		12,77±4,46	13 (5-20)
Toplumsal		9,84±3,69	9 (4-20)
Yeme alışkanlıkları		6,81±2,65	7 (3-13)
EUS		9,56±6,83	9 (0-24)
EUS	Normal	31	(31,00)
	Normal ama artmış gün içi uykululuk	28	(28,00)
	Artmış ama ılımlı gün içi uykululuk	10	(10,00)
	Artmış, orta derecede gün içi uykululuk	11	(11,00)
	Artmış, şiddetli gün içi uykululuk	20	(20,00)
PUKI		9,18±5,76	7 (0-21)
SAÖ		52,66±14,12	53 (22-81)
SAÖ	Akşam	21	(21,00)
	Ara	43	(43,00)
	Sabah	36	(36,00)

4.7. ALKOL VE MADDE KULLANIM BOZUKLUĞU VARLIĞINA GÖRE ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplar arasında ölçek puanları karşılaştırılmış ve anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Buna göre grup 2'de BRDG alt ölçeklerinden Uyku ($p=0.009$), Aktivite ($p=0.019$), Toplumsal ($p<0.001$), Yeme alışkanlıkları ($p=0.042$); EUS ($p=0.004$) ve PUKI ($p<0.001$) değerleri daha yüksektir. BRDG ortalama toplam puanı grup 1' de 38,92 (±11,94), grup 2' de 46,6 (±11,13) bulunmuş olup BRDG için toplam puan($p<0.001$) ve tüm at puanlar karşılaştırıldığında grup 2' de anlamlı olarak daha yüksek puanlar bulundu. EUS puan ortalaması grup 1' de 7,78 (±6,65), grup 2' de 11,34 (±6,60) bulundu. Grup 2' de toplam puan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.004$). Grup 1' de 19 kişide normal, 18 kişide normal ama artmış gün içi uykululuk tespit edilirken; kalan 13 kişide artmış gün içi uykululuk saptandı. Grup 2' de ise toplam 15 kişiyle çoğunluk artmış, şiddetli gün içi uykululuk özelliği göstermekteydi.

Örneklem PUKİ uyku kalitesinden 5 puan ve üzeri alanlar kötü uyku kalitesi, 5 puan altında alanlar iyi uyku kalitesi şeklinde ve SAÖ ile kronotipleri sabahçıl tip, ara tip ve akşamcıl tip şeklinde kategorize edilerek alkol-madde kullanım bozukluğu varlığına göre karşılaştırıldı. PUKI puan ortalaması her iki grup için de 5' in üzerindeydi; grup 1' de 7,14 (±4,75), grup 2' de 11,22 (±6,00) bulundu. Grup 2' de puanının daha yüksek olması daha kötü uyku kalitesi ile ilişkilendirildi ($p<0.001$). Grup 1' in SAÖ puanları 24-75 arasında değişmiş olup puan ortalaması 49,74 (±13,47) bulundu, grup 2'nin puan dağılımı 22-81 olup ortalaması 55,58 (±14,28) bulundu. Grup 1' de en çok ara tip görülürken, grup 2' de 22 kişide sabah, 21 kişide ara tip görüldü. SAÖ toplam puan karşılaştırılmasında grup 2' nin daha yüksek puan ortalamasına dahip olması anlamlı bulunurken ($p=0.040$), grupların kronotip özelliği bakımından karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç olarak uyku kalitesi ve kronotip tercihi bakımından alkol-madde kullanım bozukluğunun anlamlı fark oluşturup oluşturmadığı değerlendirildiğinde BRDG, EUS ve PUKI puanlarının grup 2' de anlamlı olarak yüksek bulunması AKMB'nin uyku kalitesini kötü yönde etkilediği; SAÖ

karşılaştırmasında gruplar arası bulunan puan farkının kronotip tercihinde farklılık oluşturacak düzeyde olmadığı şeklinde yorumlandı (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların ölçek puanlarının karşılaştırılması

		Grup 1		Grup 2		P*
		Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG		38,92±11,94	38 (17-67)	46,6±11,13	44,5 (21-68)	**0,001**
Uyku		12,26±3,29	12,5 (5-18)	14,16±3,56	14 (6-20)	**0,009**
Aktivite		11,76±4,57	11 (5-20)	13,78±4,15	13,5 (5-20)	**0,019**
Toplumsal		8,4±3,50	7,5 (4-16)	11,28±3,33	11 (4-20)	**<0,001**
Yeme alışkanlıkları		6,26±2,80	6 (3-12)	7,36±2,40	7 (3-13)	**0,042**
EUS		7,78±6,65	7 (0-24)	11,34±6,60	12 (1-24)	**0,004**
EUS	Normal	19	(38,00)	12	(24,00)	**0,014****
	Normal ama artmış gün içi uykululuk	18	(36,00)	10	(20,00)	
	Artmış ama ılımlı gün içi uykululuk	2	(4,00)	8	(16,00)	
	Artmış, orta derecede gün içi uykululuk	6	(12,00)	5	(10,00)	
	Artmış, şiddetli gün içi uykululuk	5	(10,00)	15	(30,00)	
PUKI		7,14±4,75	6 (0-18)	11,22±6,00	10,5 (0-21)	**<0,001**
SAÖ		49,74±13,47	50,5 (24-75)	55,58±14,28	55,5 (22-81)	**0,040**
SAÖ	Akşam	14	(28,00)	7	(14,00)	0,127**
	Ara	22	(44,00)	21	(42,00)	
	Sabah	14	(28,00)	22	(44,00)	

*Mann Whitney U Testi **Ki-Kare Testi (Ort±s.s yerine n, Medyan (Min-Max yerine % verildi))

4.8. ALKOL VE MADDE KULLANIM ÖZELLİKLERİYLE ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Grup 1 ile grup 2 (kendi içinde alkol-kannabis ve diğer madde kullanımları olarak üçe ayrılarak) ölçek puanları açısından karşılaştırıldı. Buna göre BRDG ölçeğinin yeme alışkanlığı alt grubu dışında tüm ölçek ve alt gruplarında anlamlı sonuçlar bulundu. Grup 1'in uyku ($p=0.011$) ve toplumsal değerleri ($p<0.001$), kannabis grubuna göre daha düşük saptandı. Grup 1'in PUKI değeri, Kannabis ve Diğer gruplarına göre daha düşüktü ($p<0.001$).

Grup 1'in Sabahlılık-Akşamlılık değeri Alkol grubuna göre daha düşüktü ($p=0.007$). Aktivite alt ölçeği ve EUS değerleri için anlamlı sonuçlar olduğu görülse de yapılan posthoc analizde anlamlı ilişki olmadığı saptanamadı (Tablo 9).

Tablo 9. Alkol-madde kullanım bozukluğu ile ölçek puanlarının karşılaştırılması

	Alkol-Madde kullanım bozukluğu								p
	Grup 1		Alkol		Kannabis		Diğer		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
HAMD	1,86±2,07	1 (0-6)	1,05±1,64	0 (0-6)	1,59±1,62	2 (0-5)	3,33±1,53	3 (2-5)	0,150
YMDÖ	1,1±1,50	0 (0-5)	0,9±1,41	0 (0-4)	1,07±1,47	0 (0-4)	0,67±,58	1 (0-1)	0,972
BRDG	38,92±11,94	38 (17-67)	42,9±10,78	41 (27-68)	48,3±10,91	45 (21-67)	56±8,54	55 (48-65)	**0,002**
Uyku	12,26±3,29	12,5 (5-18)	13,05±3,75	12,5 (6-20)	14,78±3,37	15 (7-20)	16±2,65	17 (13-18)	**0,011**
Aktivite	11,76±4,57	11 (5-20)	12,4±3,84	12,5 (5-20)	14,33±4,18	14 (5-20)	18±2,00	18 (16-20)	**0,017**
Toplumsal	8,4±3,50	7,5 (4-16)	10,4±3,25	9 (7-20)	11,78±3,38	13 (4-16)	12,67±3,06	12 (10-16)	**<0,001**
Yeme alışkanlıkları	6,26±2,80	6 (3-12)	6,85±2,58	6 (3-12)	7,52±2,19	7 (3-13)	9,33±2,52	9 (7-12)	0,082
EUS	7,78±6,65	7 (0-24)	11,8±6,13	12 (2-24)	10,19±6,63	10 (1-24)	18,67±6,11	20 (12-24)	**0,009**
PUKI	7,14±4,75	6 (0-18)	9,85±5,69	7,5 (0-20)	11,37±5,95	11 (1-20)	19±2,00	19 (17-21)	**0,001**
SAÖ	49,74±13,47	50,5 (24-75)	62,7±13,68	63,5 (32-81)	51,74±11,61	53 (22-72)	42,67±22,50	35 (25-68)	**0,007**

Kruskal Wallis Testi

4.9. ÖRNEKLEMDE BRDG'NİN DİĞER ÖLÇEKLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplarda ayrı ayrı BRDG alt ölçekleri ve toplam puanı ile diğer ölçekler arasındaki korelasyona bakıldı. Buna göre grup 1 'de EUS ve PUKI ile BRGD ($p<0.001$) ve alt ölçekleri arasında aynı yönlü korelasyon vardı (Tablo 10).

Tablo 10. Grup 1'de BRGD ile diğer ölçeklerin korelasyonu

Grup 1		**BRDG**	Uyku	Aktivite	Toplumsal	Yeme alışkanlıkları
EUS	r	0,506	0,319	0,518	0,329	0,375
	p	**<0,001**	**0,024**	**<0,001**	**0,020**	**0,007**
PUKI	r	0,677	0,608	0,425	0,565	0,629
	p	**<0,001**	**<0,001**	**0,002**	**<0,001**	**<0,001**
SAÖ	r	-0,161	-0,138	-0,206	-0,106	-0,174
	p	0,263	0,340	0,151	0,466	0,227

Spearman Korelasyon Testi

Grup 2'de de aynı şekilde BRGD ile diğer ölçeklerin korelasyonuna bakıldı; EUS ve PUKI ile BRGD ($p<0.001$) ve alt ölçekleri arasında aynı yönlü korelasyon bulundu. Ayrıca grup 2' de SAÖ' nin sadece BRDG-uyku alt tipi ile aynı yönlü korelasyon bulundu ($p=0.019$) (Tablo 11).

Tablo 11. Grup 2'de BRGD ile diğer ölçeklerin korelasyonu

Grup 2		**BRDG**	Uyku	Aktivite	Toplumsal	Yeme alışkanlıkları
EUS	r	0,488	0,344	0,490	0,374	0,420
	p	**<0,001**	**0,014**	**<0,001**	**0,007**	**0,002**
PUKI	r	0,600	0,563	0,564	0,482	0,379
	p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**0,007**
SAÖ	r	-0,277	-0,331	-0,268	-0,196	-0,153
	p	0,052	**0,019**	0,060	0,173	0,288

Spearman Korelasyon Testi

4.10. BİYOLOJİK RİTİM BOZUKLUĞUNUN UYKU KALİTESİ VE KRONOTİP İLE İLİŞKİSİ

Uyku kalitesini gösteren PUKI ölçek skoru 5 ve üzeri olanlar kötü, 5'in altında olanlar iyi olarak gruplanmış ve biyolojik ritim ile karşılaştırılmıştır. Buna göre grup 1'de kötü uyku kalitesi olanların BRDG toplam puanı; uyku, toplumsal ve yeme alışkanlıkları alt ölçek puanları puanları daha yüksektir (Tablo 12).

Tablo 12. Biyolojik ritim bozukluğunun uyku kalitesi ilişkisi

Grup 1	PUKI				p
	Kötü		İyi		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG	43,26±10,12	42 (27-67)	31,84±11,51	29 (17-64)	**<0,001**
Uyku	13,84±2,19	14 (10-18)	9,68±3,18	9 (5-17)	**<0,001**
Aktivite	12,65±4,51	13 (5-20)	10,32±4,41	10 (5-20)	0,076
Toplumsal	9,39±3,64	9 (4-16)	6,79±2,62	6 (4-15)	**0,011**
Yeme alışkanlıkları	7,32±2,50	8 (3-12)	4,53±2,41	3 (3-12)	**<0,001**

Mann Whitney U Testi

Grup 2'de biyolojik ritim-uyku kalitesi karşılaştırmasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Biyolojik ritim bozukluğunun uyku kalitesi ilişkisi

Grup 2	PUKI				p
	Kötü		İyi		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG	47,23±11,30	45 (21-68)	42,71±9,88	42 (27-54)	0,281
Uyku	14,44±3,39	14 (8-20)	12,43±4,35	14 (6-17)	0,306
Aktivite	14,26±3,84	14 (5-20)	10,86±5,05	10 (6-20)	0,058
Toplumsal	11,35±3,45	11 (4-20)	10,86±2,67	11 (8-15)	0,663
Yeme alışkanlıkları	7,4±2,48	7 (3-13)	7,14±1,95	7 (4-10)	0,899

Mann Whitney U Testi

Uyku kalitesini gösteren PUKI ölçek skoru ile kronotipi belirleyen SAÖ ölçek puanı karşılaştırılmıştır. Grup 1'de kronotipi "ara tip" olanların aktivite puanı; "sabah tipi" olanlara göre daha yüksektir (Tablo 14).

Tablo 14. Biyolojik ritim bozukluğunun kronotip ilişkisi

Grup 1	SAÖ						p
	Akşam		Ara		Sabah		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG	39,79±13,35	41 (20-64)	40,23±11,09	39 (26-64)	36±12,16	36 (17-67)	0,532
Uyku	12,57±3,92	13 (5-18)	12,23±2,62	11,5 (8-18)	12±3,76	13 (5-16)	0,840
Aktivite	11,43±4,35	11,5 (5-20)	13,5±4,68	12,5 (7-20)	9,36±3,63	8,5 (5-16)	**0,035**
Toplumsal	8,5±3,46	8,5 (4-15)	8,95±3,84	7,5 (4-16)	7,43±2,98	6 (4-15)	0,495
Yeme alışkanlıkları	6,57±3,27	6,5 (3-12)	6,45±2,82	7 (3-12)	5,64±2,31	5,5 (3-10)	0,713

Kruskal Wallis Testi

Grup 2'de kronotip-uyku kalitesi anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Biyolojik ritim bozukluğunun kronotip ilişkisi

Grup 2	SAÖ						p
	Akşam		Ara		Sabah		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG	49,43±12,55	55 (32-65)	48,05±10,13	47 (27-67)	44,32±11,66	42 (21-68)	0,423
Uyku	15,29±3,15	17 (10-18)	14,62±3,76	15 (6-20)	13,36±3,46	13,5 (8-20)	0,274
Aktivite	16±3,37	17 (11-20)	13,76±4,21	13 (6-20)	13,09±4,23	13,5 (5-20)	0,307
Toplumsal	11,43±3,82	11 (6-16)	11,57±2,89	11 (5-16)	10,95±3,68	11 (4-20)	0,676
Yeme alışkanlıkları	7,71±2,81	8 (3-12)	7,67±2,35	7 (4-13)	6,95±2,36	7 (3-12)	0,653

Kruskal Wallis Testi

4.11. ÖRNEKLEMDE BAZI KLİNİK DEĞİŞKENLERİN BRDG İLE İLİŞKİSİ

Gruplar için ayrı ayrı hastalığın başlama yaşı, hastalık epizodu sayısı, ilk yatış yaşı, toplam yatış sayısı, en son yatışından bu yana geçen ay sayısı gibi klinik belirteçler ile ölçekler arasındaki korelasyona bakılmıştır. Buna göre grup 1' de ilk yatış yaşı ile BRDG-uyku alt ölçeği arasında aynı yönlü korelasyon vardır (p=0.041). bu klinik özellikler ile BRDG' nin diğer alt ölçekleri, EUS, PUKI, SAÖ arasında korelasyon bulunamamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Grup 1'de hastalığın başlama yaşı, hastalık epizodu sayısı, ilk yatış yaşı, toplam yatış sayısı, en son yatışından bu yana geçen ay sayısı ile ölçeklerin korelasyonu

Grup 1		Hastalığın başlama yaşı	Hastalık epizodu sayısı	İlk yatış yaşı	Toplam yatış sayısı	En son yatışından bu yana geçen ay sayısı
BRDG	r	0,144	0,189	0,179	0,106	-0,071
	p	0,364	0,225	0,311	0,551	0,691
Uyku	r	0,256	0,054	0,352	0,115	0,051
	p	0,102	0,732	**0,041**	0,519	0,773
Aktivite	r	-0,041	0,139	0,209	0,238	0,091
	p	0,798	0,375	0,236	0,176	0,607
Toplumsal	r	0,135	-0,043	-0,035	-0,129	-0,002
	p	0,393	0,786	0,842	0,467	0,992
Yeme alışkanlıkları	r	0,173	0,199	0,018	0,203	-0,072
	p	0,274	0,201	0,917	0,250	0,685
EUS	r	0,228	0,095	0,042	0,085	-0,135
	p	0,147	0,543	0,814	0,633	0,448
PUKI	r	0,132	0,033	0,070	0,056	0,182
	p	0,403	0,833	0,693	0,753	0,304
SAÖ	r	0,141	-0,059	-0,238	-0,222	0,194
	p	0,373	0,709	0,174	0,208	0,270

Spearman Korelasyon Testi

Grup 2'de hastalığın başlama yaşı, hastalık epizodu sayısı, ilk yatış yaşı, toplam yatış sayısı, en son yatışından bu yana geçen ay sayısı ile ölçekler arasındaki korelasyona bakılmıştır. Buna göre hastalık epizodu sayısı ile EUS arasında ters yönlü (p=0.028), toplam yatış sayısı ile PUKI arasında(p=0.004) aynı yönlü korelasyon vardır. Diğer klinik özellikler ve ölçekler arasında korelasyon bulunamamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Grup 2'de hastalığın başlama yaşı, hastalık epizodu sayısı, ilk yatış yaşı, toplam yatış sayısı, en son yatışından bu yana geçen ay sayısı ile ölçeklerin korelasyonu

Grup 2		Hastalığın başlama yaşı	Hastalık epizodu sayısı	İlk yatış yaşı	Toplam yatış sayısı	En son yatışından bu yana geçen ay sayısı
BRDG	r	-0,134	0,124	-0,105	0,220	-0,158
	p	0,418	0,434	0,508	0,162	0,318
Uyku	r	-0,295	0,045	-0,217	0,281	-0,157
	p	0,068	0,776	0,168	0,072	0,319
Aktivite	r	-0,065	-0,024	-0,052	0,117	-0,139
	p	0,696	0,878	0,745	0,459	0,382
Toplumsal	r	-0,194	0,288	-0,052	0,166	-0,131
	p	0,236	0,065	0,743	0,294	0,407
Yeme alışkanlıkları	r	-0,069	0,160	-0,011	0,143	-0,191
	p	0,675	0,313	0,947	0,366	0,226
EUS	r	-0,053	-0,338	0,223	-0,135	0,130
	p	0,748	**0,028**	0,155	0,393	0,413
PUKI	r	-0,218	-0,038	-0,239	0,435	-0,086
	p	0,182	0,811	0,127	**0,004**	0,588
SAÖ	r	0,189	-0,005	0,084	0,167	0,103
	p	0,249	0,974	0,596	0,292	0,517

Spearman Korelasyon Testi

Klinik özellikler ayrı ayrı ölçekler ile karşılaştırılmış ve korelasyon analizi yapılmıştır. Grup 1'de epizodlarda psikotik özellik öyküsü ile ölçeklerin karşılaştırılması sonucu anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür. (Tablo 18)

Tablo 18. Grup 1'de Epizodlarda psikotik özellik öyküsü ile ölçeklerin karşılaştırılması

Grup 1	Epizodlarda psikotik özellik öyküsü				p
	Yok		Var		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG	39,19±11,87	38,5 (17-67)	38,21±12,55	36,5 (20-64)	0,854
Uyku	12,14±3,21	12 (5-18)	12,57±3,59	13 (5-18)	0,543
Aktivite	11,81±4,33	10 (5-20)	11,64±5,33	12 (5-20)	0,888
Toplumsal	8,28±3,35	8 (4-15)	8,71±3,97	7 (4-16)	0,802
Yeme alışkanlıkları	6,36±2,86	7 (3-12)	6±2,72	5,5 (3-11)	0,727
EUS	8,17±7,16	7 (0-24)	6,79±5,24	8 (0-15)	0,770
PUKI	6,72±4,46	6 (0-17)	8,21±5,45	6 (2-18)	0,454
SAÖ	50,42±13,69	50,5 (24-75)	48±13,23	51 (29-68)	0,650

Mann Whitney U Testi

Grup 2'de epizodlarda psikotik özellik öyküsü ile ölçekler karşılaştırmıştır. Buna göre epizodlarda psikotik özellik öyküsü olanların BRDG toplam puan (p=0.007) , uyku(p=0.032) ve toplumsal(p=0.009) alt ölçekleri, PUKI(p=0.004) değerleri daha yüksektir. EUS ve SAÖ ile anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo 19).

Tablo 19. Grup 2'de Epizodlarda psikotik özellik öyküsü ile ölçeklerin karşılaştırılması

Grup 2	Epizodlarda psikotik özellik öyküsü				p
	Yok		Var		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG	41,41±6,85	42 (27-55)	49,27±12,02	51 (21-68)	**0,007**
Uyku	12,82±3,00	12 (7-17)	14,85±3,67	15 (6-20)	**0,032**
Aktivite	12,29±3,58	13 (5-20)	14,55±4,26	15 (5-20)	0,079
Toplumsal	9,71±2,37	9 (6-14)	12,09±3,49	12 (4-20)	**0,009**
Yeme alışkanlıkları	6,41±1,50	6 (3-9)	7,85±2,64	8 (3-13)	**0,035**
EUS	8,88±5,69	8 (1-18)	12,61±6,75	12 (2-24)	0,077
PUKI	7,82±3,92	7 (1-15)	12,97±6,17	16 (0-21)	**0,004**
SAÖ	57,71±14,68	59 (29-81)	54,48±14,17	55 (22-81)	0,645

Mann Whitney U Testi

Grup 1'de baskın epizodun tipi ile ölçeklerin karşılaştırılması sonucu anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür (Tablo 20).

Tablo 20. Grup 1'de Baskın epizodun tipi ile ölçeklerin karşılaştırılması

Grup 1	Baskın epizodun tipi						p
	Mani/hipomani		Mikst özellikli		Depresyon		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG	36,2±9,58	36 (21-54)	42,67±17,32	44,5 (20-67)	40,25±12,28	38,5 (17-64)	0,482
Uyku	11,5±3,07	11,5 (6-16)	11,67±3,56	12,5 (5-15)	13,04±3,36	13 (5-18)	0,280
Aktivite	11,35±4,43	10,5 (5-20)	12,33±5,39	12 (5-20)	11,96±4,67	11 (5-20)	0,875
Toplumsal	7,65±3,12	6,5 (4-15)	8,83±4,62	8,5 (4-15)	8,92±3,55	9 (4-16)	0,457
Yeme alışkanlıkları	6,2±2,73	7 (3-11)	6,5±2,74	6,5 (3-10)	6,25±2,98	5,5 (3-12)	0,956
EUS	7,75±6,33	7 (0-18)	11,5±10,43	9,5 (0-24)	6,88±5,75	6,5 (0-24)	0,619
PUKI	5,7±4,50	4,5 (0-17)	6,83±4,17	6 (3-14)	8,42±4,91	7,5 (2-18)	0,161
SAÖ	49,05±13,59	49 (26-74)	51,83±17,96	54,5 (29-75)	49,79±12,74	51,5 (24-72)	0,843

Kruskal Wallis Testi

Grup 2'de Baskın epizodun tipi ile ölçekler karşılaştırılmıştır. Buna göre Baskın epizodun tipi depresyon olanların BRDG-uyku alt ölçek puanı, mikst özellikli olanlara göre daha düşüktür (p=0.015) (Tablo 21).

Tablo 21. Grup 2'de Baskın epizodun tipi ile ölçeklerin karşılaştırılması

Grup 2	Baskın epizodun tipi						p
	Mani/hipomani		Mikst özellikli		Depresyon		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG	45,38±11,84	44 (21-65)	49,43±11,13	50 (27-68)	43,54±9,88	42 (27-61)	0,270
Uyku	13±3,58	13 (7-19)	15,71±3,41	16 (6-20)	13,08±3,01	12 (9-19)	**0,015**
Aktivite	13±4,93	13 (5-20)	15±3,44	15 (8-20)	12,77±3,96	12 (5-19)	0,183
Toplumsal	11,19±3,53	10,5 (4-16)	11,43±3,17	11 (5-16)	11,15±3,60	11 (7-20)	0,819
Yeme alışkanlıkları	7,56±2,28	7 (3-12)	7,86±2,76	8 (3-13)	6,31±1,60	6 (3-9)	0,167
EUS	10,31±6,78	8,5 (1-24)	11,67±6,57	12 (2-24)	12,08±6,79	12 (2-21)	0,722
PUKI	8,94±6,14	6,5 (1-21)	12,48±6,19	15 (0-20)	12±5,05	11 (6-19)	0,132
SAÖ	55,5±13,55	54,5 (25-81)	53,48±15,00	53 (22-77)	59,08±14,38	59 (32-81)	0,605

Kruskal Wallis Testi

Grup 1'de mevsimsel özellik ile ölçeklerin karşılaştırılması sonucu anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 22).

Tablo 22. Grup 1'de mevsimsel özellik ile ölçeklerin karşılaştırılması

Grup 1	**Mevsimsel özellik**				p
	Yok		Var		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG	37,36±11,91	37,5 (17-64)	40,14±12,04	38,5 (22-67)	0,469
Uyku	11,86±3,26	11,5 (5-17)	12,57±3,34	13 (6-18)	0,461
Aktivite	11,45±4,66	10 (5-20)	12±4,58	11,5 (5-20)	0,631
Toplumsal	7,95±3,30	7,5 (4-15)	8,75±3,67	7,5 (4-16)	0,503
Yeme alışkanlıkları	6±2,99	5,5 (3-12)	6,46±2,67	6,5 (3-12)	0,435
EUS	6,95±7,27	6 (0-24)	8,43±6,18	8,5 (0-24)	0,259
PUKI	6,18±4,15	5 (2-17)	7,89±5,12	6,5 (0-18)	0,199
SAÖ	50,18±13,24	49 (24-74)	49,39±13,88	52 (26-75)	0,953

Mann Whitney U Testi

Grup 2'de mevsimsel özellik ile ölçeklerin karşılaştırılması sonucu anlamlı ilişki bulunmamıştır.(Tablo 23)

Tablo 23. Grup 2'de mevsimsel özellik ile ölçeklerin karşılaştırılması

Grup 2		**Mevsimsel özellik**				p
		Yok		Var		
		Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG		43,67±9,97	42 (29-65)	47,86±11,49	50 (21-68)	0,127
Uyku		13,27±2,94	13 (8-19)	14,54±3,77	15 (6-20)	0,131
Aktivite		13,13±3,93	12 (6-20)	14,06±4,26	14 (5-20)	0,350
Toplumsal		10,47±2,72	10 (7-16)	11,63±3,54	12 (4-20)	0,221
Yeme alışkanlıkları		6,53±2,26	6 (3-12)	7,71±2,40	7 (3-13)	0,091
EUS		13,2±5,28	12 (4-24)	10,54±7,00	10 (1-24)	0,185
PUKI		10,2±5,02	9 (4-21)	11,66±6,39	11 (0-20)	0,426
SAÖ		56,8±15,47	56 (25-81)	55,06±13,94	55 (22-81)	0,719

Mann Whitney U Testi

Grup 1'de hızlı döngülü özellik ile ölçeklerin karşılaştırılması sonucu anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 24).

Tablo 24. Grup 1'de hızlı döngülü özellik ile ölçeklerin karşılaştırılması

Grup 1	Hızlı döngülü özellik				p
	Yok		Var		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG	38,02±12,44	36 (17-67)	43±8,77	45 (28-52)	0,117
Uyku	12,1±3,25	12 (5-18)	13±3,54	13 (6-18)	0,446
Aktivite	11,68±4,72	11 (5-20)	12,11±4,08	11 (6-20)	0,648
Toplumsal	8,27±3,70	7 (4-16)	9±2,45	9 (5-13)	0,327
Yeme alışkanlıkları	5,93±2,90	5 (3-12)	7,78±1,64	7 (5-10)	0,052
EUS	7,2±6,62	7 (0-24)	10,44±6,50	8 (3-24)	0,163
PUKI	7,22±5,10	6 (0-18)	6,78±2,86	6 (4-13)	0,723
SAÖ	50,27±13,24	50 (24-75)	47,33±15,08	52 (29-67)	0,622

Mann Whitney U Testi

Grup 2'de hızlı döngülü özellik ile ölçeklerin karşılaştırılması sonucu anlamlı ilişki bulunmamıştır. (Tablo 25)

Tablo 25. Grup 2'de hızlı döngülü özellik ile ölçeklerin karşılaştırılması

Grup 2	Hızlı döngülü özellik				p
	Yok		Var		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG	44,59±10,47	41,5 (29-68)	48,18±11,56	50,5 (21-65)	0,091
Uyku	13,27±3,61	12,5 (7-20)	14,86±3,42	15 (6-20)	0,057
Aktivite	13,18±3,89	13 (6-20)	14,25±4,35	14,5 (5-20)	0,303
Toplumsal	10,73±3,25	9,5 (7-20)	11,71±3,39	12 (4-16)	0,136
Yeme alışkanlıkları	7±2,45	6,5 (3-13)	7,64±2,36	7 (3-12)	0,236
EUS	12,91±6,61	13 (1-24)	10,11±6,43	11 (2-24)	0,155
PUKI	10,18±5,09	9 (1-19)	12,04±6,60	13 (0-21)	0,285
SAÖ	59,77±14,33	59 (32-81)	52,29±13,59	53,5 (22-72)	0,107

Mann Whitney U Testi

Grup 1'de hastalık seyri ile ölçekler arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre "epizodlar arası tam düzelme" olanların BRDG-yeme alışkanlıkları puanı "tam düzelme olmayan (kismi işlevsellik)" ve "epizodlar arası işlevsellik kötü" olanlara göre daha düşüktür (p=0.006). Hastalık seyri ile BRDG toplam puanı arasında anlamlı ilişki olduğu görülse de yapılan posthoc analizde anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır (Tablo 26).

Tablo 26. Grup 1'de hastalık seyri ile ölçeklerin karşılaştırılması

Grup 1	Hastalık seyri						p
	Epizodlar arası tam düzelme		Tam düzelme olmayan (kismi işlevsellik)		Epizodlar arası işlevsellik kötü		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG	34,37±9,58	35 (17-55)	42,35±12,84	42 (21-64)	45,67±12,19	44,5 (31-67)	**0,034**
Uyku	11,5±3,31	11,5 (5-16)	12,65±3,27	12,5 (6-18)	14±2,83	13 (11-18)	0,262
Aktivite	11,08±4,14	10,5 (5-20)	13,1±5,25	13 (5-20)	10±2,90	10 (5-14)	0,347
Toplumsal	7,5±3,31	6 (4-15)	8,9±3,77	8 (4-16)	10,33±2,50	9,5 (8-15)	0,094
Yeme alışkanlıkları	5,04±2,60	4 (3-11)	7,2±2,73	7 (3-12)	8±1,79	8,5 (5-10)	**0,006**
EUS	6,71±5,29	7 (0-18)	8,2±7,78	7 (0-24)	10,67±7,66	8 (3-24)	0,550
PUKI	5,96±4,27	5 (0-16)	7,9±5,36	6 (1-18)	9,33±3,67	9 (5-14)	0,135
SAÖ	52,13±13,50	54 (26-74)	45,25±11,09	46,5 (24-63)	55,17±18,16	60 (29-75)	0,128

Kruskal Wallis Testi

Grup 2'de hastalık seyri ile ölçekler arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre "epizodlar arası işlevsellik kötü" olanların BRDG puanı, "epizodlar arası tam düzelme" olanlara ve "tam düzelme olmayanlara (kismi işlevsellik)" göre daha yüksektir (p=0.004). "Epizodlar arası işlevsellik kötü" olanların BRDG-yeme alışkanlıkları puanı "tam düzelme olmayanlara (kismi işlevsellik)" göre daha yüksektir (p=0.009). "Epizodlar arası tam düzelme olanların" SAÖ puanı "epizodlar arası işlevsellik kötü olanlara" göre daha yüksektir (p=0.005). Hastalık seyri ile uyku, aktivite, toplumsal alt ölçek puanları arasında anlamlı ilişki olduğu görülse de yapılan posthoc analizde anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır (Tablo 27).

Tablo 27. Grup 2'de hastalık seyri ile ölçeklerin karşılaştırılması

Grup 2	Hastalık seyri						p
	Epizodlar arası tam düzelme		Tam düzelme olmayan (kismi işlevsellik)		Epizodlar arası işlevsellik kötü		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG	39,8±2,86	40 (35-42)	42±10,91	41 (21-61)	51,27±10,38	52,5 (27-68)	**0,004**
Uyku	12,4±1,67	12 (10-14)	13,16±3,88	13 (6-20)	15,23±3,31	15 (7-20)	**0,048**
Aktivite	11,6±3,36	13 (6-14)	12,53±3,47	12 (5-19)	15,12±4,38	16 (5-20)	**0,032**
Toplumsal	9±1,22	9 (8-11)	10,63±3,83	11 (4-20)	12,19±2,95	12,5 (5-16)	**0,036**
Yeme alışkanlıkları	6,8±1,64	6 (5-9)	6,11±2,13	6 (3-10)	8,38±2,28	8 (5-13)	**0,009**
EUS	13±4,85	14 (7-18)	11,11±5,87	11 (2-21)	11,19±7,49	12 (1-24)	0,761
PUKI	8,6±3,91	7 (4-14)	9,63±5,67	7 (0-19)	12,88±6,22	15 (1-21)	0,136
SAÖ	72,8±9,71	77 (60-81)	57,42±13,31	59 (29-81)	50,92±13,14	52 (22-72)	**0,005**

Kruskal Wallis Testi

Grup 1'de tedavi uyumu ile ölçekler arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre düzenli ilaç kullananların BRDG puanı, kısmen düzenli ilaç kullananlara ve düzensiz ilaç kullananlara göre daha düşüktür (p=0.002). Düzenli ilaç kullananların BRDG-toplumsal puanı, kısmen düzenli ilaç kullananlara göre daha düşüktür (p=0.10). Düzenli ilaç kullananların BRDG-yeme alışkanlıkları puanı, kısmen düzenli ilaç kullananlara ve düzensiz ilaç kullananlara göre daha düşüktür (p<0.001) (Tablo 28).

Tablo 28. Grup 1'de tedavi uyumu ile ölçeklerin karşılaştırılması

Grup 1	Tedavi uyumu						p
	Düzenli ilaç kullanımı		Kısmen düzenli ilaç kullanımı		Düzensiz ilaç kullanımı		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG	33,97±9,13	34 (17-55)	45,13±12,29	48,5 (26-64)	51,25±10,72	47 (44-67)	**0,002**
Uyku	11,47±3,35	11,5 (5-16)	13±2,83	13 (8-18)	15,25±2,63	15 (13-18)	0,067
Aktivite	10,83±4,25	10 (5-20)	13,62±5,21	13,5 (5-20)	11,25±1,89	10,5 (10-14)	0,194
Toplumsal	7,17±2,91	6 (4-15)	10,13±3,74	10 (4-16)	10,75±3,10	10 (8-15)	**0,010**
Yeme alışkanlıkları	5,1±2,50	4 (3-11)	7,75±2,52	7,5 (4-12)	9±,82	9 (8-10)	**<0,001**
EUS	5,87±5,38	6 (0-18)	10,06±7,38	9,5 (0-24)	13±8,37	11 (6-24)	0,068
PUKI	6,17±4,23	5 (0-17)	8,19±5,53	6 (1-18)	10,25±3,86	10,5 (6-14)	0,130
SAÖ	49,9±12,57	50 (26-74)	48,75±13,70	51,5 (24-72)	52,5±21,99	53 (29-75)	0,929

Kruskal Wallis Testi

Grup 2'de tedavi uyumu ile ölçekler arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre düzenli ilaç kullananların BRDG puanı, düzensiz ilaç kullananlara göre daha düşüktür (p=0.018). Düzensiz ilaç kullananların yeme alışkanlıkları puanı düzenli ilaç kullananlara ve kısmen düzenli ilaç kullananlara göre daha yüksektir (p=0.002). Tedavi uyumu ile PUKI arasında anlamlı ilişki olduğu görülse de yapılan posthoc analizde anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır (Tablo 29).

Tablo 29. Grup 2'de tedavi uyumu ile ölçeklerin karşılaştırılması

Grup 2	**Tedavi uyumu**						p
	Düzenli ilaç kullanımı		Kısmen düzenli ilaç kullanımı		Düzensiz ilaç kullanımı		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG	41,81±10,39	40 (21-61)	45,79±9,72	45 (27-60)	52,73±11,36	54 (27-68)	**0,018**
Uyku	12,81±3,02	12,5 (8-19)	14,26±3,81	15 (6-20)	15,47±3,46	16 (9-20)	0,082
Aktivite	12,44±4,18	11,5 (5-20)	13,53±3,72	13 (6-19)	15,53±4,27	15 (5-20)	0,069
Toplumsal	9,94±3,04	9 (4-15)	11,53±3,66	11 (5-20)	12,4±2,87	12 (8-16)	0,095
Yeme alışkanlıkları	6,63±1,96	6 (3-10)	6,42±1,80	7 (3-9)	9,33±2,41	9 (5-13)	**0,002**
EUS	10,88±5,56	11 (2-19)	11,11±6,68	12 (1-21)	12,13±7,79	12 (2-24)	0,953
PUKI	8,13±3,69	7 (4-16)	12,37±6,44	15 (0-20)	13,07±6,45	15 (2-21)	**0,039**
SAÖ	60,25±14,31	59,5 (32-81)	54,74±12,08	54 (29-81)	51,67±16,25	52 (22-72)	0,334

Kruskal Wallis Testi

5. TARTIŞMA

Sirkadiyen ritim; yaş, cinsiyet, kalıtım gibi bireysel faktörlerin yanı sıra, doğum sırasında karşılaşılan aydınlık-karanlık döngüsü, yaşanılan yerin enlem ve rakımı, bireyin aydınlık maruziyeti gibi çevresel faktörlerden de etkilenebilmektedir (228). BB-1' de SR ve uyku kalitesi üzerine AMKB' nin etkilerini incelemeyi hedeflediğimiz çalışmamızda hastalar BB-1 ve AMKB komorbiditesi olan BB-1 şeklinde ikiye ayrılmış olup her iki grupta eşit sayıda (50' şer) hasta bulunmaktadır. SR ve uyku üzerine etkili olduğu bilinen faktörlerin etkisinin azaltılabilmesi için, çalışma ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet, halen yaşadığı yer gibi sosyodemografik özellikler denk tutulmaya çalışılmıştır.

Örneklemimizin sosyodemografik özellikleri şu şekildedir: Yatarak tedavi gören veya poliklinik başvurusunda bulunan 100 BB-I hastasından 50' sinin eşlik eden AMKB' si varken, kalan 50 hastada AMKB yoktu. Katılan hastaların 45' i kadın, 55' i erkekti. Hastaların yaş ortalaması 41,1 (±10,52) olup 19-65 arasında değişmekteydi. Doğum yeri il/ilçe olan 52, kasaba/köy olan 48 kişi vardı. Halen yaşadığı yer il/ilçe olan 97 kişi varken, kasaba/köyde ikamet etmekte olan 3 kişinin olduğu belirlendi. Medeni hali bekar olan 36, evli olan 43 ve dul/boşanmış olan 21 kişinin olduğu belirlendi. 52 kişi çocuk sahibi iken; 45 kişinin çocuğu yoktu. Katılımcıların kardeş sayısı ortalaması 4,08 (±2,34) olarak bulundu. Katılımcılara ailelerinin aylık toplam geliri sorulmuş ve TUİK 2020 verilerine göre düşük, orta ve yüksek sosyoekonomik düzey olarak gruplandırılmıştır (5600-7999 TL orta sosyoekonomik düzey). Buna göre katılımcıların 44' ünün düşük, 42' sinin orta ve 14' ünün yüksek hane gelirine sahip olduğu belirlendi. 13 kişi yalnız yaşıyorken, 47 kişi anne ve/veya babası ile, 36 kişi eş ve/veya çocukları ile, 3 kişi ise diğer(ev arkadaşı, partner) ile yaşıyordu. 46 kişi çalışmıyorken 31 kişi düzensiz çalışmakta, 23 kişi düzenli çalışmaktaydı. Benzer çalışmalar sosyodemografik özellikler açısından incelenmiştir. Türkiye'de 584 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %51,3'ü erkek, %48,7'si kadın; yaş ortalaması 33.9±11.2; %68.4'ü işsiz veya çalışamıyor ve %46,3'ünün evli olduğu bildirilmiştir (229).

Sosyodemografik özellikler açısından BB ve BB+AMKB grubu karşılaştırılmış; BB grubunda kadın oranı(%60) fazlayken BB+AMKB grubunda erkek oranı(%70) daha fazla görülmüştür. Bu bulgu kadınlarda BB' nin daha fazla gözüktüğü; ancak AMKB komorbiditesi olan BB' nin erkeklerde daha sık rastlandığını belirten çalışmalarla uyumludur (230). Bipolar hastalarda madde kötüye kullanım bozukluğu öyküsünün erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu bildiren pek çok çalışma vardır. 2012 yılında yapılan bir çalışmada da benzer şekilde erkek hastaların %11.6'sında madde kötüye kullanımının olduğu ve bu oranın kadınlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Erkek cinsiyet, düşük eğitim ve daha uzun tedavi gecikmelerinin, BB'li hastalarda aşırı madde kullanımı ile ilişkilendirildiği pek çok çalışma mevcuttur. BB' de MKB' nin ana yordayıcıları arasında düşük eğitim seviyesi bulunmaktadır (231,232). Çalışmamızda ortalama eğitim yılı 10,36 (±3,81) bulunmuştur. Diğer sosyodemografik faktörlerden SR üzerinde etkisi olabilecek özellikler çalışmamızda her iki grupta da aynıydı. BB grubunda halen yaşadığı yer il/ilçe olan 48 kişi varken; BB+AMKB grubunda 49 kişi saptandı. BB grubunda yaş ortalaması 42,24 (±9,54) iken; BB+AMKB grubunda benzer şekilde 39,96 (±11,39) idi. Kanada'da 9228 BB hastasıyla yapılan bir çalışmada 15-39 yaş arasında madde kullanım oranının en yüksek olduğunu gösterilmiştir (233). Çalışmamızda yaş ortalaması benzer çalışmalara göre daha yüksek bulunmuş, bunun genç nüfusun hastaneye başvuru ve düzenli takibinin az olması ve örneklemimizin hastaneye başvuru yapmış kişilerden oluşması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca alkol-madde kullanım oranının evli bireyler arasında daha az yaygın olduğu bilinmektedir (234, 235). Çalışmamızda evli kişi sayısı BB+AMKB grubunda 18; BB grubunda 25 kişi saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Bipolar bozukluk ve BB+AMKB grubu; hastalık başlangıç yaşı, ilk epizod tipi, toplam epizod sayısı, baskın epizod tipi, ilk hastane yatış yaşı, toplam yatış sayısı, son epizod süresi ve tarihi, en son hastaneye yatış zamanı, mevsimsellik, hızlı döngülülük ve psikotik özellik, kullanmakta olduğu tedavi biçimi, tedavi uyumu, hastalık seyri, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü açısından

karşılaştırılmıştır. Benzer çalışmalar incelenmiştir. Yakın zamanlı, İspanya' da 239 BB hastasıyla yapılan çok merkezli bir çalışmada 2009-2011 yılları arasında DSM-IV-TR kriterlerine göre BB-1 ve 2 tanısı olan 18-55 yaş arası hastalardan remisyon döneminde olan hastalar YMDÖ ≤6 ve HAMD ≤8 puanlarına göre belirlenmiştir. Hastaların BB tanısı DSM-IV' e dayalı yapılandırılmış görüşme(SCID-I) ile doğrulanmış; klinik ve sosyodemografik veriler; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, atak sayısı ve türü, hastalık süresi, ilk hastaneye yatış yaşı, hastalık başlangıç yaşı, psikoz öyküsü, hızlı döngülülük, ailede psikiyatrik öykü ve komorbiditeler şeklinde belirlenmiştir. Bu çalışmanın BB tanı koyma, remisyon dönemi belirleme, sosyodemograifk ve klinik özellikleri araştırma şekli bizim çalışmamızla benzemektedir. Çalışmanın sonucunda yaş ortalaması 40,1 (±8), kadın sayısı (138; %57.7), BB-1 tanılı hasta sayısı 179 (%77,2) ve ortalama eğitim süresi 13,1 (±3,7) olarak bulunmuş, ilk hastalık yaşı 25,5 (±8,3), hastalık süresi 14,6 (±9,1) yıl, epizod sayısı 11,42 (±11,6), (baskın epizod tipi depresyon olup) depresif epizod sayısı 4,9 (±5,9) iken; yaşam boyu psikotik semptomu olan 153 (±65,7) kişi, hızlı döngülü epizodu olan 37 (±16,2) kişi, ailede psikiyatrik öyküsü olan 143 (±61,4) kişi saptanmıştır (236).

Örneklemimizin sosyodemografik ve klinik özellikleri ile ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmaların bulgularının uyumlu olduğu görülmüştür. Klinik özellikleri bakımından örneklemimizde çalışmalarla benzer şekilde ilk hastalık yaşı 23,06 (±6,71), epizod sayısı 8,64 (±5,63), ve baskın epizod tipi depresyon olarak saptanmıştır. Diğer klinik özellikleri incelendiğinde toplam yatış sayısının 3,14 (±2,19) olması, epizodlar arası tam düzelme olan 29 kişinin olması, duygudurum dengeleyici dışında ek tedavi gereksinimi olan 76 kişinin saptanması, psikotik özellik gösteren 47 kişinin olması gibi kötü klinik gidişatla uyumlu sonuçlar; örneklemin klinik gidişatı ağır seyreden hastaların başvurduğu 3. basamak psikiyatri dal hastanesinde yapılmış olmasıyla ilişkili olabilmektedir.

BB+AMKB grubunda ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olması, toplam hastalık epizodu sayısı, mikst epizod, hızlı döngülülük ve ataklarda psikotik özellik, kötü hastalık seyri, tedavi uyumsuzluğu bakımından AMKB olmayan

gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır. Benzer bir çalışmada AMKB ve BB'nin birlikte ortaya çıkmasının; artan manik ve depresif semptomların şiddeti, duygudurum ataklarından daha yavaş iyileşme, kötü hastalık seyri, artan intihar girişimleri, artan ek tedavi gereksinimi ve daha fazla hastaneye yatış oranı dahil olmak üzere çok sayıda olumsuz sonuçla ilişkili olduğunu bildirilmiştir. Aynı zamanda AMKB' nin BB için; diğer psikiyatrik ve fiziksel ek hastalıklar, sosyal işlev bozukluğu ve düşük yaşam kalitesi için artan risk faktörü olduğu belirtilmiştir (237, 238).

Klinik özelliklerden iki grup arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edilen ailede ruhsal hastalık öyküsü, epizodlarda psikotik özellik, hızlı döngülülük, kötü hastalık seyri ve tedavi uyumsuzluğu ile ilişkili diğer çalışmalar incelenmiştir. BB' li hastalarla yakın zamanda 757 hasta ile yapılan çalışmada; hastaların 644'ünün (%85.1) en az bir birinci derece akrabasında ciddi bir ruhsal bozukluk olduğunu bildirilirken; ailesinde BB olanların tanıları en sık; depresyon (%67.1), alkol kötüye kullanımı (%51.0) ve BB (%47.0) şeklinde bildirilmiş; ailesel psikiyatrik öykü, çeşitli hastalık şiddeti ölçütleri (hastaneye yatışlar, intihar girişimleri ve erken başlangıç) ve sosyodemografik belirteçler (düşük eğitim ve hane geliri) ile ilişkili bulunmuştur (tümü $p < 0.001$) (239). Örneklemimizde hastaların %27.2'sinin ailesinde BB öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da aile öyküsü olan hastalar BB+AMKB grubunda yoğunlukta olup bu grup düşük eğitim, düşük hane geliri açısından uyumludur. İtalya' da 1671 hasta ile yapılan bir çalışmada psikotik olan ve olmayan bipolar hastalar incelenmiş ve şu klinik sonuçlarla ilişki bulunmuştur: Psikotik özellikli BB' de daha sık işsiz ve hiç evlenmemiş/partnersiz kişi vardır. Aynı zamanda hastalığın başlangıç yaşı daha erkendir, daha sık bir duygudurum bozukluğundan farklı bir ilk tanı alırlar. Ayrıca daha sık hipomanik/manik yaygın bir polariteye ve yaygın bir manik-depresif döngü tipine sahiptirler. Yaşam boyu daha fazla manik atakları ve son bir yılda daha fazla hastaneye yatışları bulunmaktadır (tümü için $p < 0.001$) (240). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde psikotik özellikli epizodları olan AMKB grubunda daha fazla hızlı döngülülük, mikst ve mani baskın polarite görülmüştür. Hızlı döngü (≥4 duygudurum epizodu), BB'li hastalarda alkol kullanım bozuklukları ile anlamlı olarak ilişkilidir (241).

Tedavi uyumsuzluğu, BB olan hastalarda, sık relapslar ve dolayısıyla düşük yaşam kalitesi ile kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğundan önemli bir sorundur. Bu nedenle ilaç uyumunu etkileyen faktörleri araştıran çalışmalar yapılmıştır. 2016 yılında Tunus' da yapılan kesitsel bir araştırmada 50 hasta taranmış olup genç yaş, bağımlılık, ilaçların karmaşıklığı ve yan etkileri, hastalık ve tedavilerin faydası hakkında bilgi eksikliği, düşük gelir ve tip I özelliğin tedavi uyumsuzluğunu arttıran faktörler olduğu belirlenmiştir. Rastgele çalışmaya alınan BB hastalarında psikoaktif madde tüketimi sıralamasında en çok tütün (n=20; %40), ardından alkol (n=18; %36) ve son olarak esrar (n=3; %6) şeklinde bulunmuştur. Hastaların tedavilerini kısmen veya tamamen bırakmalarını açıklamak için belirttikleri nedenler; hastalık ve tedavi hakkında bilgi eksikliği (%95), tedavinin yatıştırıcı etkileri (%82.5), nörovejetatif etkiler (%72,5), tedavi süresinin uzaması (%57,5), iyileşme (%50) ve ilaca bağımlı olma korkusu (%42,5), hastalığın inkarı (%7) ve unutkanlık (%4) olmuştur. Tedaviye uyumsuzluğu etkileyen faktörler araştırıldığında genç yaşın; tedaviye daha az bağlılık, daha düşük hastane başvurusu, toksik madde tüketimi ve bağımlılık yapan davranışlarda fazlalık açısından belirleyici olduğu bulunmuştur. Tedaviye uyum azaltıcı faktörler değerlendirildiğinde multiple faktörlerin etkili olduğu bu nedenle alkol-madde kullanımının etkisini tek başına değerlendirmenin zor olduğunu görebilmekteyiz. Bu bağlamda alkol-madde kullanım bozukluğunun tedavi uyumuna etkisini spesifik olarak değerlendirmek için; tedavi hakkında bilgi eksikliği, tedaviye ulaşım, sosyal destek, ekonomik durum, tedavide kullanılan ilaçlar, tedavi hakkında bilgi eksikliği gibi karıştırıcı faktörler ekarte edilmelidir. Bunun için psikoeğitim verilerek çalışmaya alınan hastalar; hastalık ve tedavi hakkında ayrıntılı bilgilendirilmeli, böylece tedaviye uyumsuzluğa neden olabilecek bu faktörler önlenmelidir. Böyle bir çalışmanın izlem çalışması olması gerekebilir. Ayrıca hastaneye ulaşım, ailesel destek, sosyoekonomik durum gibi ek karıştırıcı, tedaviye uyumun oldukça önemli belirleyicisi olan bu faktörlerin her iki grupta mümkün olduğunca denk tutulması gerekmektedir.

Ek olarak ilaç yan etkisine bağlı olarak tedaviye uyumsuzluğu önleyebilmek için tedavi ile alakalı hastayı bilgilendirmek ve mümkün olduğunca benzer ilaçları kullanmak gereklidir. Bizim çalışmamızda doğum yeri ve halen yaşadığı yer olan hastaların büyük çoğunluğunun her iki grupta da il/ilçe olması, öğrenim düzeyleri ve birlikte yaşadığı kişiler bakımından her iki grupta anlamlı bir farklılık olmaması, her iki grubun da çoğunlukla çalışmıyor olması karıştırıcı faktörleri azaltmaktadır. Örneklemimizin sosyoekonomik durumunun orta ve düşük çoğunluktan oluşması, çoğunluğun işsiz olması tüm örneklem için tedaviye uyumu azalabilirken; aynı zamanda hastaların İstanbul' da 3.basamak hastanesinde düzenli tedavi gören, çoğunluğun ailesiyle yaşayan, sosyal desteği güçlü olan hastalardan oluşması; gruplar arasında tedaviye uyumsuzluğu belirlerken AMKB' nin etkisini görmek açısından daha güvenilirdir.

Bununla beraber çalışmaya alınan hastaların daha yüksek yatış oranı (3,14±2,19), daha fazla hastalık epizodu (8,64±5,63), ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olan(n=51) yani daha şiddetli hastalık öyküsü olan kişilerden oluşması; örneklemin genel olarak hastalık seyrinin kötü (epizodlar arası işlevsellik kötü olan 32, epizodlar arası kısmi işlevsellik 39, epizodlar arası tam düzelme 29 kişi) olmasına neden olmuş olabilir.

Ruhsal bozukluklarda uyku bozuklukları ve SR değişiklikleri görülebilmektedir. Yapılan araştırmalardan birinde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, BB'li bireylerin, sadece akut duygudurum epizodları sırasında değil, aynı zamanda remisyon döneminde de devam eden uyku bozukluklarından muzdarip olduğu belirlenmiş ve BB hastalarının %50 - %70'inin klinik olarak önemli uyku bozuklukları sergilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (31, 93). Uyku kalitesinde bozulmaya ek olarak, faz tercihi veya sirkadiyen tipolojiler açısından değerlendirilen BB hastalarında SR' de kayma (akşamcıl kronotip) ve bozulma (daha az esnek ve geniş ritimler) bildirmiştir (84, 242). Bu yıl Türkiye' de yapılan bir çalışmada şizofreni ve BB' li bireyler taranmış, taranan 46 BB hastası (en az üç aydır remisyonda olan); kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kötü uyku kalitesi sağlıklı kotrollere göre daha yüksek saptanmıştır. BB hastalarının %58.7'sinde ve kontrol grubunun ise %35.3'ünde uyku kalitesi kötü olarak belirtilmiştir (p=0,009) (243). 2009 yılında

Brezilya' da 81 BB hastasıyla yapılan başka bir çalışmada DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) kullanılarak BB tanıları kesinleştirildikten sonra remisyonda olanlar çalışmaya alınmıştır. Remisyon dönemi HAMD ve YMDÖ kullanılarak belirlenmiş. Kronotip tercihini belirlemek için BRDG kullanılmıştır. Çalışma grubu sabah ve akşam olarak kronotip ikiye ayrılmış ve sonucunda BB' li bireylerde(%49); kontrol grubuna(%24) göre daha fazla akşam kronotipi saptanmıştır. Sabah ve akşam kronotipleri arasındaki uyku kalitesi farklılığını belirlemek için PUKI kullanılmış; hastalarda eşik altı depresif ($Z=0.35$, $p=0.72$) ve manik ($Z=1.19$, $p=0.24$) semptomların kronotip ile ilişkisi bulunamamıştır. Uyku düzeni ile ilgili olarak, hastalarda sirkadiyen tercihi sadece uyku gecikmesi ile ilişkili bulunmuş ($p=0.01$); diğer PUKI alt ölçeklerinden herhangi biri (uyku kalitesi, süre, etkinlik, rahatsızlıklar, ilaç kullanımı veya gündüz rahatsızlıkları) veya tüm PUKI puanında (tümü için $p>0.05$) anlamlı farklılık bulunamamıştır. Benzer başka çalışmalarda; Kuzey Amerika, Finlandiya ve Kore' deki iki kontrollü çalışmada da BB li bireylerde akşam kronotipi saptanmıştır ve sonuç olarak SR' deki kaymanın duygudurum bzouklukları ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (244). BB' de uyku/uyanıklık döngüsünün tersine döndüğüne dair sık bir klinik gözlemler mevcuttur. Mevcut çalışmalar, kronotip değişikliklerinin BB' de sirkadiyen fenotipin bir parçası olduğunu göstermektedir (245). 2017 yılında yapılan 873 BB hastasının tarandığı başka bir çalışmada hastaların %53.7'sinde uyku bozukluğu, %25.4'ünde akşam kronotipi ve %12.6'sında sabah kronotipi olduğu saptanmıştır. Akşam kronotipine sahip BB'lu bireylerde daha genç yaş, daha yoğun depresif belirti, daha fazla anksiyete bozukluğu komorbiditesi ve daha yüksek oranda alkol-madde kullanımı tespit edilmiştir. Bu çalışmada da BB' li ötimik bireylerde uyku bozukluğu ve akşam tipi kronotip baskınlığı dikkat çekmiştir.

Ayrıca akşam kronotipinde daha yüksek tıbbi ek hastalık; en çok da metabolik hastalıkların fazla görüldüğü bildirilmiştir (246).

Bozulmuş SR ile AMKB arasında çift yönlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Alkole bağlı sirkadiyen ritim değişikliği; akut alkol kullanımı,

AKB ve yoksunluk dönemleri için araştırılmıştır. Akut alkol alımından sonra uyku başlangıcı gecikmesinde azalma, yavaş dalga uyku süresinde artış, alkole bağlı üst solunum yolu hipotonisi ve gastrit-gastroözefageal reflü gibi alkol kullanımına sekonder oluşan sorunlarla uykuda bölünme gelişmekte, uyku kalitesi azalmaktadır. Alkol yoksunluk döneminde uyku bölünmelerinde artış ve uykuya geçişte zorluk görülmüştür. Üç yıldan fazla bir süredir 100 gramdan fazla saf alkol tüketen hastaların ise %50-%70'inde mevcut olan kronik alkolik miyopatinin, faringeal kasları tutması sonucunda uyku apnesi yaşayabildiği, uykuda bölünmeler yaşadığı ve alkol bağımlılığının sirkadiyen gecikmeyi pekiştirdiği saptanmıştır (247). Geçen yıl yapılan bir başka kesitsel kontrollü çalışmada 773 BB hastası taranmış ve SAÖ ile kişilerin kronotipleri belirlenmiştir. Diğer çalışmalarla uyumlu şekilde BB hastalarının 205'inde (%27) akşam kronotipi saptanmış ($p < 0.01$), bu grubun daha genç yaş, daha erken başlayan hastalık yaşı, daha yüksek hızlı döngülülük oranı, geçmiş intihar girişimleri, daha fazla komorbid anksiyete ve diğer komorbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu klinik bulgular çalışmamızla uyumludur.

Araştırmacılar tarafından madde kötüye kullanımı ve uyku bozukluğu arasındaki ilişkiye büyük ilgi gösterilmesine rağmen, eşlik eden sirkadiyen ritimlerin mevcut olup olmadığını ele alan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Uyku bozuklukları yaşayan ve akşam kronotipine sahip olan kişilerde daha fazla madde kullanımı ve bağımlılık davranışlarının görüldüğü saptanmıştır. Ters yönlü etkiden bahsedecek olursak; madde kullanımının uyku üzerindeki akut etkileri, büyük ölçüde söz konusu maddeye bağlıdır. Kokain ve amfetamin gibi uyarıcılar huzursuzluk ve uykunun bölünmesine neden olmaktayken depresanlar (örn., benzodiazepinler, alkol) ve afyonlar (örn., eroin) gibi diğer sınıflardan ilaçlar, başlangıçta gündüz uykulu olma halinin artması ve uyku gecikmesinin azalması gibi uyutucu etkiler yaratır; ancak gecenin ilerleyen saatlerinde yoksunluk etkileri nedeniyle uyku bozukluklarına (örn., artan gece uyanmaları) neden olmaktadır (248). Maddelerin kronik kullanımında uyku kalite ve miktarındaki bozulma artarak devam etmektedir. Spesifik maddeye bağlı olabilen akut etkilerin aksine, kronik madde kullanımının duygudurum ve diğer

psikiyatrik belirtiler üzerindeki etkiler benzerdir. Kronik madde kullanımının uykuyla ilgili sonuçları da maddeler arasında büyük ölçüde benzerdir; uzamış uykuya başlama gecikmesi, azaltılmış toplam uyku süresi, daha fazla gece uyanması ve azalmış yavaş dalga uykusu ile hızlı göz hareketini içerir (248). AKB' de olduğu gibi sirkadiyen bozulma ve uyku bozukluğu; madde bağımlılığı kısır döngüsüne sahiptir. Literatürde yaygın bir varsayım, kronik uyuşturucu kullanıcılarının sirkadiyen ritimleri bozduğudur, ancak buna dair doğrudan kanıtlar çok azdır. Düzensiz uyku/uyanma zamanlamasını, genellikle geç yatma zamanlarını ve hatta bütün gece süren madde alemleri nedeniyle tersine çevrilmiş biyolojik ritim olduğu bilinmektedir.

Değişen yaş grupları arasındaki kesitsel kanıtlar bunu doğrulamaktadır. Finlandiya'da ergenler üzerinde yapılan bir çalışmada, düzensiz uyku programları ve gündüz uykululuğun; 15 yaşındaki erkek çocuklarda (kızlarda %12) madde kullanımının %26'sından sorumlu olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, erişkin hastaların çoğunluğu (%63) başvurudan önce düzensiz uyku programları bildirmiş olup bu düzensizlik, yatan hastalarda yüksek düzeyde yasadışı uyuşturucu ve alkol kötüye kullanımı ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca, bu çalışmadaki hastalarda uykuyu başlatma zorluğu, sürdürme zorluğundan daha fazla bulunmuş ve gecikmiş faza doğru bir eğilime neden olduğu düşünülmüştür (251). BB' li yetişkinlerden oluşan başka bir örneklemde, eşlik eden AKB' si olan hastalar; yaş, cinsiyet, eğitim, kullanılan tedavi biçimi gibi faktörler denk tutularak tek başına BB olan hastalarla karşılaştırılmış; daha fazla sabah kronotipinde sahip hasta bulunmuştur. AKB olmayan BB' li hastalarda ise akşam kronotipi olma eğilimi saptanmıştır (214).

Örneklemimizdeki 50 kişilik AMKB grubunda 20 alkol, 27 kannabis ve 3 diğer madde kullanımının baskın olduğu saptanmıştır. Bu grupta ailede ruhsal hastalık ve amatem yatış öyküsü; alkol ve kannabis kullanıcılarında BB-I grubuna göre daha fazla görülmüştür. Birçok araştırma; kullanılan maddeler arasında kannabisin en yaygın olduğunu göstermiştir. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM)' e ait 2018 yılı uyuşturucu kullanımı raporunda 26 ilde 42.754 hane ile görüşülmüş ve madde kullanımının yaşam boyu

yaygınlığının %3.1, esrar kullanım yaygınlığının ise %2.7 olduğu bulunmuştur. AKB; %44 ile %62 arasında değişen komorbidite oranı ile BB hastalarında oldukça yaygındır. AKB'nin BB-I eş tanısı (%46-58) BB-2' den(%19-39) daha yüksektir. BB' ye eşlik eden alkol ve kannabis kullanımını araştıran çalışmalardan birinde; AMKB olan grupta(%48,6), olmayan gruba göre katılımcıların erkek (%35,0, p = 0.008) ve boşanmış veya dul medeni durumu (%54,9, p = 0.024) olma oranı daha fazla bulunmuştur. Klinik özelliklere bakıldığında ise kendine zarar verici davranışın daha yüksek ve son epizod süresinin daha yakın olduğu bulunmuştur. En az 10 yıllık eğitim oranları BB grubunda %89.3; AMKB komorbiditesi olan grupta %88.2 olarak bulunmuştur. AMKB katılımcılarının, kendilerine daha sık zarar veren, ilk depresif dönemini daha genç geçiren, en şiddetli depresif epizodları sırasında sinirlilik yaşayan, alkol dışında ek olarak madde bağımlılığı da bildiren bekar erkekler olma olasılığı daha yüksektir. Komorbid BB ve MKB olan bireylerin daha erken başlangıçlı; daha sık ataklar ve anksiyete ve stresle ilgili bozukluklar, agresif davranış, yasal sorunlar ve daha fazla komplikasyon dahil olmak üzere daha şiddetli bir hastalık seyrine sahip olduğunu bildirmiştir (122). Erkek cinsiyet ve mikst tip BB, MKB'yi öngören faktörler olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak BB'de komorbid AMKB daha karmaşık klinik tablolara, hızlanmış nükslere, depresif atakların kötüleşmesine, daha zayıf lityum yanıtına ve yüksek intihar riskine yol açmaktadır.

Yüksek oranda görülen komorbidite nedeniyle; AKMB' nin BB üzerindeki etkisi sorgulanmalıdır. AMKB' nin sosyodemografik ve klinik yönden BB üzerine etkisi belirlenirse, AMKB için riskli hasta grubu belirlemek ve erken tanıya gidebilmek açısından ulaşılacak bulguların önemli olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca remisyon dönemindeki BB hastalarında SR ve uyku ile AMKB ilişkisinin saptanması halinde; klinik gidişat ve tedavi uyumsuzluğunun tespitinde kolaylık sağlanacağını düşünmekteyiz. Aynı zamanda rutin poliklinik görüşmelerinde BB-1 hastalarında, remisyon döneminde olsalar dahi uykunun sorgulanması önemli olmaktadır. Bununla birlikte AMKB' nin göz ardı edilmemesi mutlaka ayrıntılı sorgulanması ve tahlil edilmesi önemlidir. Klinik

olarak anlamlı farklılık gösteren özelliklerle korele olan BRDG, SAÖ,PUKI ve ESS ölçekleri kullanılarak hastanın her başvurusunda uykusu ve alkol-madde kullanımı sorgulanırsa; hekimi hastanın takibi süresinde uyarmış, hekime klinik gidişat hakkında ipucu vermiş olacak hem de hastada farkındalık geliştirmiş olacaktır diye düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, BB-1 grubu ve AMKB komorbiditesi olan BB-1 grubunda uyku kalitesi ve gündüz uykululuğunu değerlendirmek için PUKI ve Epworth ölçeklerini; kronotip ve biyolojik ritim özelliklerini belirlemek için ise SAÖ ve BRDG kullandık. Buna göre; tüm ölçek puanları AMKB grubunda, diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. EUS' de gün içi uykululuk araştırılmış; sonuçta BB+AMKB grubunda baskın olarak (n=28) artmış gün içi uykululuk, BB grubunda 37 kişide yani grubun çoğunluğunda normal gün içi uykululuk saptanmıştır. BRDG total puan ve PUKI ölçek puanları, BB+AMKB grubunda daha yüksek olup daha kötü uyku kalitesi olarak yorumlanmıştır. ($p<0.001$). SAÖ puanları AMKB grubunda anlamlı olarak daha yüksek olup; 3 kronotipe bakıldığında BB-1' de 22 kişide ara tip; AMKB' de 22 sabah, 21 ara tip olan hasta saptanmıştır. Bu farklılık anlamlı değildir. Benzer çalışmalara baktığımızda kronotipin daha çok akşam ve sabah olarak ikiye ayrıldığını gördük, bu bağlamda çalışmamızda üç farklı kronotipin olması, örneklem yetersizliği nedeniyle belirgin farklılık oluşturmamış olabilir.

Ayrıca BB+AMKB grubu alt tiplerine ayrılarak ölçek puanlarına yeniden bakıldı. BB grubundan anlamlı olarak daha yüksek puanlara sahip hasta grupları; PUKI için BB+kannabis grubunda; SAÖ için BB+alkol grubunda idi. Ayrıca BRDG total puanı ve uyku-toplumsal alt ölçek puanı BB+kananbis grubunda, BB grubuna göre yüksek bulundu. Yapılan benzer çalışmalarda BB hastalarında akşamlılık daha sık görülmüştür (25). AMKB hastalarıyla yapılan, SR ve uyku kalitesini değerlendiren çalışmalarda alkol kullanımıyla ilgili iki yaygın biyolojik ritim bozukluğu türü; gecikmiş uyku fazı bozukluğu ve vardiyalı çalışma bozukluğu olduğu saptanmıştır. Ayrıca AKB için akşam kronotipi olmanın bir risk faktörü olduğu söylenmiştir. Alkol kullanımı ile uyku saatinin 6 saatten az olduğu saptanmıştır (22). Mansox ve ark.' nın 2005 yılında yaptığı çalışmada BB-1 hastaların akşam tipi sirkadiyen aktiviteleri tercih ettiği, eşlik eden alkol

kullanımı durumunda SR' nin sabah saatlerine kaydığı gösterilmiştir (38).

Kannabis kullanımı ile BB ilişkisine de bakılan diğer bir çalışmada ötimik dönemlerde dahi uyku kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Araştırmalarda bir çok kişinin uykuyu başlatmalarına yardımcı olmak için esrar kullandığı bildirilmiştir. Maple ve ark.' nın 2016 yılındaki araştırmasında kronik esrar kullanımının, uyku bozukluğu veya daha düşük uyku kalitesi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (33). Bizim çalışmamızda da benzer çalışmaları doğrular nitelikte BB+kannabis grubunda uyku kalitesi(PUKI) ve biyolojik ritimde bozulmayı(BRDG) gösteren ölçekler daha yüksek bulunurken BB grubunda akşamcıl tip (SAÖ düşük puan), BB+alkol grubunda sabahçıl tip (SAÖ yüksek puan) görülmüştür.

Ayrıca uyku bozukluğu ve kronotip ile biyolojik ritim ilişkisini gösterebilmek için BRDG ile diğer ölçeklerin korelasoynu araştırılmış; BRDG total puan ve alt ölçekleri ile her iki grubun ESS ve PUKI ölçekleri aynı yönde korele bulunmuştur. Bulguları desteklemek için; PUKI skoru 5 ve üzeri olanlar kötü, 5'in altında olanlar iyi olarak gruplanmış ve iki grupta ayrı ayrı biyolojik ritim ile karşılaştırılmıştır. Buna göre BB'de yüksek PUKI(kötü uyku kalitesi) olanların; BRDG toplam puan, Uyku, Toplumsal ve Yeme alışkanlıkları alt gruplarında da puanları daha yüksektir. Grup 2'de ise anlamlı ilişki bulunmamıştır. Kronotip özellikleri ile BRDG ilişkisine bakıldığında sadece BB-1 grubunda aktivite alt ölçeği ile SAÖ puanı arasında ilişki saptanmıştır.

Ayrıca her iki grupta klinik özellikler ayrı ayrı ölçeklerle korele edilmiştir. Buna göre her iki grupta klinik olarak anlamlı çıkan sonuçlardan (hastalık epizod sayısı,baskın epizod tipi, hızlı döngülülük, psikotik özellik, tedavi uyumu ve hastalık seyri); BB+AMKB grubunda psikotik özellik bulunanların BRDG total ve PUKI puanları daha yüksek; baskın epizod tipi mikst olanların BRDG uyku puanları depresyona göre yüksek; tedavi uyumsuzluğu olanların(düzensiz ilaç kullanıcıları) BRDG total puanı daha yüksek ve hastalık seyri kötü olanların BRDG alt ölçek puanları daha yüksek ve SAÖ ölçek puanları daha düşük (akşamcıl tip) olarak saptanmıştır. En çok BRDG' nin klinik özelliklerle korele olduğu görülmüş olup klinikte BRDG' nin kullanılmasının hastanın takibi açısından klinisyene kolaylık sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Neticede iki grup arasında hastalık epizod sayısı, epizodlardaki psikotik özellik, hızlı döngülülük, hastalık seyri ve tedavi uyumu bakımından anlamlı farklılık saptanmış, bu farklılık BRDG çoğunlukta olmak üzere ölçek puanları ile de korele bulunmuştur. Bu sonuç hipotezimizi desteklemektedir.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bunlardan en önemlisinin hastaları, günün hangi saatinde daha aktif oldukları ve hangi saatinde uyuduklarına göre 3 kronotipte kategorize eden çalışmamızda örneklemin yeterince geniş tutulmamış olmasıdır. Diğer önemli bir kısıtlılık; hastaların kullanmakta olduğu mevcut tedavi biçimlerine göre sınıflandırılmamış olmasıdır. İlaçların sedasyon yapıcı etkilerinin olabilmesi uyku-uyanıklık ritmini etkilemekte ve AMKB' nin uyku kalitesi ve SR üzerine etkilerini görmeyi hedeflediğimiz çalışmamızda karıştırıcı bir faktör olabilmektedir. Bu bağlamda remisyon dönemlerinde ilaç kullanmayan hastaların değerlendirilmesi değerli olacaktır; ancak hem BB kronik, tekrarlayan bir rahatsızlık olduğu için ilaçsız hastaları takibe almak zor olacaktır. Uyku bozukluğu ve SR kaymasının klinik özellikler (toplam atak sayısı, ataklardaki psikotik özellik, hızlı döngülülük, toplam hastane yatış sayısı ve tedavi uyumsuzluğu) üzerine etkisini de araştırmayı hedeflediğimiz çalışmamızda kullanılan tedavinin farklı olması tedavi uyumu ve prognoz üzerinde etkili olmuş olabilir. Ayrıca çalışmamız kesitsel bir çalışma olup; örneklem dağılımı İstanbul' da yaşayan, 3.basamak hastanesi başvurusu yapan kişilerinden oluşmaktadır. Bu nedenle örneklemin Türkiye' ye genellenmesi mümkün olmamakta ve nedensellik kurmayı engellemektedir. Ek olarak hastalara ait sosyodemografik, klinik ve tedavi geçmişlerine ait bilgilerin hasta ya da hasta ile ilgili sözel bilgi veren yakınlarının hafızası ile sınırlı olması bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Benzer bir çalışmada örneklemin daha büyük tutulması, tedavi bakımından benzer/aynı ilaçları kullanan hastaların karşılaştırmaya alınması ve mümkünse kullanılan ölçeklere ek olarak aktigrafi ile hastaların uyku özelliklerinin belirlenmesi önerilmektedir.

7. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda remisyon döneminde olan BB-I tanılı hastalar ile AMKB komorbiditesi olan BB-1 tanılı hastalar sosyodemografik özellikler bakımından karşılaştırılmıştır. Yaş, doğum yeri, halen yaşadığı yer, öğrenim düzeyi, medeni hali, kiminle yaşadığı ve çalışma durumu arasında iki grup arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Anlamlı farklılık gösteren sosyodemografik özellikler ise; BB grubunda kadın sayısının daha fazlayken, BB+AMKB grubunda geliri düşük olanların ve 1. derece aile bireylerinden kayıp olanların sayısının daha fazla olmasıydı.
2. Gruplar klinik özellikler bakımından karşılaştırıldı. Hastalığın başlangıç yaşı, ilk hastalık epizodunun tipi, mevsimsel özellik, hastaneye ilk yatış yaşı, toplam yatış sayısı, son epizod süresi ve tarihi, ekt öyküsü, intihar öyküsü bakımından iki grup arasında farklılık saptanmazken; BB+AMKB grubunda ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, epizodlarda psikotik özellik ve hızlı döngülülük, toplam epizod sayısı daha fazlaydı. BB grubunda baskın epizod tipi depresifken; BB+AMKB grubunda mikst tipti. BB grubunda epizodlar arası tam düzelme ve düzenli ilaç kullanımı olan kişi sayısı daha fazlayken; BB+AMKB grubunda duygudurum dengeliyici dışında ek tedavi gereksinimi, ek tedavi olarak antipsikotik/antidepresan/depo antipsikotik kullanımı daha fazlaydı. Ayrıca BB+AMKB grubunda daha fazla AMATEM yatışı olan ve ailesinde alkol ve madde kullanımı olan kişi vardı.
3. Gruplar için ayrı ayrı hastalığın başlama yaşı, hastalık epizodu sayısı, ilk yatış yaşı, toplam yatış sayısı, en son yatışından bu yana geçen ay sayısı gibi klinik belirteçler ile ölçekler arasındaki korelasyona bakıldı. BB grubunda bu klinik özellikler ile BRDG, EUS, PUKI, SAÖ arasında korelasyon bulunamadı. BB+AMKB grubunda ise hastalık epizodu sayısı ile EUS arasında ters yönlü, toplam yatış sayısı ile PUKI arasında aynı yönlü korelasyon vardı. Bu grupta diğer klinik özellikler ve ölçekler arasında korelasyon bulunamadı.

4. Diğer klinik özelliklerin de her iki grupta ölçeklerle korelasyonuna bakılarak, bu özelliklerle biyolojik ritimde bozulma, uyku kalitesinde kötüleşme ve kronotip değişimi arasındaki ilişki araştırıldı. Mevsimsellik ve hızlı döngülülük her iki grupta da ölçeklerle ilişkili değildi. BB grubunda tedavi uyumu olan ve düzenli ilaç kullananların BRDG puanı daha düşüktü. BB+AMKB grubunda ölçeklerle korelasyondu olan daha fazla klinik özellik saptandı. Epizodlarda psikotik özellik ve düzensiz ilaç kullanımı özellikleriyle BRDG arasında aynı yönde korelasyon saptandı. Epizodlar arası tam düzelme olanların SAÖ puanı daha yüksekti (sabahçıl tip). Her iki grupta da diğer ölçeklerin korelasyonunda anlamlı sonuç bulunamadı.
5. BB ve BB+AMKB grubunda ölçek puanları karşılaştırıldı. BB+AMKB grubunda uyku kalitesinde azalmayı gösteren PUKI, artmış uykululuğu gösteren EUS ve biyolojik ritim düzensizliğini gösteren BRDG puanları (toplam puan ve tüm alt ölçeklerde) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kronotip belirlemek için kullanılan SAÖ puanları; BB+AMKB grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur; ancak baskın kronotip belirlenememiştir.
6. Ayrıca BB+AMKB grubu alkol, kannabis ve diğer madde kullanımı şeklinde 3' e ayrılarak BB grubu ile ölçek puanları açısından karşılaştırıldı. Buna göre BB+kannabis grubunda BRDG puanı, BB grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Kannabis ve diğer madde kullanımı grubunda PUKI puanı, BB grubuna göre daha yüksekti. BB grubunun SAÖ puanı, alkol grubuna göre daha düşüktü. EUS' de anlamlı farklılık bulunamadı.
7. Biyolojik ritimdeki bozulmanın uyku kalitesi, gündüz uykululuk ve kronotip arasındaki ilişkiyi belirlemek için BRDG ile PUKI ve SAÖ arasındaki korelasyona bakılmış; her iki grupta BRDG toplam puanı ve alt ölçek puanları, ESS ve PUKI ile aynı yönde korele bulunmuştur. Kronotipi belirlemek için kullanılan SAÖ ile BRDG arasında her iki grupta da anlamlı ilişki bulunamamıştır.

8. BB ve BB+AMKB grubunda BRDG' nin diğer ölçeklerle korelasyona bakılarak biyolojik ritimdeki bozulmanın uyku kalitesi ve kronotip ile olan ilişkisi araştırıldı . İki grupta da EUS ve PUKI ile BRDG aynı yönde korele bulunurken; SAÖ ile korelasyon bulunamadı. Her iki grupta PUKI ölçek skoru 5 ve üzeri olanlar kötü, 5'in altında olanlar iyi olarak gruplanıp biyolojik ritim ile karşılaştırıldığında ise BB grubunda anlamlı sonuçlar çıkarken; BB+AMKB grubunda ilişki bulunamadı.

8. KAYNAKLAR

1 Işık E, Işık U. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar, Rotatıp Kitapevi, Ankara, 2013.

2 Xia, Y., Ma, D., Perich, T., Hu, J., & Mitchell, P. B. (2020). Demographic and Clinical Differences Between Bipolar Disorder Patients With and Without Alcohol Use Disorders. Frontiers in psychiatry, 11, 570574.

3 Brown, R. L., Leonard, T., Saunders, L. A., & Papasouliotis, O. (1998). The prevalence and detection of substance use disorders among inpatients ages 18 to 49: an opportunity for prevention. Preventive Medicine, 27(1), 101–110.

4 Pettinati, H. M., O'Brien, C. P., & Dundon, W. D. (2013). Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target. The American Journal Of Psychiatry, 170(1), 23–30.

5 Gold, A. K., Otto, M. W., Deckersbach, T., Sylvia, L. G., Nierenberg, A. A., & Kinrys, G. (2018). Substance use comorbidity in bipolar disorder: A qualitative review of treatment strategies and outcomes. The American Journal On Addictions, 27(3), 188–201.

6 Langås, A. M., Malt, U. F., & Opjordsmoen, S. (2011). Comorbid mental disorders in substance users from a single catchment area--a clinical study. BMC Psychiatry, 11, 25.

7 Kessler, R. C. et al. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Archives Of General Psychiatry, 51(1), 8–19.

8 Regier, D. A. et al. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA, 264(19), 2511–2518.

9 Kessler, R. C., Crum, R. M., Warner, L. A., Nelson, C. B., Schulenberg, J., & Anthony, J. C. (1997). Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. Archives Of General Psychiatry, 54(4), 313–321.

10 Angst, J., Gamma, A., Endrass, J., Rössler, W., Ajdacic-Gross, V., Eich, D., Herrell, R., & Merikangas, K. R. (2006). Is the association of alcohol use disorders with major depressive disorder a consequence of undiagnosed bipolar-II disorder? European Archives Of Psychiatry And Clinical Neuroscience, 256(7), 452–457.

11 Goldstein, B. I., Herrmann, N., & Shulman, K. I. (2006). Comorbidity in bipolar disorder among the elderly: results from an epidemiological community sample. The American Journal Of Psychiatry, 163(2), 319–321.

12 Cardoso, B. M., Kauer Sant'Anna, M., Dias, V. V., Andreazza, A. C., Ceresér, K. M., & Kapczinski, F. (2008). The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. Alcohol (Fayetteville, N.Y.), 42(6), 451–457.

13 Post, R. M. et al. (2003). Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. The Journal of clinical psychiatry, 64(6), 680–739.

14 Heffner, J. L., Anthenelli, R. M., Adler, C. M., Strakowski, S. M., Beavers, J., & DelBello, M. P. (2013). Prevalence and correlates of heavy smoking and nicotine dependence in adolescents with bipolar and cannabis use disorders. Psychiatry research, 210(3), 857–862.

15 Agrawal, A., Nurnberger, J. I., Jr, Lynskey, M. T., & Bipolar Genome Study (2011). Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. Psychiatry Research, 185(3), 459–461.

16 Akiskal, H. S., Hirschfeld, R. M., & Yerevanian, B. I. (1983). The relationship of personality to affective disorders. Archives Of General Psychiatry, 40(7), 801–810.

17 Czeisler, C. A., & Gooley, J. J. (2007). Sleep and circadian rhythms in humans. Cold Spring Harbor Symposia On Quantitative Biology, 72, 579–597.

18 Pantazopoulos, H., Gamble, K., Stork, O., & Amir, S. (2018). Circadian Rhythms in Regulation of Brain Processes and Role in Psychiatric Disorders. Neural Plasticity, 2018, 5892657.

19 Kerkhof G. A. (1985). Inter-individual differences in the human circadian system: a review. Biological Psychology, 20(2), 83–112.

20 Kerkhof G. A. (1985). Inter-individual differences in the human circadian system: a review. Biological Psychology, 20(2), 83–112.

21 Díaz-Morales, J. F., Escribano, C., & Jankowski, K. S. (2015). Chronotype and time-of-day effects on mood during school day. Chronobiology İnternational, 32(1), 37–42.

22 He, S., Hasler, B. P., & Chakravorty, S. (2019). Alcohol and sleep-related problems. Current Opinion İn Psychology, 30, 117–122.

23 Schnell, A., Albrecht, U., & Sandrelli, F. (2014). Rhythm and mood: relationships between the circadian clock and mood-related behavior. Behavioral Neuroscience, 128(3), 326–343.

24 Cretu, J. B., Culver, J. L., Goffin, K. C., Shah, S., & Ketter, T. A. (2016). Sleep, residual mood symptoms, and time to relapse in recovered patients with bipolar disorder. Journal Of Affective Disorders, 190, 162–166.

25 Melo, M., Abreu, R., Linhares Neto, V. B., de Bruin, P., & de Bruin, V. (2017). Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review. Sleep Medicine Reviews, 34, 46–58.

26 Azad-Marzabadi, E., & Amiri, S. (2017). Morningness-eveningness and emotion dysregulation incremental validity in predicting social anxiety dimensions. International Journal Of General Medicine, 10, 275–279.

27 Goodwin, FK., Jamison, KR. (2007) Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. Oxford University Press.

28 Díaz-Morales, J. F., Escribano, C., & Jankowski, K. S. (2015). Chronotype and time-of-day effects on mood during school day. Chronobiology İnternational, 32(1), 37–42.

29 Plante, D. T., & Winkelman, J. W. (2008). Sleep disturbance in bipolar disorder: therapeutic implications. The American Journal Of Psychiatry, 165(7), 830–843.

30 Salvatore, P., Ghidini, S., Zita, G., De Panfilis, C., Lambertino, S., Maggini, C., & Baldessarini, R. J. (2008). Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. Bipolar Disorders, 10(2), 256–265.

31 Harvey, A. G., Schmidt, D. A., Scarnà, A., Semler, C. N., & Goodwin, G. M. (2005). Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. The American Journal Of Psychiatry, 162(1), 50–57.

32 Kaplan, K. A., Gruber, J., Eidelman, P., Talbot, L. S., & Harvey, A. G. (2011). Hypersomnia in inter-episode bipolar disorder: does it have prognostic significance?. Journal Of Affective Disorders, 132(3), 438–444.

33 Keskin, N., Tamam, L., & Ozpoyraz, N. (2018). Assessment of sleep quality in bipolar euthymic patients. Comprehensive Psychiatry, 80, 116–125.

34 Saunders, E. F. (2013). Sleep quality during euthymia in bipolar disorder: the role of clinical features, personality traits, and stressful life events. International journal of bipolar disorders, 1, 16.

35 M. L, D.J. K. (2010) Bipolar disorder: New perspectives in health care and prevention, Journal of Clinical Psychiatry.

36 Wender PH. (1995) Attention deficit hyperactivity disorder in adults. 1st edition. New York, Oxford University Press.

37 Ogeil, R. P., Rajaratnam, S. M., Phillips, J. G., Redman, J. R., & Broadbear, J. H. (2011). Ecstasy use and self-reported disturbances in sleep. Human Psychopharmacology, 26(7), 508–516. h

38 Hätönen, T., Forsblom, S., Kieseppä, T., Lönnqvist, J., & Partonen, T. (2008). Circadian phenotype in patients with the co-morbid alcohol use and bipolar disorders. Alcohol And Alcoholism (Oxford, Oxfordshire), 43(5), 564–568.

39 National Institute for Health and Care Excellence: Bipolar Disorder: Assessment and Management. Clinical Guideline CG185. NICE website. Published September 2014. Updated February 11, 2020. Accessed December 28, 2021.

40 Berrios GE, Olson T. (1999). The History of Mental Symptoms: Descriptive Psychopathology Since the Nineteenth Century. Nursing History Review.

41 Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 13. Basım, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. şti., Ankara, 2015.

42 Khan, O., & Youssef, N. A. (2018). A brief history of polarity in mood and its diagnostic evolution. Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists, 30(1), 61–66.

43 Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, 4.Baskı, yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-IV-TR) Amerikan Psikiyatri Birliği, Washigton DC, 2000, Hekimler Yayın Birliği.

44 Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, 5. Baskı, yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-5-TR) Amerikan Psikiyatri Birliği, Washigton DC, 2013.

45 Cassano, G. B., Akiskal, H. S., Savino, M., Musetti, L., & Perugi, G. (1992). Proposed subtypes of bipolar II and related disorders: with hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. Journal of affective disorders, 26(2), 127–140.

46 Nusslock, R., & Frank, E. (2011). Subthreshold bipolarity: diagnostic issues and challenges. Bipolar disorders, 13(7-8), 587–603.

47 Dohrenwend, B. P., & Dohrenwend, B. S. (1982). Perspectives on the past and future of psychiatric epidemiology. The 1981 Rema Lapouse Lecture. American journal of public health, 72(11), 1271–1279.

48 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition (DSM-III). Washington: American Psychiatric Publishing; 1980.

49 Bebbington, P., & Ramana, R. (1995). The epidemiology of bipolar affective disorder. Social Psychiatry And Psychiatric Epidemiology, 30(6), 279–292.

50 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Arlington: American Psychiatric Publishing; 1994

51 Ferrari, A. J., Baxter, A. J., & Whiteford, H. A. (2011). A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. Journal Of Affective Disorders, 134(1-3), 1–13.

52 Waraich, P., Goldner, E. M., Somers, J. M., & Hsu, L. (2004). Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. Canadian journal of psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie, 49(2), 124–138.

53 Dell'Aglio, J. C., Jr, Basso, L. A., Argimon, I. I., & Arteche, A. (2013). Systematic review of the prevalence of bipolar disorder and bipolar spectrum disorders in population-based studies. Trends İn Psychiatry And Psychotherapy, 35(2), 99–105.

54 Clemente, A. S. (2015). Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999).

55 Vieta E. (2018) Bipolar disorders. Nat Rev Dis Prim.

56 Schneck, C. D. et al. (2004). Phenomenology of rapid-cycling bipolar disorder: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. The American journal of psychiatry, 161(10), 1902–1908.

57 Joslyn, C., Hawes, D. J., Hunt, C., & Mitchell, P. B. (2016). Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. Bipolar Disorders, 18(5), 389–403.

58 Agnew-Blais, J., & Danese, A. (2016). Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. Psychiatry, 3(4), 342–349.

59 Post R. M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. The American Journal Of Psychiatry, 149(8), 999–1010.

60 Kroon, J. S. (2013). Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. Bipolar Disorders, 15(3), 306–313.

61 Nivoli, A. M., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Popovic, D., Murru, A., Valenti, M., Bonnin, C. M., Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., & Colom, F. (2011). Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. Journal Of Affective Disorders, 133(3), 443–449.

62 López-Zurbano S, González-Pinto A, López P. Gender differences in bipolar disorder. In Psychopathology in Women: Incorporating Gender Perspective into Descriptive Psychopathology.Springer, 2015. 57.

63 Işık E. (2003). Depresyon ve Bipolar Bozukluklar, Görsel Sanatlar Matbaacılık, İstanbul.

64 Craddock, N., & Sklar, P. (2013). Genetics of bipolar disorder. Lancet, 381(9878), 1654–1662.

65 Dmitrzak-Weglarz, M. P. (2015). Clock gene variants differentiate mood disorders. Molecular Biology Reports, 42(1), 277–288.

66 Sigitova, E., Fišar, Z., Hroudová, J., Cikánková, T., & Raboch, J. (2017). Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. Psychiatry And Clinical Neurosciences, 71(2), 77–103.

67 Köroğlu E. (2013). Psikonozoloji, Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri, Hekimler Yayınlar Birliği Yayıncılık.

68 Hodgins, S., Faucher, B., Zarac, A., & Ellenbogen, M. (2002). Children of parents with bipolar disorder. A population at high risk for major affective disorders. Child And Adolescent Psychiatric Clinics Of North America, 11(3), 533–ix.

69 Lapalme, M., Hodgins, S., & LaRoche, C. (1997). Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. Canadian journal of psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie, 42(6), 623–631.

70 Berrettini W. (2003). Evidence for shared susceptibility in bipolar disorder and schizophrenia. American journal of medical genetics. Part C, Seminars İn Medical Genetics, 123C(1), 59–64.

71 Alda M. (1997). Bipolar disorder: from families to genes. Canadian journal of psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie, 42(4), 378–387.

72 Kieseppä, T., Partonen, T., Haukka, J., Kaprio, J., & Lönnqvist, J. (2004). High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. The American Journal Of Psychiatry, 161(10), 1814–1821.

73 Blackwood, D. H., Visscher, P. M., & Muir, W. J. (2001). Genetic studies of bipolar affective disorder in large families. The British journal of psychiatry. Supplement, 41, s134–s136.

74 Cretu, J. B., Culver, J. L., Goffin, K. C., Shah, S., & Ketter, T. A. (2016). Sleep, residual mood symptoms, and time to relapse in recovered patients with bipolar disorder. Journal Of Affective Disorders, 190, 162–166.

75 Hirata, F. C. (2007). Depression in medical school: the influence of morningness-eveningness. Chronobiology İnternational, 24(5), 939–946.

76 Grierson, A. B., Hickie, I. B., Naismith, S. L., Hermens, D. F., Scott, E. M., & Scott, J. (2016). Circadian rhythmicity in emerging mood disorders: state or trait marker?. International Journal Of Bipolar Disorders, 4(1), 3.

77 Bechtel W. (2015). Circadian Rhythms and Mood Disorders: Are the Phenomena and Mechanisms Causally Related?. Frontiers in psychiatry, 6, 118.

78 Malhi, G. S., & Kuiper, S. (2013). Chronobiology of mood disorders. Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum, (444), 2–15.

79 Stange, J.P. et al (2016). Specıfic mood symptoms confer rısk for subsequent suıcıdal ıdeatıon ın bıpolar dısorder wıth and wıthout suıcıde attempt hıstory: Multı-wave data from step-bd. depression and anxiety, 33(6), 464–472.

80 Ng TH, et al. (2015), Interdepartmental bipolar disorder and sleep-wake disorder in high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis, Sleep Med Rev, 20: s. 46-58.

81 Oreca I et al. (2014), Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder: implications for pathophysiology and therapy, Curr Opin Psychiatry, 27: s. 467-471.

82 Gonzalez R. (2014). The relationship between bipolar disorder and biological rhythms. The Journal Of Clinical Psychiatry, 75(4), e323–e331.

83 Moreira, J., & Geoffroy, P. A. (2016). Lithium and bipolar disorder: Impacts from molecular to behavioural circadian rhythms. Chronobiology international, 33(4), 351–373.

84 Boudebesse, C., Geoffroy, P. A., Bellivier, F., Henry, C., Folkard, S., Leboyer, M., & Etain, B. (2014). Correlations between objective and subjective sleep and circadian markers in remitted patients with bipolar disorder. Chronobiology İnternational, 31(5), 698–704.

85 Abreu, T., & Bragança, M. (2015). The bipolarity of light and dark: A review on Bipolar Disorder and circadian cycles. Journal Of Affective Disorders, 185, 219–229.

86 Rybakowski, J. K., Dmitrzak-Weglarz, M., Dembinska-Krajewska, D., Hauser, J., Akiskal, K. K., & Akiskal, H. H. (2014). Polymorphism of circadian clock genes and temperamental dimensions of the TEMPS-A in bipolar disorder. Journal Of Affective Disorders, 159, 80–84.

87 McCarthy, M. J., Le Roux, M. J., Wei, H., Beesley, S., Kelsoe, J. R., & Welsh, D. K. (2016). Calcium channel genes associated with bipolar disorder modulate lithium's amplification of circadian rhythms. Neuropharmacology, 101, 439–448.

88 Yatham, L. N., Liddle, P. F., Erez, J., Kauer-Sant'Anna, M., Lam, R. W., Imperial, M., Sossi, V., & Ruth, T. J. (2010). Brain serotonin-2 receptors in acute mania. The British journal of psychiatry : The Journal Of Mental Science, 196(1), 47–51.

89 Cáceda, R., Nemeroff, C. B., & Harvey, P. D. (2014). Toward an understanding of decision making in severe mental illness. The Journal Of Neuropsychiatry And Clinical Neurosciences, 26(3), 196–213.

90 Sibille, E., Morris, H. M., Kota, R. S., & Lewis, D. A. (2011). GABA-related transcripts in the dorsolateral prefrontal cortex in mood disorders. The İnternational Journal Of Neuropsychopharmacology, 14(6), 721–734.

91 Hahn, C., Lim, H. K., & Lee, C. U. (2014). Neuroimaging findings in late-onset schizophrenia and bipolar disorder. Journal Of Geriatric Psychiatry And Neurology, 27(1), 56–62.

92 López-Larson, M. P., DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Schwiers, M. L., & Strakowski, S. M. (2002). Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. Biological Psychiatry, 52(2), 93–100.

93 Aas, M., Henry, C., Andreassen, O. A., Bellivier, F., Melle, I., & Etain, B. (2016). The role of childhood trauma in bipolar disorders. International Journal Of Bipolar Disorders, 4(1), 2.

94 American Psychiatric Association: Bipolar and related disorders. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013:123-39

95 McKim MW et al. An Introduction to Behavioral Pharmacology. Forth Edition, Prentice-Hall, Inc., New Jersey, 2000

96 Uzbay İT. (1981), Mezopotamya uygarlığında eczacılık mesleğine dair bir inceleme, Eczacılık Bülteni.

97 Köknel Ö. (1998) Alkol ve Madde Bağımlılığı, Altın Kitaplar Yayınevi, Akdeniz Yayıncılık A.Ş., İstanbul.

98 Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. The New England Journal Of Medicine, 374(4), 363–371.

99 Goodwin D. W. (1985). Alcoholism and genetics. The sins of the fathers. Archives Of General Psychiatry, 42(2), 171–174.

100 Caine, S. B., Negus, S. S., Mello, N. K., Patel, S., Bristow, L., Kulagowski, J., Vallone, D., Saiardi, A., & Borrelli, E. (2002). Role of dopamine D2-like receptors in cocaine self-administration: studies with D2 receptor mutant mice and novel D2 receptor antagonists. The Journal of neuroscience : The Official Journal Of The Society For Neuroscience, 22(7), 2977–2988.

101 Goodwin, D. W., Schulsinger, F., Knop, J., Mednick, S., & Guze, S. B. (1977). Alcoholism and depression in adopted-out daughters of alcoholics. Archives Of General Psychiatry, 34(7), 751–755.

102 Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G. J. (2004). The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. Neuropharmacology, 47 Suppl 1, 3–13.

103 Stahl, S.M., (2008) Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific

104 Tosun, M., Madde Bağimliliğina Genel Bakış, Đ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Türkiyede Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi No:62 S:201-220.

105 Olfson, E.et al. (2016). Rare, low frequency and common coding variants in CHRNA5 and their contribution to nicotine dependence in European and African Americans. Molecular Psychiatry, 21(5), 601–607.

106 Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L., & Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA, 264(19), 2511–2518.

107 Grant, B. F., Stinson, F. S., Dawson, D. A., Chou, S. P., Dufour, M. C., Compton, W., Pickering, R. P., & Kaplan, K. (2004). Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Archives Of General Psychiatry, 61(8), 807–816.

108 Chengappa, K. N., Levine, J., Gershon, S., & Kupfer, D. J. (2000). Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. Bipolar Disorders, 2(3 Pt 1), 191–195.

109 Nery, F. G., Stanley, J. A., Chen, H. H., Hatch, J. P., Nicoletti, M. A., Monkul, E. S., Lafer, B., & Soares, J. C. (2010). Bipolar disorder comorbid with alcoholism: a 1H magnetic resonance spectroscopy study. Journal Of Psychiatric Research, 44(5), 278–285.

110 Hartwell, K. J., Tolliver, B. K., & Brady, K. T. (2009). Biologic Commonalities between Mental Illness and Addiction. Primary Psychiatry, 16(8), 33–39.

111 Strakowski, S. M., & DelBello, M. P. (2000). The co-occurrence of bipolar and substance use disorders. Clinical Psychology Review, 20(2), 191–206.

112 Strakowski, S. M., Sax, K. W., McElroy, S. L., Keck, P. E., Jr, Hawkins, J. M., & West, S. A. (1998). Course of psychiatric and substance abuse syndromes co-occurring with bipolar disorder after a first psychiatric hospitalization. The Journal of Clinical Psychiatry, 59(9), 465–471.

113 Bolton, J. M., Robinson, J., & Sareen, J. (2009). Self-medication of mood disorders with alcohol and drugs in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Journal Of Affective Disorders, 115(3), 367–375.

114 Post R. M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. The American Journal Of Psychiatry, 149(8), 999–1010.

115 Simon, N. M., et al. (2004). Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). The American Journal Of Psychiatry, 161(12), 2222–2229.

116 El-Mallakh, R. S., & Hollifield, M. (2008). Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis. The Psychiatric Quarterly, 79(2), 139–150. https://doi.org/10.1007/s11126-008-9071-5

117 Krishnan K. R. (2005). Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. Psychosomatic Medicine, 67(1), 1–8.

118 Frye, M. A., & Salloum, I. M. (2006). Bipolar disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations. Bipolar Disorders, 8(6), 677–685.

119 Salloum, I. M., & Brown, E. S. (2017). Management of comorbid bipolar disorder and substance use disorders. The American Journal Of Drug And AlcoholAabuse, 43(4), 366–376.

120 Kupfer, D. J., Frank, E., Grochocinski, V. J., Cluss, P. A., Houck, P. R., & Stapf, D. A. (2002). Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. The Journal Of Clinical Psychiatry, 63(2), 120–125.

121 Weiss, R. D., Ostacher, M. J., Otto, M. W., Calabrese, J. R., Fossey, M., Wisniewski, S. R., Bowden, C. L., Nierenberg, A. A., Pollack, M. H., Salloum, I. M., Simon, N. M., Thase, M. E., Sachs, G. S., & for STEP-BD Investigators (2005). Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder?. The Journal Of Clinical Psychiatry, 66(6), 730–809.

122 Swann A. C. (2010). The strong relationship between bipolar and substance-use disorder. Annals of the New York Academy of Sciences, 1187, 276–293.

123 Levin, F. R., & Hennessy, G. (2004). Bipolar disorder and substance abuse. Biological Psychiatry, 56(10), 738–748.

124 Kupka, R. W., et al. (2005). Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients. The American Journal Of Psychiatry, 162(7), 1273–1280.

125 Hirschfeld, R. M., & Vornik, L. A. (2004). Recognition and diagnosis of bipolar disorder. The Journal of Clinical Psychiatry, 65 Suppl 15, 5–9.

126 Watson, N. F., et al. (2015). Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. Sleep, 38(6), 843–844.

127 Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (1995). We are chronically sleep deprived. Sleep, 18(10), 908–911.

128 Harrison, Y., & Horne, J. A. (1995). Should we be taking more sleep?. Sleep, 18(10), 901–907.

129 Roth, T., & Roehrs, T. A. (1996). Etiologies and sequelae of excessive daytime sleepiness. Clinical Therapeutics, 18(4), 562–561.

130 Raggi, A., & Ferri, R. (2010). Sleep disorders in neurodegenerative diseases. European Journal Of Neurology, 17(11), 1326–1338.

131 Chattu, V. K., Sakhamuri, S. M., Kumar, R., Spence, D. W., BaHammam, A. S., & Pandi-Perumal, S. R. (2018). Insufficient Sleep Syndrome: Is it time to classify it as a major noncommunicable disease?. Sleep Science (Sao Paulo, Brazil), 11(2), 56–64.

132 Gooley J.J., Saper C.B. (2005). Anatomy of the mammalian circadian system. In Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia:Elsevier Saunders. (Eds MH Kryger, T Roth, WC Dement): 335-350.

133 Claustrat, B., Brun, J., & Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. Sleep Medicine Reviews, 9(1), 11–24.

134 Lewy, A. J., Wehr, T. A., Goodwin, F. K., Newsome, D. A., & Markey, S. P. (1980). Light suppresses melatonin secretion in humans. Science (New York, N.Y.), 210(4475), 1267–1269.

135 Wehr, T. A., Giesen, H. A., Moul, D. E., Turner, E. H., & Schwartz, P. J. (1995). Suppression of men's responses to seasonal changes in day length by modern artificial lighting. The American Journal Of Physiology, 269(1 Pt 2), R173–R178.

136 Boivin, D. B., Duffy, J. F., Kronauer, R. E., & Czeisler, C. A. (1996). Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. Nature, 379(6565), 540–542.

137 Marie Hansen, A., Helene Garde, A., & Hansen, J. (2006). Diurnal urinary 6-sulfatoxymelatonin levels among healthy Danish nurses during work and leisure time. Chronobiology İnternational, 23(6), 1203–1215.

138 Szymusiak, R., & McGinty, D. (2008). Hypothalamic regulation of sleep and arousal. Annals of the New York Academy of Sciences, 1129, 275–286.

139 Sack, R. L., Hughes, R. J., Edgar, D. M., & Lewy, A. J. (1997). Sleep-promoting effects of melatonin: at what dose, in whom, under what conditions, and by what mechanisms?. Sleep, 20(10), 908–915.

140 Sevim S., Sirkadyen Ritim Bozuklukları, Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları, Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2011:325-332.

141 Zhu, L., & Zee, P. C. (2012). Circadian rhythm sleep disorders. Neurologic Clinics, 30(4), 1167–1191.

142 Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi, 2014

143 Zee, P. C., & Abbott, S. M. (2020). Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders. Continuum (Minneapolis, Minn.), 26(4), 988–1002.

144 Uchiyama, M., Okawa, M., Shibui, K., Liu, X., Hayakawa, T., Kamei, Y., & Takahashi, K. (2000). Poor compensatory function for sleep loss as a pathogenic factor in patients with delayed sleep phase syndrome. Sleep, 23(4), 553–558.

145 Yazaki, M., Shirakawa, S., Okawa, M., & Takahashi, K. (1999). Demography of sleep disturbances associated with circadian rhythm disorders in Japan. Psychiatry And Clinical Neurosciences, 53(2), 267–268.

146 Sivertsen, B., Pallesen, S., Stormark, K. M., Bøe, T., Lundervold, A. J., & Hysing, M. (2013). Delayed sleep phase syndrome in adolescents: prevalence and correlates in a large population based study. BMC Public Health, 13, 1163.

147 Paine, S. J., Fink, J., Gander, P. H., & Warman, G. R. (2014). Identifying advanced and delayed sleep phase disorders in the general population: a national survey of New Zealand adults. Chronobiology İnternational, 31(5), 627–636.

148 Pereira, D. S., Tufik, S., Louzada, F. M., Benedito-Silva, A. A., Lopez, A. R., Lemos, N. A., Korczak, A. L., D'Almeida, V., & Pedrazzoli, M. (2005). Association of the length polymorphism in the human Per3 gene with the delayed sleep-phase syndrome: does latitude have an influence upon it?. Sleep, 28(1), 29–32.

149 Mishima, K., Tozawa, T., Satoh, K., Saitoh, H., & Mishima, Y. (2005). The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample. American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics, 133B(1), 101–104.

150 Ancoli-Israel, S., Schnierow, B., Kelsoe, J., & Fink, R. (2001). A pedigree of one family with delayed sleep phase syndrome. Chronobiology İnternational, 18(5), 831–840.

151 Morgenthaler, T. I., Lee-Chiong, T., Alessi, C., Friedman, L., Aurora, R. N., Boehlecke, B., Brown, T., Chesson, A. L., Jr, Kapur, V., Maganti, R., Owens, J., Pancer, J., Swick, T. J., Zak, R., & Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine (2007). Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. Sleep, 30(11), 1445–1459.

152 Reid, K. J., Jaksa, A. A., Eisengart, J. B., Baron, K. G., Lu, B., Kane, P., Kang, J., & Zee, P. C. (2012). Systematic evaluation of Axis-I DSM diagnoses in delayed sleep phase disorder and evening-type circadian preference. Sleep Medicine, 13(9), 1171–1177.

153 Abe, T., Inoue, Y., Komada, Y., Nakamura, M., Asaoka, S., Kanno, M., Shibui, K., Hayashida, K., Usui, A., & Takahashi, K. (2011). Relation between morningness-eveningness score and depressive symptoms among patients with delayed sleep phase syndrome. Sleep Medicine, 12(7), 680–684.

154 Shirayama, M., Shirayama, Y., Iida, H., Kato, M., Kajimura, N., Watanabe, T., Sekimoto, M., Shirakawa, S., Okawa, M., & Takahashi, K. (2003). The psychological aspects of patients with delayed sleep phase syndrome (DSPS). Sleep Medicine, 4(5), 427–433.

155 Martinez, D., & Lenz, M. (2010). Circadian rhythm sleep disorders. The Indian journal of medical research, 131, 141–149.

156 Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2002). Age-related change in the relationship between circadian period, circadian phase, and diurnal preference in humans. Neuroscience Letters, 318(3), 117–120.

157 Xu, Y., Padiath, Q. S., Shapiro, R. E., Jones, C. R., Wu, S. C., Saigoh, N., Saigoh, K., Ptácek, L. J., & Fu, Y. H. (2005). Functional consequences of a CKIdelta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. Nature, 434(7033), 640–644.

158 Zee, P. C., & Vitiello, M. V. (2009). Circadian Rhythm Sleep Disorder: Irregular Sleep Wake Rhythm Type. Sleep Medicine Clinics, 4(2), 213–218.

159 Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. Sleep, 27(7), 1255–1273.

160 Barion, A., & Zee, P. C. (2007). A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. Sleep Medicine, 8(6), 566–577.

161 Sack, R. L., Auckley, D., Auger, R. R., Carskadon, M. A., Wright, K. P., Jr, Vitiello, M. V., Zhdanova, I. V., & American Academy of Sleep Medicine (2007). Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine Review. Sleep, 30(11), 1484–1501.

162 Drake, C. L., Roehrs, T., Richardson, G., Walsh, J. K., & Roth, T. (2004). Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. Sleep, 27(8), 1453–1462.

163 Selvi, Y., Aydin, A., Boysan, M., Atli, A., Agargun, M. Y., & Besiroglu, L. (2010). Associations between chronotype, sleep quality, suicidality, and depressive symptoms in patients with major depression and healthy controls. Chronobiology İnternational, 27(9-10), 1813–1828.

164 Zee, P. C., Attarian, H., & Videnovic, A. (2013). Circadian rhythm abnormalities. Continuum (Minneapolis, Minn.), 19(1 Sleep Disorders), 132–147.

165 Druiven, S., Hovenkamp-Hermelink, J., Knapen, S. E., Kamphuis, J., Haarman, B., Penninx, B., Antypa, N., Meesters, Y., Schoevers, R. A., & Riese, H. (2020). Stability of chronotype over a 7-year follow-up period and its association with severity of depressive and anxiety symptoms. Depression And Anxiety, 37(5), 466–474.

166 Zhang, L., Ptáček, L. J., & Fu, Y. H. (2013). Diversity of human clock genotypes and consequences. Progress İn Molecular Biology And Translational Science, 119, 51–81.

167 Fischer, D., Lombardi, D. A., Marucci-Wellman, H., & Roenneberg, T. (2017). Chronotypes in the US - Influence of age and sex. PloS one, 12(6), e0178782.

168 Roenneberg T, Kuehnle T, Pramstaller PP, et al. A marker for the end of adolescence. Curr Biol. 2004;14(24):R1038-R1039.

169 Randler C, Saliger L. Relationship between morningness-eveningness and temperament and character dimensions in adolescents. Pers Individ Dif. 2011;50:148-52.

170 Hagenauer, M. H., Perryman, J. I., Lee, T. M., & Carskadon, M. A. (2009). Adolescent changes in the homeostatic and circadian regulation of sleep. Developmental Neuroscience, 31(4), 276–284.

171 Merikanto, I., Kronholm, E., Peltonen, M., Laatikainen, T., Lahti, T., & Partonen, T. (2012). Relation of chronotype to sleep complaints in the general Finnish population. Chronobiology İnternational, 29(3), 311–317.

172 Masal E, et al. Effects of longitude, latitude and social factors on chronotype in Turkish students. Pers Individ Dif. 2015;86:73-81.

173 Martin-Fairey, C. A., Zhao, P., Wan, L., Roenneberg, T., Fay, J., Ma, X., McCarthy, R., Jungheim, E. S., England, S. K., & Herzog, E. D. (2019). Pregnancy Induces an Earlier Chronotype in Both Mice and Women. Journal Of Biological Rhythms, 34(3), 323–331.

174 Martin, J. S., Hébert, M., Ledoux, E., Gaudreault, M., & Laberge, L. (2012). Relationship of chronotype to sleep, light exposure, and work-related fatigue in student workers. Chronobiology İnternational, 29(3), 295–304.

175 Vollmer, C., Michel, U., & Randler, C. (2012). Outdoor light at night (LAN) is correlated with eveningness in adolescents. Chronobiology İnternational, 29(4), 502–508.

176 Arora, T., & Taheri, S. (2015). Associations among late chronotype, body mass index and dietary behaviors in young adolescents. International Journal Of Obesity (2005), 39(1), 39–44.

177 Giannotti, F., Cortesi, F., Sebastiani, T., & Ottaviano, S. (2002). Circadian preference, sleep and daytime behaviour in adolescence. Journal Of Sleep Research, 11(3), 191–199.

178 Takaesu Y. (2018). Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. Psychiatry And Clinical Neurosciences, 72(9), 673–682.

179 Bowden C. L. (2005). A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. Journal Of Affective Disorders, 84(2-3), 117–125.

180 Eid, B., Bou Saleh, M., Melki, I., Torbey, P. H., Najem, J., Saber, M., El Osta, N., & Rabbaa Khabbaz, L. (2020). Evaluation of Chronotype Among Children and Associations With BMI, Sleep, Anxiety, and Depression. Frontiers İn Neurology, 11, 416.

181 Haraden, D. A., Mullin, B. C., & Hankin, B. L. (2019). Internalizing symptoms and chronotype in youth: A longitudinal assessment of anxiety, depression and tripartite model. Psychiatry Research, 272, 797–805.

182 Üzer, A., & Yücens, B. (2020). Chronotype and depressive symptoms in healthy subjects: the mediating role of hopelessness and subjective sleep quality. Chronobiology İnternational, 37(8), 1173–1180.

183 Antypa, N., Verkuil, B., Molendijk, M., Schoevers, R., Penninx, B., & Van Der Does, W. (2017). Associations between chronotypes and psychological vulnerability factors of depression. Chronobiology İnternational, 34(8), 1125–1135.

184 Alloy LB, Ng TH, Titone MK, Boland EM. Circadian Rhythm Dysregulation in Bipolar Spectrum Disorders. Curr Psychiatry Rep. 2017;19:21.

185 Sebela, A., Kolenic, M., Farkova, E., Novak, T., & Goetz, M. (2019). Decreased need for sleep as an endophenotype of bipolar disorder: an actigraphy study. Chronobiology İnternational, 36(9), 1227–1239.

186 Ferrer, A., Costas, J., Gratacos, M., Martínez-Amorós, È., Labad, J., Soriano-Mas, C., Palao, D., Menchón, J. M., Crespo, J. M., Urretavizcaya, M., & Soria, V. (2020). Clock gene polygenic risk score and seasonality in major depressive disorder and bipolar disorder. Genes, brain, and behavior, 19(8), e12683.

187 Cox, R. C., Tuck, B., & Olatunji, B. O. (2018). The role of eveningness in obsessive-compulsive symptoms: Cross-sectional and prospective approaches. Journal Of Affective Disorders, 235, 448–455.

188 Van der Veen, D. R., Minh, N. L., Gos, P., Arneric, M., Gerkema, M. P., & Schibler, U. (2006). Impact of behavior on central and peripheral circadian clocks in the common vole Microtus arvalis, a mammal with ultradian rhythms. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 103(9), 3393–3398.

189 Froy O. (2007). The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. Frontiers İn Neuroendocrinology, 28(2-3), 61–71.

190 Vernet, C., & Arnulf, I. (2009). Idiopathic hypersomnia with and without long sleep time: a controlled series of 75 patients. Sleep, 32(6), 753–759. 753

191 Nielsen T. (2010). Nightmares associated with the eveningness chronotype. Journal Of Biological Rhythms, 25(1), 53–62.

192 Chan, J. W., Lam, S. P., Li, S. X., Yu, M. W., Chan, N. Y., Zhang, J., & Wing, Y. K.(2014). Eveningness and insomnia: independent risk factors of nonremission in major depressive disorder. Sleep, 37(5), 911–917.

193 Prat, G., & Adan, A. (2011). Influence of circadian typology on drug consumption, hazardous alcohol use, and hangover symptoms. Chronobiology İnternational, 28(3), 248–257.

194 Tavernier, R., Munroe, M., & Willoughby, T. (2015). Perceived morningness-eveningness predicts academic adjustment and substance use across university, but social jetlag is not to blame. Chronobiology İnternational, 32(9), 1233–1245.

195 Taylor, D. J., Clay, K. C., Bramoweth, A. D., Sethi, K., & Roane, B. M. (2011). Circadian phase preference in college students: relationships with psychological functioning and academics. Chronobiology İnternational, 28(6), 541–547.

196 MacQueen, G. M., et al. (2003). Subsyndromal symptoms assessed in longitudinal, prospective follow-up of a cohort of patients with bipolar disorder. Bipolar Disorders, 5(5), 349–355.

197 Craighead WE, Miklowitz DJ, Frank E, Vajk FC. (2002), Psychosocial treatments for bipolar disorder, in A Guide to Treatments That Work, 2nd ed. Edited by Nathan PE, Gorman JM. New York, Oxford University Press, pp 263–275

198 Jackson, A., Cavanagh, J., & Scott, J. (2003). A systematic review of manic and depressive prodromes. Journal Of Affective Disorders, 74(3), 209–217.

199 Giglio, L. M., Andreazza, A. C., Andersen, M., Ceresér, K. M., Walz, J. C., Sterz, L., & Kapczinski, F. (2009). Sleep in bipolar patients. Sleep & breathing = Schlaf & Atmung, 13(2), 169–173.

200 Kaplan KA, McGlinchey EL, Soehner A, Gershon A, Talbot LS, Eidelman P et. al. Hypersomnia subtypes, sleep and relapse in bipolar disorder. Psychol Med. 2015 Jun;45(8):1751-63.

201 Brill, S., Penagaluri, P., Roberts, R. J., Gao, Y., & El-Mallakh, R. S. (2011). Sleep disturbances in euthymic bipolar patients. Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists, 23(2), 113–116.

202 Karthick, S., Kattimani, S., Sarkar, S., Bharadwaj, B., & Rajkumar, R. P. (2015). Quality of Sleep in Patients With Bipolar I Disorder During Remission. Journal Of Psychiatric Practice, 21(6), 419–426.

203 . Sylvia, L. G., et al. (2012). Sleep disturbance in euthymic bipolar patients. Journal of psychopharmacology (Oxford, England), 26(8), 1108–1112.

204 Gershon, A., et al. (2017). Abnormal sleep duration associated with hastened depressive recurrence in bipolar disorder. Journal Of Affective Disorders, 218, 374–379.

205 Ritter, P. S., Höfler, M., Wittchen, H. U., Lieb, R., Bauer, M., Pfennig, A., & Beesdo-Baum, K. (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. Journal Of Psychiatric Research, 68, 76–82.

206 Harvey A. G. (2008). Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. The American Journal Of Psychiatry, 165(7), 820–829.

207 Sitaram, N., Nurnberger, J. I., Jr, Gershon, E. S., & Gillin, J. C. (1982). Cholinergic regulation of mood and REM sleep: potential model and marker of vulnerability to affective disorder. The American Journal Of Psychiatry, 139(5), 571–576.

208 Melo, M., Abreu, R., Linhares Neto, V. B., de Bruin, P., & de Bruin, V. (2017). Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review. Sleep Medicine Reviews, 34, 46–58.

209 Müller, M. J., Kundermann, B., & Cabanel, N. (2016). Eveningness and poor sleep quality independently contribute to self-reported depression severity in psychiatric inpatients with affective disorder. Nordic Journal Of Psychiatry, 70(5), 329–334.

210 Bahk, Y. C., Han, E., & Lee, S. H. (2014). Biological rhythm differences and suicidal ideation in patients with major depressive disorder. Journal Of Affective Disorders, 168, 294–297.

211 Chan, J. W., et al (2014). Eveningness and insomnia: independent risk factors of nonremission in major depressive disorder. Sleep, 37(5), 911–917.

212 Corruble, E., et al. (2014). Morningness-eveningness and treatment response in major depressive disorder. Chronobiology İnternational, 31(2), 283–289.

213 Melo, M., et al. (2017). Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review. Sleep Medicine Reviews, 34, 46–58.

214 Mansour, H. A., et al. (2005). Circadian phase variation in bipolar I disorder. Chronobiology İnternational, 22(3), 571–584.

215 Benedetti, F., et al. (2007). Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics, 144B(5), 631–635.

216 Tamura, E. K., et al. (2021). Circadian rhythms and substance use disorders: A bidirectional relationship. Pharmacology, biochemistry, and behavior, 201, 173105.

217 First M, Williams J, Benjamin L, Spitzer R. (2016). Structured Clinical Interview for DSM-5 Personality Disorders: SCID-5-PD. Am Psychiatr Assoc Publ Arlington, VA.

218 HAMILTON M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960

219 Akdemir A, Türkçapar MH, Örsel SD, Demirergi N, Dag I, Özbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. Compr Psychiatry. 2001;42(2):161–5

220 Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A Rating Scale for Mania. Br J Psychiatry. 1978;133:429– 35

221 Karadağ F, Oral T, Yalçin FA, Erten E. Reliability and validity of Turkish translation of Young Mania Rating Scale. Turk Psikiyatri Derg [Internet]. 2002;13(2):107–14. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794663

222 Aydemir Ö, et al. (2012), Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesinin Türkçe sürümünün güvenilirliği ve geçerliliği. Reliability and validity of Turkish version of Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry. Anadolu Psikiyatr Derg.

223 Pündük Z, Gür H, Ercan İ. (2005) Sabahçıl-Akşamcıl Anketi Türkçe Uyarlamasında Güvenilirlik Çalışması. Türk Psikiyatr Derg.

224 Bilgay Izci, Ardıç S, Fırat H et al. (2007) Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale Sleep Breath.

225 Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. (1989) The Pittsburg Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res, 28: 193-213.

226 Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Hoch CC, Yeager AL, Kupfer DJ. (1991)Quantification of subjective sleep quality in healty elderly men and women using the pittsburgh sleep quality index. Journal of Sleep Research & Sleep Medicine, 14 (4): 331-338.

227 Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. (1996), The validity and reliability of the pittsbutgh sleep quality index. Turkish Journal of Psychiatry, 1996.

228 Beşoluk, S., Onder, I., & Deveci, I. (2011). Morningness-eveningness preferences and academic achievement of university students. Chronobiology İnternational, 28(2), 118–125.

229 Akkaya C, ve ark. Bipolar I Bozukluğu Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri-HOME Çalışması, 2012.

230 Comparison of clinical and sociodemographic features of bipolar disorder according to gender; Gulhane Medical Journal, 2012 54(4):279; DOI:10.5455/gulhane.14940

231 Lagerberg, T. V., Andreassen, O. A., Ringen, P. A., Berg, A. O., Larsson, S., Agartz, I., Sundet, K., & Melle, I. (2010). Excessive substance use in bipolar disorder is associated with impaired functioning rather than clinical characteristics, a descriptive study. BMC Psychiatry, 10, 9.

232 Işıklı S, Irak M. (2002). Türkiye'de madde kullanımı ve bağımlılığı profili araştırması:. Türk Psikologlar Derneği. 2002;(Nihai Rapor):55–65.

233 Qadeer, R. A., Georgiades, K., Boyle, M. H., & Ferro, M. A. (2019). An Epidemiological Study of Substance Use Disorders Among Emerging and Young Adults. Canadian journal of psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie, 64(5), 313–322.

234 Grant, B. F., et al. (2016). Epidemiology of DSM-5 Drug Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. JAMA psychiatry, 73(1), 39–47.

235 Power, C., Rodgers, B., & Hope, S. (1999). Heavy alcohol consumption and marital status: disentangling the relationship in a national study of young adults. Addiction (Abingdon, England), 94(10), 1477–1487.

236 Sanchez-Moreno, J., et al. (2018). Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. Acta Psychiatrica Scandinavica, 138(2), 145–154.

237 Azorin, J. M., et al. (2017). Alcohol use and bipolar disorders: Risk factors associated with their co-occurrence and sequence of onsets. Drug And Alcohol Dependence, 179, 205–212.

238 Cardoso, B. M., et al. (2008). The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. Alcohol (Fayetteville, N.Y.), 42(6), 451–457.

239 Köroğlu E, Güleç C (Ed.). Psikiyatri Temel Kitabı. 2.Baskı. Ankara: HYB Basım Yayın, 2007: 273.

240 Altamura, et al. (2019). Psychotic versus non-psychotic bipolar disorder: Socio-demographic and clinical profiles in an Italian nationwide study. The Australian and New Zealand journal of psychiatry, 53(8), 772–781.

241 Ostacher, M. J., et al (2010). Impact of substance use disorders on recovery from episodes of depression in bipolar disorder patients: prospective data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). The American Journal Of Psychiatry, 167(3), 289–297.

242 Milhiet, V., Boudebesse, C., Bellivier, F., Drouot, X., Henry, C., Leboyer, M., & Etain, B. (2014). Circadian abnormalities as markers of susceptibility in bipolar disorders. Frontiers İn Bioscience (Scholar edition), 6(1), 120–137.

243 Hacimusalar Y, et al. (2022). Sleep quality impairments in schizophrenia and bipolar affective disorder patients continue during periods of remission: a case-controlled study. Sleep Sci. 2022;15(1):47-54.

244 Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS (2008) Chronotype distribuition in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. Bipolar Disord 10:271–275.

245 Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ (2000) Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. Biol Psychiatry 48(6):593–604.

246 Etain, B., et al. (2017). Sleep quality and emotional reactivity cluster in bipolar disorders and impact on functioning. European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists, 45, 190–197. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.06.013

247 Danel, T., & Touitou, Y. (2001). Alcool, chronobiologie et sommeil [Alcohol, chronobiology and sleep]. Pathologie-Biologie, 49(9), 726–731.

248 Conroy D.A., et al. (2010). Alcohol dependent patients in recovery show distinct dim light melatonin onset profile compared to controls.

249 Broms, U., et al.(2011). Evening types are more often current smokers and nicotine-dependent-a study of Finnish adult twins. Addiction (Abingdon, England), 106(1), 170–177.

250 Gau, S. S., et al.. (2007). Association between morningness-eveningness and behavioral/emotional problems among adolescents. Journal Of Biological Rhythms, 22(3), 268–274.

251 Negriff, S., Dorn, L. D., Pabst, S. R., & Susman, E. J. (2011). Morningness/eveningness, pubertal timing, and substance use in adolescent girls. Psychiatry Research, 185(3), 408–413.

252 Hätönen, T., Forsblom, S., Kieseppä, T., Lönnqvist, J., & Partonen, T. (2008). Circadian phenotype in patients with the co-morbid alcohol use and bipolar disorders. Alcohol And Alcoholism (Oxford, Oxfordshire), 43(5), 564–568.

253 Ahn, Y. M., Chaet al.(2008). Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. Bipolar Disorders, 10(2), 271–275.

254 Ruby, C. L., Brager, A. J., DePaul, M. A., Prosser, R. A., & Glass, J. D. (2009). Chronic ethanol attenuates circadian photic phase resetting and alters nocturnal activity patterns in the hamster. American journal of physiology. Regulatory, İntegrative And Comparative Physiology, 297(3), R729–R737.