

Bipolar Duygulanım Bozukluğu Olan Hastalarda Madde Kullanım Bozukluğu İkincil Tanısının Sirkadiyen Ritim ve Uyku Kalitesi Üzerine Etkisi

The Effect of Dual Diagnosis of Substance Use Disorders on Circadian Rhythm and Sleep Quality in Patients with Bipolar Disorder

 Başak YİĞİTBAY¹,  Filiz İZCİ²

¹Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

²İstanbul Erenköy Ruh Ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada ötimik dönemdeki, Tip 1 bipolar bozukluğu (BB) olan hastalarda komorbid madde kullanım bozuklukları (MKB) varlığının (uyku kalitesi ve sirkadiyen ritme etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Bipolar bozukluk tanılı toplam 100 hasta, tek tanısı BB olan grup (Grup 1) ve MKB ikincil tanısı olan grup (Grup 2) olmak üzere 50'şer kişiden oluşan iki gruba ayrılmıştır. Bipolar bozukluk tanılı ve remisyon dönemindeki 100 hasta ile DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme yapılarak tanısız netlik sağlanmış ve MKB komorbiditesi ile ilgili özellikleri belirlenmiştir. Sosyodemografik Veri Formu, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD), Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi (BRDG), Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKI), Epworth Uykululuk Skalası (EUS), Sabahlılık Akşamılık Ölçeği (SAÖ) kullanılmıştır.

Bulgular: Gruplar uyku kalitesi ve sirkadiyen ritim özellikleri bakımından karşılaştırılmış; uyku kalitesi ve gündüz uykululuğunu değerlendirmek için PUKI ve EUS; kronotip ve biyolojik ritim özelliklerini belirlemek için ise SAÖ ve BRDG kullanılmıştır. Grup 2'de uyku kalitesinde azalmayı gösteren PUKI, artmış uykululuğu gösteren EUS ve biyolojik ritim düzensizliğini

gösteren BRDG puanları anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Kronotip tercihini belirleyen SAÖ'de her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca Grup 2 baskın madde kullanımına göre alkol, kannabis ve diğer (amfetamin, opiyat) olmak üzere ayrıştırılarak ileri karşılaştırmalar yapılmıştır. Grup 1'in BRDG alt ölçeklerinden uyku ($p=0,011$) ve toplumsal alt ölçek değerleri ($p<0,001$), Kannabis kullanım bozukluğu olan grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Grup 1'in PUKI değeri, Kannabis ve Diğer madde kullanım bozukluğu olan gruplarına göre daha düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Ayrıca Grup 1'in SAÖ değeri Alkol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p=0,007$).

Sonuç: Bipolar bozukluk hastalarında MKB ikincil tanısının uyku kalitesini olumsuz etkilediği, gündüz uykululuğu artırdığı ve sirkadiyen ritimde bozulmaya sebep olduğu, kronotip tercihinde anlamlı bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca kannabis kullanımı eşlik eden hastalarda; biyolojik ritimde ve uyku kalitesinde bozulmanın daha fazla olduğu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Alkol kullanım bozukluğu, bipolar bozukluk, kronotip, madde ile ilişkili bozukluklar, uyku kalitesi

ABSTRACT

Introduction: In this study, it was aimed to evaluate the effect of comorbid substance use disorders (SUD), sleep quality and circadian rhythm in patients with type 1 bipolar disorder (BD) in the euthymic period.

Method: A total of 100 patients with a diagnosis of BD were divided into two groups of 50 patients each: the group with the sole diagnosis of BD (Group 1) and the group with the secondary diagnosis of SUD (Group 2). Structured Clinical Interview for DSM-5 (R) Disorders – Clinician Version (SCID-5-CV) conducted with 100 patients in the remission period for diagnostic clarity and identification of the SUD comorbidity. Sociodemographic Data Form, Young Mania Rating Scale (YMRS), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Morningness Eveningness Questionnaire (MEQ) were used.

Results: Groups were compared in terms of sleep quality and circadian rhythm characteristics; PSQI and ESS to evaluate sleep quality and daytime sleepiness; MEQ and BRIAN were used to determine chronotype and biological rhythm characteristics. Pittsburgh sleep quality index showing decreased sleep quality in group 2, ESS showing increased sleepiness and BRIAN showing biological rhythm irregularity were significantly higher

($p<0,05$). There was no significant difference between both groups in MEQ, which determined the chronotype preference. In addition, further comparisons were made by dividing Group 2 according to dominant substance use as alcohol, cannabis and other (amphetamine, opiate) Sleep ($p=0,011$) and social subscale values ($p<0,001$) from the BRIAN subscales of Group 1 were lower than in the cannabis group. The PSQI value of Group 1 was lower than that of Cannabis and other groups ($p<0,001$). In addition, the MEQ value of Group 1 was found to be lower than in the alcohol group ($p=0,007$). The evening chronotype was more prevalent in Group 1 and the morning chronotype was more prevalent in the patients with comorbid alcohol use disorder.

Conclusion: It was determined that dual diagnosis of SUD negatively affected sleep quality, increased daytime sleepiness and caused deterioration in circadian rhythm, and there was no significant change in chronotype preference in patients with BD. In addition, in patients accompanied by cannabis use; it was determined that there was a greater deterioration in biological rhythm and sleep quality.

Keywords: Alcohol use disorder, bipolar disorder, chronotype, dual diagnosis, sleep quality, substance-related disorders

Cite this article as: Yiğitbay B, İzci F. Bipolar Duygulanım Bozukluğu Olan Hastalarda Madde Kullanım Bozukluğu İkincil Tanısının Sirkadiyen Ritim ve Uyku Kalitesi Üzerine Etkisi. Arch Neuropsychiatry 2025;62:179–184.

Öne Çıkan Noktalar

- MKB komorbiditesinde biyolojik ritimde bozulma fazladır.
- MKB komorbiditesi olmayan BB tanılı hastalarda akşam kronotipi baskındır.
- Alkol kullanım bozukluğu olan BB tanılı hastalarda sabah kronotipi baskındır.

GİRİŞ

Dünya nüfusunun yaklaşık %1-4'ünü etkilediği bilinen bipolar bozuklukta (BB), madde kullanımı ve ilişkili bozukluklar (MKB) tanısının oldukça sık olduğu bilinmektedir (1). BB'ye eşlik eden MKB görülme sıklığı yaklaşık %60 olup, MKB'nin en sık eşlik ettiği I. eksen tanısının BB olduğu bildirilmiştir (2). İki farklı çalışmada Bipolar Bozukluk Tip 1'e eşlik eden MKB'nin hayat boyu prevalansının %60 civarında olduğu bulunmuştur (3,4). Yazında BB tanılı hastalarının %41,8'inde MKB bildirilmiştir (5).

Sirkadiyen tercih (kronotip); gündelik faaliyetlerini yürütmek için insanların kendilerini en iyi hissettikleri zamanı öznel olarak ifade eden kavramdır (6,7). Sirkadiyen tercihlerin BB ile ilişkisi önemlidir ve halen araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda BB hastalarında remisyon döneminde uyku düzeni ve sirkadiyen ritimde bozulmalar olduğu görülmüştür. Bu bozulmalar ötimik dönemdeki BB hastalarında sirkadiyen tercihlerde akşam kronotipi yönünde kayma şeklinde olmuştur (8). MKB, uyku bozukluğu da dâhil olmak üzere çok sayıda zihinsel ve fiziksel sağlık sorunuyla bağlantılıdır. MKB, ile uyku bozukluğu arasında çift yönlü ilişki olduğu düşünülmektedir. Artan kanıtlar sirkadiyen ritim ile madde kullanımını da ilişkilendirmekte; ancak sirkadiyen bozukluğun MKB üzerine etkileri konusunda kısıtlı çalışma bulunmaktadır. 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 ritim temelli müdahaleler, madde kullanım bozukluklarının önlenmesi ve tedavisinde kritik bir rol oynayabilmektedir (9).

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda komorbid MKB görülmesi durumunda uyku kalitesi ve sirkadiyen ritim üzerine etkilerini gösteren araştırmaların kısıtlı olduğu, BB tanılı hastalarda sadece alkol kullanımının uyku kalitesi ve sirkadiyen ritim üzerine etkilerini gösteren az sayıda araştırmanın olduğu görülmüştür. Bipolar bozukluk hastalarında akşam kronotipinin daha sık görüldüğü, eşlik eden alkol kullanımı durumunda sirkadiyen ritmin sabah saatlerine kaydığı gösterilmiştir (10).

Bu çalışmada ötimik dönemdeki BB hastalarında komorbid MKB'nin uyku kalitesi ve sirkadiyen ritim değişiklikleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışma deseni ve örneklem

Çalışmaya 30 Kasım 2021-31 Mayıs 2022 tarihleri arasında Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, BB tanısıyla takip edilen, 18 yaşından büyük, remisyon döneminde, çalışmaya katılmayı kabul ederek gönüllü olup formunu imzalamış 100 hasta alınmıştır.

Hastalar Alkol ve Madde Kullanım Bozukluğu olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Araştırma 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. Hastaların tümü ile DSM-5 tanı ölçütlerine dayalı psikiyatrik görüşme yapılmış ve tanıları kesinleştirilmiştir. DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5 CV) uygulanarak BB Tip 2, remisyon döneminde olmayan BB, şizoaffektif bozukluk, psikotik bozukluk, aktif alkol ve madde kullanımı olmayan, alkol madde kullanımının yol açtığı duygulanım bozukluğu olan ve MKB eşanlı grupta iletişimi ve değerlendirmeyi bozacak derecede intoksikasyon ve yoksunluk durumu olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastaların Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nden 8'in altında puan alınması ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nden 6'nın 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.

Değerlendirme araçları

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, aktivite, yeme alışkanlıkları, baskın ritim örüntüsü (kronotip) boyutu, sosyal-toplumsal boyut bulunmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve ark. tarafından yapılmıştır (11).

Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKİ): Uyku bozukluğunun varlığı ve şiddetinin belirlenmesini sağlayan, son bir aylık uyku kalitesini araştıran 24 sorudan oluşan bir ankettir. Toplam PUKİ puanı, 0-4 arasında ise iyi uyku kalitesini, 5-21 arasında ise kötü uyku kalitesini ifade etmektedir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Ağargün ve ark. tarafından yapılmıştır (12).

Epworth Uykululuk Skalası (EUS): Uyku bozuklukları araştırmalarında gün boyu uykululuğu değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Toplam puan 0-10 arasında ise normal kabul edilirken, yüksek puanlar gün boyu uykululuğu gösterir. Buna göre 10'dan büyük değerler patolojik uykululuk belirticidir. Artmış uykululuk; ılımlı (11-12 puan), orta (13-15 puan) ve şiddetli (16-24 puan) gün içi uykululuk olarak üçe ayrılmıştır (13).

Sabahlılık Akşamılık 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 kronotip 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 güvenilirlik çalışması Pündük ve ark. tarafından yapılmıştır (14).

İstatistiksel analizler

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.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 18–65 arasında değişen, BB tanısı ile takip edilen ve çalışmaya katılmayı kabul etmiş 45 kadın ve 55 erkek olmak üzere toplam

100 hasta alınmıştır. Örnekleme ait sosyodemografik ve klinik özellikler (aile öyküsü, hastalık başlangıç yaşı, epizot sayısı, yatış sayısı, hastalık seyri) Tablo 1 ve 2'de de sunulmuştur.

Tablo 1. Örnekleme ait sosyodemografik özellikler ve klinik tedavi özellikleri

n=100		N
Cinsiyet	Kadın	45
	Erkek	55
Doğum yeri	İl/İlçe	52
	Kasaba/Köy	48
Yaşadığı yer	İl/İlçe	97
	Kasaba/Köy	3
Medeni hal	Bekar	36
	Evli	43
	Dul/Boşanmış	21
Çocuk	Yok	48
	Var	52
Ekonomik durum*	Düşük	44
	Orta	42
	Yüksek	14
Kiminle yaşadığı	Yalnız	13
	Anne ve/veya baba	47
	Eş ve/veya çocuklar	36
	Diğer	4
Çalışma durumu	Çalışmıyor	46
	Düzenli çalışıyor	23
	Düzensiz çalışıyor	31
Ailede psikiyatrik hastalık	Yok	49
	Var	51
İlk epizotun polaritesi	Mani/hipomani	36
	Mikst	11
	Depresyon	53
Baskın polarite	Mani/hipomani	36
	Mikst	27
	Depresyon	37
Mevsimsellik	Yok	37
	Var	63
Hızlı döngülülük	Yok	63
	Var	37
Psikotik özellik	Yok	53
	Var	47
EKT öyküsü	Yok	68
	Var	32
Hastalık seyri	Epizotlar arası tam düzleme olan	29
	Epizotlar arası kısmi düzleme olan	39
	Epizotlar arası düzleme olmayan	32
Tedavi uyumu	Düzenli ilaç kullanımı	46
	Kısmen düzenli ilaç kullanımı	35
	Düzensiz ilaç kullanımı	19
Duygudurum dengeleyici dışında ek tedavi gereksinimi	Yok**	21
	Var	79
Duygudurum dengeleyici	Lityum	9
	Valproik asit	8
	Lityum ve valproik asit	4
Ek tedavi biçimi	İkinci kuşak antipsikotik	52
	Antipsikotik ve antidepresan	23
	Antidepresan	2
	Birinci kuşak antipsikotik	1
	İkili (birinci ve ikinci kuşak) antipsikotik	1

* Ekonomik durum Türkiye İstatistik Kurumu 2020 verilerine göre düşük, orta ve yüksek sosyoekonomik düzey olarak gruplandırılmıştır (5600–7999 TL orta sosyoekonomik düzey);

** Duygudurum dengeleyici olarak lityum ve/veya valproik asit dışında ek tedavisi olmayan hasta grubu.

Tablo 2. Örneklemin yaş ve eğitim durumu verileri ile epizot özellikleri

n=100	Ortalama ± standart sapma	Medyan (minimum-maksimum)
Yaş	41,1±10,52	41,5 (19-65)
Öğrenim durumu (yıl)	10,3±3,81	11 (2-18)
Hastalığın başlama yaşı	23,0±6,71	20 (14-50)
Toplam epizot sayısı	8,6±5,63	7 (1-28)
Son epizodun süresi (hafta)	6,7±18,44	4 (1-180)
Son epizottan beri geçen süre (ay)	30,4±38,83	12 (5-216)
İlk yatış yaşı	25,0±7,57	23 (3-50)
Toplam yatış sayısı	3,1±2,19	2,5 (1-11)
Son yatıştan beri geçen süre (ay)	70,7±73,17	48 (2-540)

Tablo 3. Madde kullanımı ve ilişkili bozukluklar ikincil tanıları olan ve olmayan bipolar bozukluk hastalarının uyku kalitesi ve sirkadyen ritim özellikleri bakımından karşılaştırılması

n=100	Grup 1 n=50		Grup 2 n=50		P*
	Ort ± s. s.	Medyan (Min-Max)	Ort ± s. s.	Medyan (Min-Max)	
BRDG Toplam	38,9±11,94	38 (17-67)	46,6±11,13	44,5 (21-68)	0,001
BRDG Uyku	12,2±3,29	12,5 (5-18)	14,1±3,56	14 (6-20)	0,009
BRDG Aktivite	11,7±4,57	11 (5-20)	13,7±4,15	13,5 (5-20)	0,019
BRDG Toplumsal	8,4±3,50	7,5 (4-16)	11,2±3,33	11 (4-20)	<0,001
BRDG Yeme alışkanlıkları	6,2±2,80	6 (3-12)	7,3±2,40	7 (3-13)	0,042
BRDG Kronotip	5,2±1,89	5(3-8)	7,4±2,60	7(3-12)	0,045
EUS	7,7±6,65	7 (0-24)	11,3±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	7,1±4,75	6 (0-18)	11,2±6,00	10,5 (0-21)	<0,001
SAÖ	49,7±13,47	50,5 (24-75)	55,5±14,28	55,5 (22-81)	0,040
SAÖ	Akşam kronotipi	14 (28,00)	7 (14,00)		0,127**
	Ara kronotip	22 (44,00)	21 (42,00)		
	Sabah kronotipi	14 (28,00)	22 (44,00)		

BRDG: biyolojik ritim değerlendirme görüşmesi; EUS: Epworth uykululuk skalası; PUKI: Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği; SAÖ: sabahlılık akşamlılık ölçeği.

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

Hastalar 50 kişiden oluşan iki grup halinde incelenmiştir. MKB'nin eşlik etmediği BB hasta grubu Grup 1; MKB'nin eşlik ettiği BB hasta grubu Grup 2 olarak isimlendirilmiştir. Ayrıca Grup 2 baskın madde kullanımına göre alkol, kannabis ve diğer (amfetamin, opiyat) olmak üzere üçe ayrılmıştır.

Grup 1 ve 2 uyku kalitesi ve sirkadiyen ritim özellikleri bakımından karşılaştırılmış; uyku kalitesi ve gündüz uykululuğunu değerlendirmek için PUKI ve EUS; kronotip ve biyolojik ritim özelliklerini belirlemek için ise SAÖ ve BRDG kullanılmıştır. 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), Kronotip (p=0,045); EUS (p=0,004) ve PUKI (p<0,001) değerleri daha yüksektir. Biyolojik ritim değerlendirme görüşmesi 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 alt puanlar karşılaştırıldığında Grup 2'de anlamlı olarak daha yüksek puanlar bulunmuştur. Epworth uykululuk skalası puan ortalaması Grup 1'de 7,78 (±6,65), Grup 2'de 11,34 (±6,60) bulunmuştur. Grup 2'de toplam puan anlamlı olarak daha yüksektir (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

saptanmıştır. Grup 2'de ise toplam 15 kişiyle çoğunluk artmış, şiddetli gün içi uykululuk özelliği göstermektedir. Örneklem PUKI uyku kalitesinden beş puan ve üzeri alanlar kötü uyku kalitesi, 5 puan altında alanlar iyi uyku kalitesi şeklinde ve SAÖ ile sabah kronotipi, ara kronotip ve akşam kronotipi şeklinde kategorize edilerek alkol-madde kullanım bozukluğu varlığına göre karşılaştırılmıştır. Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği puan ortalaması her iki grup için de 5'in üzerindedir; Grup 1'de 7,14 (±4,75), Grup 2'de 11,22 (±6,00) bulunmuştur. Grup 2'de puanının daha yüksek olması daha kötü uyku kalitesi ile ilişkilendirilmiştir (p<0,001). Grup 1'in SAÖ puanları 24-75 arasında değişmiş olup puan ortalaması 49,74 (±13,47) bulunmuştur, Grup 2'nin puan dağılımı 22-81 olup ortalaması 55,58 (±14,28) bulunmuştur. Grup 1'de en çok ara tip görülürken, Grup 2'de 22 kişide sabah, 21 kişide ara tip görülmüştür. Sabahlılık akşamlılık ölçeği toplam puan karşılaştırılmasında Grup 2'nin daha yüksek puan ortalamasına sahip olması anlamlı bulunurken (p=0,040), grupların kronotip özelliği bakımından karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunamamıştır. Madde kullanımı ve ilişkili bozukluklar ikincil tanıları olan ve olmayan grupların ölçek puanlarının karşılaştırılması Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 4. Madde kullanımı ve ilişkili bozukluklar ikincil tanıları olan hasta grubunun alt gruplara ayrılarak ikincil tanıları olmayan bipolar bozukluk hastalarıyla ölçekler bakımından karşılaştırılması*

n=100	Grup 1		Grup 2						P
	MKB yok n=50		Alkol n=20		Kannabis n=27		Diğer n=3		
	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	1,8±2,07	1 (0-6)	1,0±1,64	0 (0-6)	1,5±1,62	2 (0-5)	3,3±1,53	3 (2-5)	0,150
YMDÖ	1,1±1,50	0 (0-5)	0±1,41	0 (0-4)	1,0±1,47	0 (0-4)	0,6±0,58	1 (0-1)	0,972
BRDG Toplam	38,9±11,94	38 (17-67)	42,0±10,78	41 (27-68)	48,3±10,91	45 (21-67)	56,0±8,54	55 (48-65)	0,002
BRDG Uyku	12,2±3,29	12,5(5-18)	13,0±3,75	12,5(6-20)	14,7±3,37	15 (7-20)	16,0±2,65	17 (13-18)	0,011
BRDG Aktivite	11,7±4,57	11 (5-20)	12,4±3,80	12,5(5-20)	14,3±4,18	14 (5-20)	18,0±2,00	18 (16-20)	0,017
BRDG Toplumsal	8,4±3,50	7,5 (4-16)	10,4±3,25	9 (7-20)	11,7±3,38	13 (4-16)	12,6±3,00	12 (10-16)	<0,001
BRDG Yeme alışkanlıkları	6,2±2,80	6 (3-12)	6,8±2,58	6 (3-12)	7,5±2,19	7 (3-13)	9,3±2,52	9 (7-12)	0,082
BRDG Kronotip	5,9±1,89	5(3-8)	7,0±3,78	7,5(4-12)	6,9±2,78	7(3-11)	5,8±2,56	6(3-8)	0,089
EUS	7,7±6,65	7 (0-24)	11,8±6,13	12 (2-24)	10,1±6,60	10 (1-24)	18,6±6,10	20 (12-24)	0,009
PUKI	7,1±4,75	6 (0-18)	9,8±5,69	7,5 (0-20)	11,3±5,95	11 (1-20)	19,0±2,00	19 (17-21)	0,001
SAÖ	49,7±13,47	50,5 (24-75)	62,7±13,68	63,5 (32-81)	51,7±11,60	53(22-72)	42,6±22,50	35 (25-68)	0,007

BRDG: biyolojik ritim değerlendirme görüşmesi; EUS: Epworth uyukluluk skalası; HAMD: Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği; MKB: madde kullanım bozukluğu; PUKI: Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği; SAÖ: sabahlılık akşamılık ölçeği; YMDÖ: Young mani derecelendirme ölçeği.

*Kruskal-Wallis Testi.

Grup 2, alkol ve kullanılan madde çeşitlerine ayrılarak Grup 1 ile karşılaştırılmış, BRDG ölçeğinin yeme alışkanlığı ve kronotip alt grubu dışında tüm ölçek ve alt gruplarında anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Buna göre Grup 1'in uyku ($p=0,011$) ve toplumsal değerleri ($p<0,001$), kannabis grubuna göre daha düşüktür. Grup 1'in PUKI değeri, Kannabis ve Diğer gruplarına göre daha düşük saptamıştır ($p<0,001$). Grup 1'in SAÖ değeri alkol grubuna göre daha düşüktür ($p=0,007$). Aktivite alt ölçeği ve EUS değerleri için ise anlamlı sonuçlar olduğu görülse de yapılan posthoc analizde anlamlı ilişki bulunamamıştır. Alkol ve madde kullanım çeşitlerine göre ölçek puanlarının karşılaştırılması Tablo 4'te sunulmuştur.

TARTIŞMA

Bipolar bozukluk tanısı olan hastaları madde kullanımını ikincil tanısı yokluğu (Grup 1) ve varlığına göre (Grup 2) iki gruba ayrılarak karşılaştırdığımız çalışmamızda, gruplar arasında sirkadiyen ritim ve uyku kalitesi özellikleri ile ilgili farklılıklar olduğu görülmüştür. Artmış gün içi uyukluluğu değerlendirmek için EUS, sirkadiyen ritimde bozulmayı belirlemek için BRDG, uyku kalitesindeki kötüleşmeyi belirlemek için PUKI ve kronotip tercihini belirlemek için SAÖ kullanılmıştır. Grup 2'de baskın olarak artmış gün içi uyukluluk, sirkadiyen ritimde bozulma ve daha kötü uyku kalitesi olduğu ölçek puanlarının daha yüksek olmasıyla belirlenmiştir. Kronotip belirlemede kullanılan SAÖ puanlarında ise anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Grup 2 madde kullanım özelliklerine göre alt gruplara ayrılarak Grup 1 ile karşılaştırılmıştır. Alkol kullanım bozukluğunun eşlik ettiği BB hastalarında kronotipin sabaha kaydığı; kannabis kullanımının eşlik ettiği BB hastalarında uyku kalitesi ve sirkadiyen ritimde bozulmanın daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Bipolar bozukluk hastaları ataklar sırasında olduğu kadar ötimik dönemlerde de uyku problemleri (yaklaşık %70'inde insomnia, %25'inde hipersomnia) yaşamaktadır (15). Sağlıklı kontrol ve BB ötimik dönemdeki hastaların karşılaştırıldığı çalışmada BB grubunda uykuya dalmada güçlük, gündüz uyku ihtiyacı ve uyku ilacı kullanımı daha fazla saptanmıştır (16). Bipolar bozukluk hastalarında uyku sorunlarının varlığı; eşlik eden alkol madde kullanımı, artan dürtüsellik, intihar girişimleri, hızlı döngülülük ve rezidüel belirtilerde artışa yol açarak kötü prognoza neden olmaktadır

(17). Bir çalışmada remisyon dönemindeki BB hastalarında sirkadiyen ritimde kayma (akşam kronotipi) ve bozulma (daha az esnek ve geniş ritimler) olduğu belirtilmiştir (18). BB'de sirkadiyen ritim değişikliklerini araştıran benzer çalışmalarda akşam kronotipin tercih edildiği ve hızlı döngülülük ilişkili olduğu bildirilmiştir (19).

Uyku ile ilişkili rahatsızlıklar ve sirkadiyen düzensizlikler alkol madde kullanımının veya yoksunluğunun çeşitli aşamalarında ortaya çıkabilmektedir. Sirkadiyen ritim bozuklukları ve bağımlılığa yakınlık ilişkilidir. Madde kullanımından etkilenen nörotransmitter sistemlerinin birçoğu uyku uyanıklık sistemlerinin düzenlenmesinde de rol almaktadır (20). Alkol ve maddelere kronik maruziyet depresme döngüsüne katkıda bulunan kalıcı sirkadiyen ritim değişikliklerine neden olmaktadır. Sirkadiyen ritimleri kontrol eden genlerin dopaminerjik ödül devrelerini düzenlemede yer aldığını ve bu düzenlemenin bağımlılığa yakınlığı artırdığını bildiren çalışmalar vardır (21). Son dönemde yapılan araştırmalarda oreksin (hipokretin) adlı nöropeptidin MKB gelişiminde rolü olduğu, uyku uyanıklık düzenlenmesi, beslenme ve ödül davranışlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Uyku bozuklukları yaşayan ve akşam kronotipine sahip olan kişilerde daha fazla madde kullanımı ve bağımlılık davranışlarının görüldüğü saptanmıştır (23). Alkol kullanımıyla ilgili iki yaygın biyolojik ritim bozukluğu türü; gecikmiş uyku fazı bozukluğu ve vardiyalı çalışma bozukluğu olduğu saptanmıştır. Ayrıca Alkol kullanım bozukluğu için akşam kronotipi olmanın bir risk faktörü olduğu ve uyku saatinin 6 saatten az olduğu saptanmıştır. Çoklu madde kullanımı olan kişilerde de aynı şekilde klinik olarak uyku kalitesi belirgin derecede düşük saptanmıştır (24). Bipolar bozukluğa eşlik eden MKB'de ise uyku ve sirkadiyen özelliklerin yeterince araştırılmadığı; BB'ye eşlik eden alkol kullanım bozukluğunun araştırıldığı; az sayıda çalışma olduğu anlaşılmıştır. Alkol kullanım bozukluğunun eşlik ettiği BB hastalarında sabah kronotipi; eşanlı olmayan BB'li hastalarda akşam kronotipi baskındır (25). Çalışmamızda da benzer şekilde alkol kullanım bozukluğunun eşlik ettiği BB grubunda sabah kronotipi baskın bulunmuştur. Başka bir araştırmada BB hastalarının akşam kronotipini tercih ettiği, eşlik eden alkol kullanımı durumunda sirkadiyen ritmin sabah saatlerine kaydığı gösterilmiştir (10). Kannabis kullanımı ile BB ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada ötimik dönemlerde dahi uyku kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği gösterilmiş, kronik kannabis kullanımının, uyku bozukluğu veya daha düşük uyku kalitesi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (26). Kannabis kullanım

bozukluğu eş tanısında uyku kalitesinin daha bozuk olduğu sonucu bizim çalışmamızda da PUKI puanının daha yüksek bulunmasıyla belirlenmiştir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Hastaların kullandıkları tedavilerden bazılarının sedasyon yapıcı olabilmesi nedeniyle uyku uyanıklık ritmini etkileyebilmekte ve karıştırıcı bir faktör olabilmektedir. BB'nin kronik, tekrarlayan bir bozukluk olması ve uzun süreli tedavi gerektirmesi bakımından zorlayıcı olsa da ileride shayapılacak çalışmalarda remisyon döneminde ve sedasyon yapıcı ilaç kullanmayan hastaların araştırılması değerli olacaktır. Aktigrafi, polisomnografi gibi hastaların uyku özelliklerini araştıran daha somut verilerle ölçüklerin desteklenmemiş olması başka bir kısıtlılık olabilmektedir. Benzer araştırmalarda kronotipin daha çok akşam ve sabah olarak ikiye ayrılmış olması, bizim çalışmamızda ise üç farklı kronotipin olması, örneklem yetersizliği nedeniyle Grup 1 ve 2 arasında kronotip tercihinde belirgin farklılık oluşturmayabileceğini düşündürmüştür.

Bipolar bozuklukta komorbid alkol kullanımı (%42), esrar kullanımı (%20) ve diğer yasadışı uyuşturucu kullanımı (%17) oldukça sık görülmektedir (27). Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre MKB ikincil tanılı BB hastalarında kötü uyku kalitesi, biyolojik ritimde bozulma, gündüz uykululuk artışı tespit edilmiştir. Ötımik dönemde dahi hastalığın gidişatını ve işlevselliğini etkileyebilecek uyku özelliklerinin detaylı sorgulanarak klinik izlem yapılması hastalığın gidişatını belirlemede önemli yere sahiptir. Bu anlamda yapılacak olan benzer çalışmalarda örneklem daha büyük tutulması, tedavi bakımından benzer/aynı ilaçları kullanan hastaların karşılaştırmaya alınması ve mümkünse kullanılan ölçüklere ek olarak aktigrafi ile hastaların uyku özelliklerinin belirlenmesini önermekteyiz.

Etik Komite Onayı: Araştırma 01.11.2021 tarih ve 36 karar numarası ile Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.
Hasta Onamı: Gönüllülerden yazılı olarak aydınlatılmış onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlıdır.

Yazar Katkıları: Fikir- BÖY, Fİ; Tasarım- BÖY, Fİ ; Denetleme- BÖY, Fİ; Kaynaklar- BÖY, Fİ; Malzemeler- BÖY, Fİ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- BÖY, Fİ; Analiz ve/veya Yorum- BÖY, Fİ; Literatür Taraması- BÖY, Fİ; Yazıyı Yazan- BÖY, Fİ; Eleştirel İnceleme- BÖY, Fİ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma için finansal destek kullanılmamıştır

KAYNAKLAR

- Xia Y, Ma D, Perich T, Hu J, Mitchell PB. Demographic and clinical differences between bipolar disorder patients with and without alcohol use disorders. *Front Psychiatry*. 2020;11:570574. [Crossref]
- Pettinati HM, O'Brien CP, Dundon WD. Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target. *Am J Psychiatry*. 2013;170(1):23-30. [Crossref]
- Langås AM, Malt UF, Opjordsmoen S. Comorbid mental disorders in substance users from a single catchment area a clinical study. *BMC Psychiatry*. 2011;11:25. [Crossref]
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19. [Crossref]
- Post RM, Denicoff KD, Leverich GS. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(6):680-739. [Crossref]
- Pantazopoulos H, Gamble K, Stork O, Amir S. Circadian rhythms in regulation of brain processes and role in psychiatric disorders. *Neural Plast*. 2018;2018:5892657. [Crossref]
- Kerkhof GA. Inter-individual differences in the human circadian system: a review. *Biol Psychol*. 1985;20(2):83-112. [Crossref]
- Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1689-1695. [Crossref]
- Tamura EK, Oliveira-Silva KS, Ferreira-Moraes FA, Marinho EAV, Guerrero-Vargas NN. Circadian rhythms and substance use disorders: A bidirectional relationship. *Pharmacol Biochem Behav*. 2021;201:173105. [Crossref]
- Hätönen T, Forsblom S, Kiesepää T, Lönnqvist J, Partonen T. Circadian phenotype in patients with the co-morbid alcohol use and bipolar disorders. *Alcohol Alcohol*. 2008;43(5):564-568. [Crossref]
- Aydemir Ö, Akkaya C, Altınbaş K, Kora K, Sücüllüoğlu Dikici D, Akdeniz F, et al. Reliability and validity of Turkish version of biological rhythms interview of assessment in neuropsychiatry. *Anadolu Psikiyatr Derg*. 2012;13(4):256-261.
- Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. The validity and reliability of the Pittsburgh sleep quality index. *Turk Psikiyatri Derg*. 1996;7(2):107-115.
- Beşoluk S, Onder I, Deveci I. Morningness-eveningness preferences and academic achievement of university students. *Chronobiol Int*. 2011;28(2):118-125. [Crossref]
- Pündük Z, Gür H, Ercan I. A reliability study of the Turkish version of the mornings-evenings questionnaire. *Turk Psikiyatri Derg*. 2005;16(1):40-45.
- Sylvia LG. Sleep disturbance in euthymic bipolar patients. *J Psychopharmacol*. 2012;26(8), 1108-1112. [Crossref]
- Cretu JB, Culver JL, Goffin KC, Shah S, Ketter TA. Sleep, residual mood symptoms, and time to relapse in recovered patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2016;190:162-166. [Crossref]
- Ritter PS, Höfler M, Wittchen HU, Lieb R, Bauer M, Pfennig A. Disturbed sleep as risk factor for the subsequent onset of bipolar disorder -Data from a 10-year prospective-longitudinal study among adolescents and young adults. *J Psychiatr Res*. 2015;68:76-82. [Crossref]
- Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord*. 2016;4(1):2. [Crossref]
- Benedetti F, Dallaspezia S, Fulgosi MC. Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144B(5):631-635. [Crossref]
- Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*. 2012;92(3):1087-1187. [Crossref]
- Parekh PK, Ozburn AR, McClung CA. Circadian clock genes: effects on dopamine, reward and addiction. *Alcohol*. 2015;49(4):341-349. [Crossref]
- Sharf R, Sarhan M, Dileone RJ. Role of orexin/hypocretin in dependence and addiction. *Brain Res*. 2010;1314:130-138. [Crossref]
- Conroy DA, Hairston IS, Arnedt JT, Hoffmann RF, Armitage R, Brower KJ. Dim light melatonin onset in alcohol-dependent men and women compared with healthy controls. *Chronobiol Int*. 2012;29(1):35-42. [Crossref]
- He S, Hasler BP, Chakravorty S. Alcohol and sleep-related problems. *Curr Opin Psychol*. 2019;30:117-122. [Crossref]
- Mansour HA, Wood J, Chowdari KV. Circadian phase variation in bipolar I disorder. *Chronobiol Int*. 2005;22(3):571-584. [Crossref]
- Keskin N, Tamam L, Ozpoyraz N. Assessment of sleep quality in bipolar euthymic patients. *Compr Psychiatry*. 2018;80:116-125. [Crossref]
- Nery FG, Stanley JA, Chen HH. Bipolar disorder comorbid with alcoholism: a 1H magnetic resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res*. 2010;44(5):278-285. [Crossref]