T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

REMİSYONDA ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KRONOBİYOLOJİNİN FRONTAL BÖLGE İŞLEVLERİ VE KİŞİLERARASI İLİŞKİLER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Bilge ÇINAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

REMİSYONDA ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KRONOBİYOLOJİNİN FRONTAL BÖLGE İŞLEVLERİ VE KİŞİLERARASI İLİŞKİLER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Bilge ÇINAR

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince sağladığı çalışma ortamı nedeniyle hastanemiz Başhekimi Prof. Dr. Murat ERKIRAN'a,

Uzmanlık eğitim sürecimde değerli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici, yardımcı ve destek olan, hem mesleki hem insani ilişkiler konusunda bana çok şeyler katan değerli hocam Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU'na,

Tezimin tüm aşamalarında ilgi ve desteğini esirgemeyen, tez danışmanım olduğu için kendimi şanslı ve mutlu hissettiğim Uzm. Dr. Şakir GICA'ya,

Birlikte çalışma şansını yakaladığım ve her birinden çok şey öğrendiğim uzmanlarım Doç. Dr. Özlem Devrim BALABAN, Doç. Dr. Evrim ERTEN ve Uzm. Dr. Ayşegül ERMİŞ'e,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Yavuz ALTUNKAYNAK, Doç. Dr. Fatih ÖNCÜ, Uzm. Dr. Ahmet TÜRKCAN, Doç. Dr. E. Cüneyt EVREN, Prof. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM, Doç. Dr. Münevver HACIOĞLU YILDIRIM, Doç. Dr. Ayhan KÖKSAL, Prof. Dr. Gül KARAÇETİN'e,

16. Psikiyatrinin birbirinden değerli ve beraber çalışmaktan keyif aldığım asistanları Deniz, Görkem, Pelin, Elif, Alp, Cenk, Pınar, Serdar, Aysu, Binnur, Çisem, Burcu, Onur, İbrahim'e,

Başta Neslihan olmak üzere 16. Psikiyatrinin yardımsever ve özveriyle çalışan tüm hemşire ve personellerine,

Sağladıkları güzel çalışma ortamı için Esenler TRSM ekibine,

Her zaman sevgi ve destekleriyle yanımda olan, olduğum yeri borçlu olduğum başta annem, babam ve kardeşim olmak üzere aileme,

Sonsuz teşekkürler…

Dr. Bilge ÇINAR

İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

SİMGELER ve KISALTMALAR ..... **iv**

TABLO LİSTESİ ..... **vi**

ÖZET ..... **vii**

ABSTRACT ..... **ix**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Şizofreni ve Şizofreni Sprektrum Bozuklukları 3

2.2. Şizofreni Sprektrum Bozuklukları ve Kronobiyoloji 9

2.3. Şizofreni Sprektrum Bozuklukları ve Frontal Lop İşlevleri 14

2.4. Şizofreni Sprektrum Bozuklukları ve Sosyal İşlevsellik Kişiler Arası Ilişkiler 19

3. GEREÇ VE YÖNTEM **25**

3.1. Örneklem ve Uygulama 25

3.1.1.Çalışma Evreni Ve Örneklem 25

3.1.2.Araştırmadan Dışlama Kriterleri 26

3.1.3.Uygulanan İşlem 26

3.2. Çalişmada Kullanılan Gereçler 27

3.2.1.Sosyodemografik Ve Klinik Veri Formu 27

3.2.2.Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) 27

3.2.3.Calgary Depresyon Ölçeği (CDÖ) 28

3.2.4.Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği (BSPÖ) 28

3.2.5.İnsan Sirkadiyen Ritminde Sabahçıl Akşamcıl Tipleri Belirlemede Kendi Kendini Değerlendirme Anket Formu (SAÖ) 28

3.2.6.Frontal Değerlendirme Bataryası (FDB) 29

3.2.7.Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKI) 29
3.2.8.Psikolojik İyi Oluş Ölçeği (PİOÖ) 30
3.2.9.Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu (BDÖ-KF) 31
3.2.10. Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi (BRDG) 31
3.3. İstatistiksel Analiz 32
4. BULGULAR 33
5. TARTIŞMA 45
5.1. Dahil Edilen Grupların Sosyodemografik ve Hastalık Öyküsü ile İlgili Verilerinin Değerlendirilmesi 45
5.2. Kronotip ve Depresif Semptomların İncelenmesi 47
5.3. Kronotip ve Psikolojik İyi Oluş Durumunun İncelenmesi 48
5.4. Kronotip ve Bireysel/Sosyal İşlevselliğin İncelenmesi 48
5.5. Kronotip ve Biyolojik Ritim Uyku Kalitesi, Dürtüsellik, Frontal İşlevler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 49
5.6. Uyku Kalitesi ve Klinik Görünümle İlişkisi 51
5.7. Sosyal İşlevselliği Etkileyen Etkenlerin İncelenmesi 53
6. ALIŞMANIN KISITLILIKLARI VE ÜSTÜNLÜKLERİ 55
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 56
8. KAYNAKLAR 58

SİMGELER VE KISALTMALAR

AP : Antipsikotik

BDNF : Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

BDT : Bilişsel Davranışçı Terapi

BDT-I : İnsomnia için Bilişsel Davanışçı Terapi

c-AMP : Siklik AMP

COMT : Katekol-O-Metil-Transferaz

DA : Dopamin

DSM-V : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı 5.baskı

DISC1 : Disrupted in Schizophrenia 1

EPS : Ekstrapiramidal semptomlar

GRM3 : Metabotropik Glutamat Reseptörü 3

ICD : International Statistical Clasification of Diseases and Related Health Problems

DLPC : Dorsolateral Prefontal Cortex

HPA : Hipotalamo-pituiter-adrenal aks

KYNA : Kinurenik Asit

SCN : Supra Kiazmatik Nukleus

PFC : Prefrontal Cortex

RGS4 : Regulator of G Protein Signaling 4

REM : Rapid Eye Movements

NREM : Non Rapid Eye Movements

NRG-1 : Neurogulin 1

SnAP25 : Sinoptozomal İlişkili Protein 25

SnArE : SnAP Reseptör Proteini

MAO-A : Monoamin oksidaz A

SCRD : Sirkadiyen Ritim Bozulması

MSS **:** Merkezi Sinir Sistemi

NE **:** Norepinefrin

NMDA **:** N-metil D-aspartat

PANSS **:** Pozitif ve Negatif Semptomlar Ölçeği

5HT2A **:** Serotonin-2A reseptörü

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Kronotipe göre hastalar arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması 34
Tablo 2: Kronotipe göre hastalar arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması 35
Tablo 3: Kronotipe göre hastalar arasında PANSS skor ortalamalarının karşılaştırılması 36
Tablo 4: Kronotipe göre hastalar arasında CDÖ ve BSPÖ skor ortalamalarının karşılaştırılması 37
Tablo 5: Kronotipe göre hastalar arasında FDB, PUKİ, PİOÖ, BIS-11-KF skor ortalamalarının karşılaştırılması 38
Tablo 6: Kronotipe göre hastalar arasında BRDG skor ortalamalarının karşılaştırılması 39
Tablo 7: Uyku kalitesine göre hastalar arasında pozitif negatif belirtiler genel psikotopatoloji, depresif belirtiler, kişilerarası ilişkiler, sosyal işlevsellik, frontal lob işlevleri, uyku kalitesi, psikolojik iyi oluş ve dürtüsellik özelliklerinin ortalamalarının karşılaştırılması 40
Tablo 8: Tüm hastalar arasında psikometrik ölçümler arasındaki ilişkiler 41
Tablo 9: BSPÖ alt ölçek skorları ve SAÖ, PUKİ, BIS-11-KF, PİOÖ, CDÖ skorları arasındaki ilişki 42
Tablo 10: BSPÖ-Kişisel ve Sosyal İlişkiler alt boyutu skorlarını açıklamada etkili olan faktörleri belirlemek amacıyla uygulanan Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları 43
Tablo 11: BSPÖ-Rahatsız Edici ve Saldırgan Davranışlar alt ölçek skorlarını açıklamada etkili olan faktörleri belirlemek amacıyla uygulanan Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları 44

ÖZET

REMİSYONDA ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KRONOBİYOLOJİNİN FRONTAL BÖLGE İŞLEVLERİ VE KİŞİLERARASI İLİŞKİLER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Bilge ÇINAR

AMAÇ: Çalışmamızda remisyonda şizofreni hastalarının kronobiyolojik özelliklerinin ve sirkadiyen ritim özelliklerinin incelenmesi; şizofreni hastalarında frontal lop işlevleri, depresif belirtiler, kişiler arası ilişkiler ve sosyal işlevsellik üzerine uyku kalitesi ve kronobiyolojinin etkisinin saptanması, böylece klinisyenler için kronobiyolojinin şizofreni hastalarının tedavisindeki etkilerinin öneminin vurgulanarak şizofreni hastalarının yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve tedavinin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'ne bağlı birimlerde ayaktan takip ve tedavi edilmekte olan, DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış ve komorbid psikiyatrik bozukluğu olmadığı doğrulanmış, dışlama ve dahil etme kriterlerini karşılayan, Andreasen remisyon kriterlerine göre remisyonda olan şizofreni tanılı 185 hasta alınmıştır. Hastalar Sabahçıl Akşamcıl Ölçeğine (SAÖ) göre sabahlılık, akşamlılık veya intermediate kronotiplerine göre gruplara ayrıldıktan sonra Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Calgary Depresyon Ölçeği (CDÖ), Bireysel Sosyal Performans Ölçeği (BSPÖ), Frontal Değerlendirme Bataryası (FDB), Pitssburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Psikolojik İyi Oluş Ölçeği (PİOÖ), Barrat Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu (BDÖ-KF), Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi (BRDG) uygulanmıştır.

BULGULAR: Sabahçıl Akşamcıl Ölçeğine (SAÖ) göre yapılan değerlendirmede hastaların 29'unun (%15,7) akşamlılık, 124'ünün (%67,0) ara ve 32'sinin (%17,3) sabahlılık tip olduğu bulundu. Akşamlılık tip olanların Calgary Depresyon Ölçeği (CDÖ), Pitssburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu (BDÖ-KF) Plansızlık, BDÖ-KF Dikkatsizlik ve BDÖ-KF Toplam, Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi (BRDG)-Uyku, BRDG-Etkinlikler, BRDG-Sosyal, BRDG-Yeme ve BRDG-Toplam ortalamaları, hem ara tip hem de sabahlılık tip olan hastaların ortalamalarından yüksekti. Akşamlılık tipi hastaların Psikolojik İyi Oluş Ölçeği (PİOÖ), Bireysel Sosyal Performans Ölçeği (BSPÖ)-Toplam puan ortalamaları hem ara tipte hem de sabahlılık tipte olanların ortalamalarından düşük bulundu. PUKİ'ye göre uyku kalitesi iyi olanların SAÖ ve BSPÖ-Sosyal Etkinlik (BSPÖ-SE) ortalamaları, uyku kalitesi kötü olanların ortalamalarından yüksek bulundu. Uyku kalitesi kötü olanların BDÖ-KF Toplam ve tüm alt ölçeklerinin, ek olarak BRDG Toplam ve alt ölçek skor ortalamalarının uyku kalitesi iyi olanların ortalamalarından düşük olduğu bulundu. SAÖ'e göre kronotipler karşılaştırıldığında gruplar arasında Frontal Değerlendirme Bataryası (FDB) skorları arasında farklılık saptanmadı. Çoklu Doğrusal Regresyon Analizine göre tüm şizofreni tanılı hastaların PİOÖ skorlarının %30'unun SAÖ, FDB, CDÖ, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) Toplam, BSPÖ Toplam ve BDÖ-KF Motor Dürtüsellik skorları tarafından

açıklandığı bulundu. Buna ek olarak regresyon modelinde sadece SAÖ ve CDÖ skorlarının etkili yordayıcılar olduğu değerlendirildi. Çoklu Doğrusal Regresyon Analizine göre BSPÖ-Kişisel ve Sosyal İlişkiler (BSPÖ-KSİ) skorlarının %25'inin SAÖ, BDÖ-KF Motor, PANSS-N, FDB, PUKİ, yaş, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, yatış sayısı ve CDÖ skorları tarafından açıklandığı, regresyon modelinde sadece PANSS-N, FDB ve CDÖ skorlarının etkili yordayıcılar olduğu değerlendirildi. Çoklu Doğrusal Regresyon Analizine göre BSPÖ-Rahatsız Edici Saldırgan Davranış (BSPÖ-RSD) skorlarının %15'inin SAÖ, BDÖ-KF Motor, PANSS Toplam, FDB, PUKİ, yaş, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, yatış sayısı ve CDÖ skorları tarafından açıklandığı, regresyon modelinde sadece BDÖ-KF Motor, FDB, yaş, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresinin etkili yordayıcılar olduğu değerlendirildi.

SONUÇ: Sabahlılık, ara tip ve akşamlılık tipi olarak üç grup karşılaştırıldığında; akşamlılık tipte olanların, uyku kalitelerinin daha kötü olduğu, dürtüsellik, plansızlık ve dikkatsizlik ve depresif semptom düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı. Akşamlılık tipte olanlarda öznel psikolojik iyi oluş hali, sosyal işlevsellik, özbakım, kişisel ve sosyal ilişkiler hem ara tipte hem de sabahlılık tipte yer alan hastalara göre daha kötü olduğu bulundu. Kronotiplerine göre üç grubun frontal lob işlevleri karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık saptanmadı. Uyku kalitesi iyi olan hastaların çoğunlukla sabahlılık kronotipte oldukları görüldü. Uyku kalitesi iyi olan hastaların dürtüsellik, plansızlık, dikkatsizlik, motor koordinasyon, sosyal etkinlik, sosyal işlevsellik düzeylerinin daha iyi olduğu ve sosyal işlevselliğin bir alanı olan rahatsız edici davranışları daha sık uyguladıkları bulundu. Ek olarak uyku kalitesi kötü olan hastalarda depresif semptom ve psikotik belirti düzeylerinin; biyolojik ritim, uyku ritmi, etkinlik ritmi, sosyal ritim, yeme ritmindeki bozulmaların daha şiddetli olduğu saptandı. Bu sonuçlara göre şizofreni hastalarında kronotip özellikleri ve biyolojik ritim düzensizlikleri, uyku bozuklukları gibi problemler hastaların depresif belirtilerinde, bilişsel işlevlerinde ve sosyal işlevselliklerinde bozulmayı arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Kronobiyoloji, Uyku, Frontal Lob İşlevleri, Kişiler Arası İlişkiler, Sosyal İşlevsellik

İletişim adresi: bilgecnr@hotmail.com

ABSTRACT

THE EFFECT OF CHRONOBIOLOGY ON FRONTAL REGIONAL FUNCTIONS AND INTERPERSONAL RELATIONSHIP IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS IN REMISION

Dr. Bilge ÇINAR

OBJECTIVE: In our study, investigation of morning and evening circadian rhythm features of schizophrenia patients in remission; It was aimed to improve the quality of life and improve the treatment of schizophrenia patients in schizophrenia patients by interpreting the effects of sleep loss, sleep quality and chronobiology in interpersonal relationships, frontal lobe functions, social functioning disability.

MATERIALS AND METHODS: Our study, Istanbul Bakırköy. Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Neurological Diseases Training and Research Hospital is being followed up and treated in the outpatient units, diagnosed as schizophrenia according to DSM-5 diagnostic criteria, confirmed to be comorbid psychiatric disorder, meeting exclusion and inclusion criteria, and in remission according to Andreason remission criteria. 200 patients with schizophrenia were recruited. Afterwards, it will be divided into groups according to the patients' biological rhythms or according to morning or evening or intermediate chronotypes.

RESULTS: In the evaluation made according to Morningness & Eveningness Scale (SAI), it was found that 29 (15.7%) of the patients were evening wear, 124 (67.0%) were intermediate, and 32 (17.3%) were morning dressing type. Calgary Depression İndex (CDI), Pitssburgh Sleep Quality Index (PSQI), Barratt Impulsivity Scale Short Form (BIS-11-SF) Planlessness, BIS-11-SF Inattention and BDI-11-SF Total, Biological Rhythm İnterview Assessment Neurophyschiathry (BRİAN)-Sleep, The averages of BRİAN-Activities, BRİAN-Social, BRİAN-Eating and BRİAN-Total were higher than the averages of those in both the intermediate type and the morning wear type. The mean scores of the Psychological Well-Being Scale (PWS) and Personal Social Performance Scale(PSPS)-Total scores of the night-time type patients were found to be lower than the mean scores of both the intermediate type and the morning-wear type patients. According to the PSQI, the SAI and PSPS-Social Activity averages of those with good sleep quality were found to be higher than the averages of those with poor sleep quality. The BIS-SF Total and all subscales of those with poor sleep quality, as well as the mean of BRİAN Total and subscale scores, were found to be lower than the averages of those with good sleep quality. In our study, when chronotypes were compared according to SAI, no difference was found between Frontal Assessment Battery (FAB) scores. According to Multiple Linear Regression Analysis, it was found that 30% of the PWS scores of all schizophrenia patients were explained by the SAI, FAB, CDI, Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total, PSPS Total, and BIS-SF Motor Impulsivity scores. In addition, only SAI and CDI scores were evaluated as effective predictors in the regression model. According to Multiple Linear Regression Analysis, 25% of PSPS-Personal Social Realitionship (PSPS-PSR) scores were explained by SAI, BIS-SF Motor, PANSS-N, FAB, PSQI, age, duration of illness,

age of disease onset, number of hospitalizations and CDS scores, in regression model only PANSS- N, FAB and CDI scores were considered to be effective predictors. According to Multiple Linear Regression Analysis, 15% of PSPS-Annoying Aggressive Behaviors (PSPS-AAB) scores are explained by SAI, BIS-SF Motor, PANSS Total, FAB, PSQI, age, duration of disease, age of disease onset, number of hospitalizations and CDI scores, in regression model only BIS-SF Motor, FAB, age, disease onset age and duration of disease were evaluated as effective predictors.

CONCLUSION: When three groups were compared as morningness, intermediate type and eveningness type; It was found that those with the eveningness type had worse sleep quality, higher levels of impulsivity, lack of planning and inattention, and depressive symptoms. It was found that subjective psychological well-being, social functioning, self-care, personal and social relations were worse in those with evening gowns compared to patients in both the intermediate type and the morning-gown type. When the frontal lobe functions of the three groups were compared according to their chronotypes, no difference was found between the groups. It was observed that patients with good sleep quality were mostly in the morning gown chronotype. It was found that patients with good sleep quality had better levels of impulsivity, lack of planning, inattention, motor coordination, social activity, and social functionality, and they performed disturbing behaviors more frequently, which is an area of social functionality. In addition, the levels of depressive symptoms and psychotic symptoms in patients with poor sleep quality; Biological rhythm, sleep rhythm, activity rhythm, social rhythm, and eating rhythm were found to be more severe. According to these results, problems such as chronotype characteristics and biological rhythm irregularities and sleep disorders in schizophrenia patients increase the deterioration in the depressive symptoms, cognitive functions and social functions of the patients.

Key Words: Schizophrenia, Chronobiology, Sleep, Frontal Lobe, İnterpersonal Relationships, Social Functioning

Contact Info: bilgecnr@hotmail.com

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni; dikkat, bellek, yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel belirtilerle giden; duygu, düşünce, algılama ve davranışı etkileyen; yıkıcı ve kronik seyirli, çoğunlukla erken erişkinlik döneminde başlayan nöropsikiyatrik bir hastalıktır (1).

Biyolojik saatlerimizin nasıl çalıştığını ve vücudumuzu nasıl düzenlediğini araştıran bilim dalına kronobiyoloji denir. Hepimizde var olan bu saatler zaman akışını sürekli denetler ve günlük hayatımızda birçok işimizi kolaylaştırmak için bizi yönlendirir. İnsanlarda sağlıklı ve hastalıklı dönemlere ait biyolojik ritimlerin gösterilmesi, hastaların tanılarının belirlenmesi ve tedavileri anlamında tıbbi gelişmelere katkıda bulunmuştur. Kronotip, her bireyi sabah veya akşam aktiviteleri tercihine göre tanımlar. Günlük tercih tipi özbildirim anketleri aracılığıyla değerlendirilir (2).

Şizofreni ve uyku bozukluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakıldığında ilk olarak 19. yüzyılın sonlarında Alman psikiyatrist Emil Kraepelin tarafından tanımlandığı görülmektedir (3). Uyku ve sirkadiyen ritim bozulması (SCRD) şizofreni hastalığının en yaygın özelliklerinden biridir (4). Hastalarda klinik tablonun remisyona girdiği dönemde bile, uyku saatlerindeki düzensizlik, uyku-uyanıklık düzeninde bozulma veya insomni şeklinde uyku bozukluğu devam edebilmektedir (5). Bugüne kadar şizofreninin fizyopatolojisini anlamaya yönelik yapılmış olan uyku çalışmalarında saptanmış en tutarlı polisomnografi bulguları, azalmış toplam uyku süresi uzamış uyku latansı (3,4,6-9) ve düşük uyku verimliliğidir (3,4,10,11).

Şizofrenide, birçoğu uyku düzenlemesinde de rol alan, bir dizi nörotransmitter sistemini etkileyen beyin devrelerinde bozulma görülür (12). Bununla birlikte, birçok tedavi paradigması, dopamin ve serotonin aracılı sinaptik sinyalin modülasyonuna odaklanır ve genellikle sınırlı bir başarı elde eder (13). Genom çapında yapılan çalışmalarda, şizofreninin gelişiminde çok sayıda genin rol oynayabileceğini öne sürülmüştür. Bu genlerin birçoğu uyku ve sirkadiyen düzenleme ile de bağlantılıdır (13-18).

Şizofreni hastalarında uyku ve bilişsel işlevler ilişkisini araştıran çalışmalara bakıldığında; sözel akıcılık, yaratıcılık ve planlama becerileri gibi frontal lob yürütücü işlevlerindeki performansta bozulma olduğu bildirilmektedir (19). Uyku yoksunluğu, dikkatin yanı sıra prefrontal korteks (PFC) tarafından koordine edilen daha yüksek bilişsel işlevleri de etkiler (20). PFC uyanıklık sırasında beynin en yoğun çalışan bölümlerinden biridir ve yavaş dalga uykusu sırasında dinlendirilip onarılır. Bu yüzden uyku yoksunluğunun verdiği zarara en açık bölgelerden biridir ve uyku bozukluğunda dikkat bozukluğuna ek olarak bilişsel eksiklikler ortaya çıkar. Azalmış uykunun yanı sıra, uzun uyku periyotları veya uyku miktarında azalma olmadan sadece uyku fazlarında bir kayma olmasıyla da bilişsel performansın bozulabileceği gösterilmiştir (21,22). Nöropsikolojik fonksiyonların, bozulmuş sirkadiyen ritmi olan şizofreni hastalarında normal sirkadiyen ritimi olan şizofreni hastalarına göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (19).

Sosyal işlevsellik, mesleki işlevsellik kişilerarası ilişkileri sürdürebilme ve kendi bakımını yapabilme biçiminde tanımlanmaktadır. Ruhsal bozukluklar hastaların kişisel bakım, günlük faaliyetler, aile içi ilişkiler ve toplumsal ilişki alanlarındaki işlevselliklerini çeşitli ölçülerde bozmaktadır (23). Şizofrenide sosyal işlevsellik; negatif belirtiler daha belirgin olmak üzere psikotik belirtilerden, duygudurum belirtilerinden, bilişsel işlevlerden, sosyal algı ve sosyal davranışlardan, cinsiyetten, eğitim, iş sahibi olma, medeni durum, sosyal destek gibi çeşitli çevresel etmenlerden etkilenmektedir (24). Kronik uyku bozukluğu da, şizofreni hastalarında sosyal işlev, ruh hali, biliş ve yaşam kalitesi üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir (25). Tüm ruhsal bozukluklarda olduğu gibi şizofrenide de hastanın sosyal işlevselliğinin arttırılması tedavide başlıca hedeflerden biridir (23).

Çalışmamızda remisyonda şizofreni hastalarının sabahlılık-akşamlılık sirkadyen ritim özelliklerinin incelenmesi; şizofreni hastalarında uyku kalitesi ve kronobiyolojinin frontal lob işlevleri, depresyon belirtileri, kişiler arası ilişkiler ve sosyal işlevsellikleri üzerine etkisinin saptanması, böylece klinisyenler için kronobiyolojinin şizofreni hastalarının tedavisindeki etkilerinin öneminin vurgulanarak şizofreni hastalarının yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve tedavinin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ VE ŞİZOFRENİ SPREKTRUM BOZUKLUKLARI

Şizofreni toplumun % 1'inde görülen, sanrı, varsanı, konuşma davranış bozuklukları gibi pozitif semptomlar; duygulanımda sığlaşma, işlevsellikte azalma, duygusal dışa vurumda azalma, sosyal içe çekilme, konuşma miktarında azalma ve düşünce içeriğinde fakirleşme gibi negatif semptomlar; dikkatte, bellekte, yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel belirtilerle giden; duygu, düşünce, algılama ve davranışı etkileyen; farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen nöropsikiyatrik bir hastalıktır (1).

Morel, 1856'da yayımladığı "Traite des maladies mentales" adlı kitabında "Démence precoce" terimini ilk kullanan hekim olmuştur. Günümüzde şizofreni olarak tanınan bozukluğun çerçevesinin çizilmesi daha çok 19. yüzyılın ikinci yarısında olmuştur (26,27) .

"Dementia Praecox" terimini ilk kullanan Fransız psikiyatrist Benedict Morel olmasına rağmen, hastalık olarak tanımlanması Kraepelin tarafından yapılmıştır. Kraepelin, paranoid, hebefreni ve katotonili hastaları değerlendirmiş, bunların kötü prognozla seyreden bir bozukluğun farklı görünümleri olduğunu öne sürerek hepsini "Dementia Praecox" başlığı altında toplamıştır (28). 1911 yılında ise Eugen Bleuler "Dementia Praecox" yerine yunanca akıl yarılması anlamına gelen 'şizofreni' terimini ilk kez kullanan kişi olmuştur.

Bleuer hastalığın dört birincil belirtisini (dört A) tanımlamıştır; çağrışımlarda bozulma, otistik davranış ve düşünce, anormal affekt ve ambivalans. Bleuer, bu dört belirti içinde, hastalığın merkezini; düşünce süreçleri ve düşünce, duygu ve davranış arasındaki bütünlüğün bozulmasını göstermiş ve Bleuer, şizofreninin temelinde disosiyatif bir sürecin olduğunu ve bu sürecin, şizofrenideki belirti görünümlerindeki geniş çeşitliliğin altında yattığını ileri sürmüştür (29).

Şizofreni yaygınlığı toplumlar arasında fark göstermektedir. Bununla birlikte yaşam boyu hastalanma riski ortalama %11.9 olarak saptanmıştır. Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ABD'de %1, Türkiye'de ise 1000 kişide 8.9 bulunmuştur (27, 30). Şizofreni hastalığının erkek-kadın görülme sıklığı oranı 1.4 bulunmuştur (31). Erkeklerde sıklıkla 25-35 yaşlarında ortaya çıkar, kadınlarda daha geç başlangıçlıdır, daha iyi gidişat gösterir ve 55-64 yaşlarında ikinci bir zirve görülür (32).

Ortaya çıkış nedeniyle ilgili pek çok araştırma yürütülmüş ve genetik, beyindeki işlevsel ve yapısal bozulmalar, doğum öncesi-sonrası veya sırasında yaşanan örselenmeler, viral enfeksiyonlar, madde kullanım bozukluğu, biyokimyasal etkenler, sosyoekonomik kültürel etmenler, nörogelişimsel etmenler ve nörodejenerasyon ile ilişkili olabileceği öne sürülmüş fakat; hala yürütülmekte olan çalışmalara rağmen etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (33).

Şizofreni etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen faktörlerden biri genetik faktörlerdir. Yapılan aile çalışmalarında hasta olan akraba sayısı ve akrabalık derecesi arttıkça hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir (34). Genetik çalışmalarda 1q, 2q, 5q, 6q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q ve 22q kromozomlarında şizofreni aday gen bölgelerinin bulunduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (35). Bu aday genler; alfa-7-nikotinik reseptör, Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1), Metabotropik glutamat reseptörü-3 (GRM3), dysbindin, Katekol-o-metil transferaz (COMT), Neureguin-1 (NRG1), Regulator of G-protein Signaling-4 (RGS4) ve G 72 dir (36,37).

Genetik olarak, şizofreni hastalarının %8-10'unda birinci derece akrabalarında şizofreni tanısı olduğu görülmüştür (38). Monozigot ikizlerde hastalık konkordansı %33-78 oranında değişirken, dizigot ikizlerde oran %8-28 arasında değişir. Anne babadan birisinde şizofreni varsa çocuklarda görülme oranı %12-14, hem anne hem babanın şizofren olduğu durumda ise çocuklarda şizofreni gelişme riski %40'dır (39). Tek ve çift yumurta ikizi çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde konkordansın %100 olmaması genetik olmayan faktörlerin de şizofreni patogenezinde önemli rolleri olduğunu ortaya koymaktadır (40).

Şizofreni hastalığının, gebelik ve doğum komplikasyonu öyküsü olanlarda, kış aylarında ya da ilkbahar başında doğanlarda, evli olmayanlarda, gebeliğin ikinci trimesterinde viral enfeksiyonlarla karşılaşanlarda, düşük sosyoekonomik grupta, göç öyküsü bulunanlarda, stresli yaşam olaylarına maruz kalanlarda daha sık olduğu gösterilmiştir (41).

Çeşitli psikoaktif maddeler ile şizofreni benzeri bulgular oluşturulabilmesi ve çeşitli nörotransmitter reseptörlerini hedef alan ilaçların şizofreni bulgularını iyileştirebildiğinin görülmesi nörotransmitter ile ilgili teorilerin geliştirilmesine öncü olmuştur (38). Şizofreni fizyopatolojisinde en çok rol oynadığı düşünülen nörotransmitter dopamindir. Özellikle D2 reseptörünü bloke eden antipsikotik ajanların şizofreni tedavisinde etkili olması, dopaminerjik aktiviteyi arttıran amfetamin, kokain, L-Dopa ve metilfenidat gibi ilaçların şizofreniye benzer psikotik belirtilere yol açması ve post mortem çalışmalarda striatumda D1 ve D2 reseptörlerin yoğunluğunda artış olması dopamin varsayımının temelini oluşturmaktadır (42,43). Dopamin varsayımına göre; mezensefalondan limbik sisteme uzanan dopaminerjik yolaklardaki aktivite artışı pozitif psikotik belirtilere, mezensefalondan prefrontal kortekse uzanan dopaminerjik yolaklardaki aktivite eksikliği ise negatif belirtiler ve bilişsel bozukluğa neden olmaktadır (44). Serotoninin dopaminerjik sistem üzerinde inhibitör rolü olması ve serotonerjik halusinojenlerin algı bozuklukları, varsanılar, dikkatte azalma, duygudurum labilitesi ve formal düşünce bozukluğuna yol açması, serotoninin şizofreni patofizyolojisindeki rolüne dikkat çekmektedir (45). Güncel teoriler, şizofrenide hem negatif hem de pozitif belirtilerin oluşumunda serotonin fazlalığının rolü olduğunu söylemektedir. GABA'nın dopamin aktivitesi üzerinde düzenleyici etkisi vardır ve ihibitör GABA'erjik nöron kaybı dopaminerjik nöronlarda hiperaktiviteye yol açmaktadır (26). Merkezi sinir sisteminin ana uyarıcı nörotransmitteri glutamattır. Şizofrenide glutamaterjik aktivite azalması vardır. Glutamatın N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörünü bloke ederek etki gösteren fensiklidin ve ketamin benzeri ilaçların şizofreni benzeri semptomlar ortaya çıkarması şizofreni etiyolojisinde glutamaterjik sistemin etkili olabileceğini göstermiştir (46). Ayrıca NMDA reseptörlerinin; nöronların göçü, farklılaşması, plastisite, sinaptik çıkıntıların oluşması gibi süreçlerde rollerinin olması, şizofrenide

bulunan yapısal ve işlevsel bozukluğun fizyopatolojisinde glutamatın önemli rol oynadığına işaret etmektedir (47).

Nörogelişimsel teoriye göre genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile hücre çoğalması, farklılaşması, hücre göçü, sinaptik budanma ve programlı hücre ölümü gibi beyin maturasyonu aşamalarında aksaklıklar gelişip, yapısal anormallikler ortaya çıkabilmektedir (32). Beynin nörogelişimsel sürecindeki defektlerin, belli bir latent dönem sonrasında, ergenlik veya genç erişkinlikte anormal nöronal budanmaya bağlı olarak psikozu ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir (48).

Yapılan yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında en sık görülen nöroanatomik bulgu lateral ve üçüncü ventriküllerde genişleme, beyin hacminde ve kortikal gri maddede genel bir azalma olmuştur. Bu değişikliklerin ilk psikoz atağından itibaren saptanabildiği görülmüştür (49).

Farklı etiyolojik mekanizmalara ilişkin kanıtlar ortaya atılmıştır ve şizofreni heterojen, çeşitli klinik görünümler sergileyen bir hastalıktır. Şizofrenide algı bozukluğu (varsanı), düşünce bozukluğu (sanrı), dezorganize belirtiler (düşünce ve davranışlarda) olarak tanımlanan pozitif belirtiler; duygusal tepkilerde azalma veya küntlük, düşünce içeriğinde fakirleşme (alogia), istemli eylem ve istenç azlığı (avolition) ve zevk almama (anhedonia) olarak tanımlanan negatif belirtiler dışında, bilişsel işlevlerde ve işlevsellikte azalma, homisidal agresif davranışlar ve affektif bulgular görülebilmektedir (41,50).

Klinik pratikte tanıda en sık DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ve ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) sınıflama sistemleri kullanılmaktadır. DSM – 5'e göre tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1. Sanrılar.

2. Varsanılar.

3. Darmadağın konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma).

4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı.

5. Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama (avolüsyon).

B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başanyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikiuçlu (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğin (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.

Şizofreni akut alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreden kronik yıkıcı bir hastalıktır. Hastaların prodromal dönem denilen hastalık öncesi dönemde, şizoid ya da şizotipal kişilik özellikleri gösterebildikleri; bu dönemde içe çekilme, ilgi ve istekte azalma, bilişsel değişiklikler ve işlevsellikte azalma gibi belirti ve bulguların görülebildiği belirtilmiştir (41). Geçirilen her akut alevlenme dönem sırasında hastanın bilişselliğinde ve işlevselliğinde artan yıkım görülebilmekte, hastalığın kronikleşme olasılığı artmaktadır. İlk 5 yıldaki hastalık seyri hastalığın genel gidişini yordayabilmektedir (41,51). Yapılan çalışmalarda şizofrenide ilk hastaneye yatıştan sonraki 5-10 yıllık dönemde yaklaşık %10-20'sinde iyiye gidiş gösterilmiştir. Hastaların %50'sinden fazlasında belirtilerde artış, tekrarlayan yatışlar, duygulanım atakları, özkıyım girişimleri ve kötüye gidiş gösterilmiştir. Hastaların %10-20'si hafif belirtilerle, %40-60'ı ise yaşamı önemli derecede etkileyen bozukluklarla seyretmektedir (41).

Zekâ düzeyinin normal olması, orta ve yüksek sosyoekonomik düzey, kadın cinsiyet, evli olma, prenatal komplikasyonların bulunmaması, ailede şizofreni öyküsü bulunmaması, yirmili yaşlar ve sonrasında başlaması, akut biçimde başlaması, bir stresle bağlantılı olarak ortaya çıkması, hastalık başlangıcında konfüzyon ve atipik belirtilerin varlığı, düşünce dağınıklığı, negatif ve bilişsel belirtilerin olmaması, depresif belirtilerin varlığı, yapısal beyin anomalisi bulunmaması, hastanın tedavi uyumunun olumlu olması, tedaviye erken başlanması, ailede sağlıklı duygu dışavurumunun varlığı iyi prognoz göstergelerindendir (50).

Şizofreni tedavisinde en önemli hedefler akut dönem belirtilerin yatıştırılması, yeni oluşacak atakların önlenmesi, toplumsal uyumun en iyi düzeyde sağlanması ve işlevselliğin arttırılmasıdır. Şizofreni tedavisinde birincil yöntem farmakoterapidir ve antipsikotikler şizofreni tedavisinin temelini oluşturmaktadır (50). Şizofreni hastalarında psikososyal tedavilerin ilaç tedavisi ile birlikte tamamlayıcı olarak kullanılması yaşam kalitesini ve işlevselliği olumlu olarak etkilemektedir.

2.2. ŞİZOFRENİ SPREKTRUM BOZUKLUKLARI VE KRONOBİYOLOJİ

Organizmaların biyolojik aktiviteleri belirli bir ritim içinde meydana gelir. İnsanların uyku, beslenme, üreme ve mens periyodları, hayvanların göç, uyku düzeni, bitkilerin fotosentez ışığa yönelim dönemleri biyolojik ritimlere örnek olarak verilebilir. Biyolojik ritimler canlıların yaşamsal faaliyetlerini optimum düzende sağlamasına yardımcı olurlar. Örneğin daha biz uyanmadan önce plazma epinefrin düzeyi ve vücut sıcaklığı yükselerek yeni güne hazırlanmamıza, akşam döneminde de azalarak uykuya dalmamıza yardımcı olur (52).

Döngü sürelerine göre çok sayıda biyolojik ritim olmakla birlikte başlıca 4 ana biyolojik ritimden söz edilebilir. Sirkadyen ritim, yaklaşık 24 saatlik ritmi ifade eder. Diurnal ritim, bir gün içerisinde (gündüz-gece, sabah-akşam) farklılaşan olayları tanımlamak için kullanılır. Ultradiyen ritim, 24 saat içinde birden fazla döngüsü olan ritmleri ifade eder. 90 dakikalık döngülerde yer alan REM uykusu veya 3 saatlik döngüde yer alan büyüme hormonu salınımı, dakikalık ritim döngüleri olan kalp hızı, solunum sayısı ultradiyen ritime örnek verilebilir. İnfradiyen ritim, bir günden fazla örneğin haftalar ya da aylar süren ritimlerdir. Menstruasyon döngüsü, memelilerin doğum olayları, mevsimsel afektif bozukluk bu ritme örnektir. İnsanlardaki uyku-uyanıklık döngüsü, vücut sıcaklığı, kan basıncı, duygulanım, bazı bilişsel işlevler, pineal bezden melatonin salgılanması ve plazma kortizol düzeylerindeki değişimler de sirkadyen ritmi olan olaylara örnektir (53).

Biyolojik ritimler arasında en çok incelenen sirkadiyen ritimdir. İnsanın en belirgin sirkadiyen ritmi uyku-uyanıklık ritmidir. Vücut ısısı, uyku-uyanıklık döngüsü, motor aktiviteler ve nöroendokrin fonksiyonları içeren kronolojik ritimlerin şefi, hipotalamusun suprakiazmatik nükleusudur (SCN). SCN pek çok ritim verici tarafından uyarılmaktadır. Başlıca ritim verici ışık olmakla birlikte, sosyal ritim düzenleyiciler olarak da isimlendirilen yemek, egzersiz, yatış-kalkış zamanları ve sosyal ilişkilerin planlandığı saatler sirkadyen ritmin düzenlenmesinde etkili olan diğer uyaranlardır (53). SCN saati, koordineli sirkadiyen çıktılar oluşturmak için birbirleriyle senkronize olan birçok tek hücreli sirkadiyen osilatörden oluşur (54). Çevresel sirkadiyen saatler, birçok doku ve organda bulunur (54,55). Hepatositler, adipositler, ve diğer hücrelerdeki saat genlerinin kendi özerk ritimleri vardır; bunun

yanında, SCN'nin dahil olduğu döngüsel süreçler ile de senkronize edilerek vücudun fizyolojik fonksiyonlarının ve davranışlarının bütüncül bir organizasyonunu sağlarlar (56,57). Sirkadiyen saatlerin çevresel döngülere uygun şekilde hizalanması, organizmaların yerel zorlukları önceden tahmin etmesi ve bunlara hazırlanabilmesi için gereklidir ve birçok türün uygunluğunu ve uzun ömürlülüğünü doğrudan etkiler (58).

Kronobiyoloji, bu ritimleri moleküler ve biyokimyasal alandan klinik görünümlerine kadar pek çok yönden inceleyen bilim dalıdır. İnsanlar uyku-uyanıklık döngüsü başta olmak üzere günlük yaşamdaki biyolojik, psikolojik ve davranışsal farklılıklarına göre, sirkadiyen ritim fazı erken olan sabahlılık tip ve sirkadiyen ritim fazı daha geç olan akşamlılık tip olmak üzere iki farklı kronotipe ayrılırlar (59). İnsanlarda sağlıklı ve hastalıklı dönemlere ait biyolojik ritimlerin gösterilmesi, hastaların tanılarının belirlenmesi ve tedavileri anlamında tıbbi gelişmelere katkıda bulunmuştur. Kronotiplerine göre insanlar; sabahlılık, sabahlılığa yakın, ara tip, akşamlılığa yakın ve akşamlılık tip şeklinde de sınıflandırılılabilirler. Sabahlılık tip, aktiviteleri için daha çok sabah saatlerini tercihler edenleri ifade eder. Sabahlılık tipler, akşam erken yatıp sabah erken kalktıklarını, sabah saatlerinde kendilerini daha iyi hissettiklerini ve performanslarının da akşam saatlerine göre daha iyi olduğunu belirtirler. Akşamlılık tip ise aktiviteleri için daha çok akşam ve gece saatlerini tercih eden kişilerdir. Akşamlılık tip olanların özellikle hafta sonlarında daha belirgin olmak üzere gece geç saatte yattıkları, sabah güçlükle uyanabildikleri, kendilerini öğleden sonra daha iyi hissettikleri ve performanslarının da öğleden sonra daha iyi olduğu belirtilmektedir. Günlük tercih tipi özbildirim anketleri aracılığıyla değerlendirilir. Bu anketlerle yapılan ölçümlerin, melatonin ve çekirdek vücut sıcaklığı gibi fizyolojik belirteçler kullanılarak değerlendirilen sirkadiyen faz ile büyük korelasyon gösterdiği görülmüştür (2). Orijinal Horne ve Östberg puanlama kriterlerine göre, epidemiyolojik çalışmalar, nüfusun% 50-60'ının sabah tipi,% 2-6'sının akşam tipi, geri kalanların bu iki uç arasında yer alan ara tip olduğunu göstermektedir (60).

Bu sirkadiyen tipoloji, bireylerin uyku programlarını ve stabilitesini, uyku süresini, uyku ihtiyaçlarını, uyku kalitesini, sabah uykusunu veya vardiyalı işe

adaptasyonu açıklamaya izin verir. Kronotipin yaşa bağlı değişikliklerle değiştiği bilinmektedir. Prepubertal çocuklarda (4-11 yaş) biyolojik saat genellikle sabah tipidir (61). Akşam tipi ergenlik döneminde 12-14 yaşlarında artar (62), ileri yaş genellikle sabah tipi ile ilişkilidir (63). Yaş, çevresel, genetik faktörler ve uyku / uyanıklık programı kronotip için önemli faktörler olarak görünmekle birlikte, ruhsal bozukluklar da kronotip tercihlerini modüle ediyor gibi görünmektedir.

Her iki tip arasında yaklaşık 2 saatlik bir faz farkı mevcuttur. Bu faz farkı vücut sıcaklığı, kortizol ve melatonin gibi hormonların salınım dönemlerinde de yaklaşık 2 saattir (64-66). Yani akşamlılık tipi biyolojik olarak güne yaklaşık 2 saat geç başlayıp geç sonlandırmaktadırlar. Bu durum aksamlılık tiplerinin iç ve dış ritim belirleyicileri arasında uyumsuzluğa ve bozulmuş sirkadiyen ritim-homeostatik sürece sahip olmalarına neden olur (67). Akşamlılık tipi olanlar biyolojik ritimleri ile uyumlu olmayan bu duruma alışmakta zorlanmakta ve çeşitli psikiyatrik sorunlar yaşamaktadırlar. Örneğin akşamlılık tip olanlarda, sabahlılıklara kıyasla, daha fazla dikkat problemi, duygusal problem (68), alkol-madde bağımlılığı (69), depresif bulgu ve daha düşük akademik başarı (70) düzeyi çalışmalarda gösterilmiştir. Akşamlılık tipi olmak sağlıklı bireylerde depresyon gelişimi için bir risk faktörü olarak değerlendirilirken, akşamlılık tipi depresif hastaların sabahlılık tipi olanlara göre depresyon skorlarının daha yüksek olduğu, daha fazla intihar düşüncesi ile daha düşük uyku kalitesine sahip olduğu tespit edilmiştir (71). Sabahlılık tipi olmanın ise depresyona karşı koruyucu bir faktör olduğu, depresif dönemin bu kişilerde akşamlılık tipinden daha hafif düzeyde geçtiği düşünülmektedir. Akşamlılık ile depresyon ilişkisinde nörotisizm, dürtüsellik, stresli yaşam biçimi, uyku bozuklukları (düzensiz uyku-uyanıklık döngüsü, azalmış uyku etkinliği ve azalmış yavaş dalga uykusu) gibi özelliklerin rolü olduğu düşünülse de altta yatan kronobiyolojik sebebin bu bireylerde depresyonla ilişkili sirkadyen ritim düzensizlikleri olduğu kabul edilmektedir (53). Literatürde, sabah tipi dürtü kontrol bozukluklarına karşı koruyucu bir faktör, akşam tipi ise spesifik olmayan fiziksel ve ruhsal sağlık için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (72). 18-20 yaşlarındaki genç kadınları kapsayan bir Japon çalışmasında, akşam tipinin beslenme dengesizlikleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (73). Başka bir çalışmada, anoreksiya / bulimialı kadınların yaklaşık %50'sinde uyku bozukluğu olduğu; uykuya dalmakta güçlüğün en sık bildirilen

şikayet olduğu görülmüştür (74). Birçok yayın, depresyon ve akşamçıllık arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır: 20-59 yaşlarındaki 1170 yetişkinle ilgili bir Japon çalışması, akşam tipinin gecikmiş uyku başlangıcı, daha kısa uyku süresi, uyku kalitesinde bozulma, artan gündüz uykusu ve depresyon insidansı artması ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Akşam tipi sağlıklı deneklerin sabah tipi deneklerden daha şiddetli depresif belirtileri vardır (71,74). Sabah tipi olmak şiddetli depresif atak vakalarında iyi prognoza işarettir(19). Bununla birlikte, depresyon ve akşamçıllık arasındaki bağlantı 20 yaşından önce ve 50 yaşından sonra daha belirgindir, bu da yaşa göre bir modülasyon olduğunu gösterir (74,75).

Şizofreni ve uyku bozukluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakıldığında ise ilk olarak 19. yüzyılın sonlarında Alman psikiyatrist Emil Kraepelin tarafından tanımlandığı görülmektedir (76). Günümüzde uyku ve sirkadiyen ritim bozulması (SCRD) şizofreni hastalarının %30-80'inde bildirilmektedir ve hastalığın en yaygın özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir (4). Hastalarda klinik tablonun remisyona girdiği dönemde bile, uyku saatlerindeki düzensizlik, uyku-uyanıklık düzeninde bozulma veya insomni şeklinde uyku bozukluğu devam edebilmektedir (5). Bugüne kadar şizofreninin fizyopatolojisini anlamaya yönelik uyku çalışmalarında özgün bir uyku yapısı tanımlanamamıştır. En tutarlı polisomnografi bulguları, azalmış toplam uyku süresi uzamış uyku latensi (4,6-9,76) ve düşük uyku verimliliği (10) gibi uykuya dalma ve uykuyu sürdürmeyle ilgili değişimlerdir (4,9,11,76).

Uyku değişiklikleri ayrıca semptomların şiddeti ve buna bağlı fonksiyonel bozukluklarla da ilgilidir. Şizofreninin pozitif semptomlarının kısa REM latansı, artmış REM yoğunluğu, azalmış uyku etkinliği (uykuda kalma süresinin yataktaki süreye bölünmesi) ve artmış uyku latansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (7,11,77-82). Şizofreni hastalığının bilişsel bozukluk, iş ve ilişkilerde bozulma gibi negatif belirtileri yavaş dalga uyku açıkları (82-86) ve kısa REM latansı (78,87,88) ile ilişkilendirilmiştir. Bir çalışma, yavaş dalga uyku eksikliğini, şizofrenide beyin dokusu kaybını düşündüren sık görülen yapısal bir MRI bulgusu olan genişlemiş serebral ventriküler boyuta bağlamaktadır (83). Ayrıca 10 şizofreni hastası ve 10 kontrol üzerinde yapılan bir çalışmada, REM uykusunda elektroensefalogramın

karmaşıklığının doğrusal olmayan bir ölçümü ile Wisconsin Kart Sıralama Testi puanı arasında anlamlı bir korelasyon bildirilmiştir (89).

Şizofrenide uyku ve sirkadiyen ritim bozulması (SCRD), antipsikotik ilaçların, özellikle tipik antipsikotiklerin, yüksek dozlarda alındığında ciddi sedasyon yapıcı etkiye sahip oldukları göz önüne alındığında, antipsikotik ilaçların bir yan etkisi olarak düşünülebilir (90). Bununla birlikte, SCRD'nin hem ilaç kullanmayan (12) hem de ilaç kullanan hastalarda (91) etkilenmiş olduğunun ortaya konması ile bunu sadece ilaca bağlamak olası görünmemektedir. Şizofreni hastalarında uyku bozukluğunun ortaya çıkması, herhangi bir ilaç reçete edilmesinin öncesinde de gözlenir (12). Son veriler, antipsikotik ilaç tedavisinin şizofrenide uyku kalitesini artırabileceğini düşündürmektedir (91). Daha spesifik olarak, tipik antipsikotiklerle tedavi edilen şizofreni hastaları uyku verimliliklerinde ve toplam uyku sürelerinde artış gösterir (4).

Şizofreni hastalarında uykusuzluk tedavisi, psikiyatrik semptomlarda eşzamanlı bir iyileşme sağlar ve bu da ortak mekanizmaların dahil olduğu hipotezine destek verir. Ayrıca, şizofreni hastalarında SCRD ile ilişkili bilişsel performans bozukluğu gibi birçok semptom sıklıkla görülür (23,92). Uyku, birçok beyin bölgesi ile nörotransmitterler arasındaki karmaşık etkileşimin bir ürünüdür. Nörotransmitter sistemindeki bir değişiklik, uykuda çeşitli seviyelerde bozulmaya neden olabilir. Şizofrenide, birçoğu uyku düzenlemesinde de rol alan, bir dizi nörotransmitter sistemini etkileyen beyin devrelerinde bozulma görülür (12). Bununla birlikte, birçok tedavi paradigması, dopamin ve serotonin aracılı sinaptik sinyalin modülasyonuna odaklanır ve genellikle sınırlı bir başarı elde eder (13). Genom çapında yapılan çalışmalarda, şizofreninin gelişiminde çok sayıda genin rol oynayabileceğini öne sürülmüştür. Bu genlerin birçoğu uyku ve sirkadiyen düzenleme ile bağlantılıdır. Örneğin, şizofreni'de DISC1 bozulma varyantları, anhedoni ve hayvan modellerinde uykunun homeostatik düzenlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (13). Siklik AMP (cAMP)-specific 3′,5′-cyclic phosphodiesterase 4D (PDE4D) geninde polimorfizm, bir çalışmada uykusuzluk, başka bir çalışmada şizofreni ile ilişkilendirilmiştir (14,15). Ayrıca, insan CLOCK geninin T3111C tek nükleotid polimorfizmi, dopamin düzenlemesindeki anormalliklere ve şizofreniyle ilişkilendirilmiştir (16,17).

Sinaptozomal ilişkili protein 25 (SnAP25), presinaptik sinir terminallerinden normal sinaptik vezikül salımı için gerekli olan ve sirkadiyen sisteme ışık sinyalinde önemli bir rol oynadığı gösterilen nörona özgü bir SnAP reseptör proteinidir (SnArE) (93). Bunun yanında, şizofreni hastalarının hipokampüsünde SnAP25 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (18). Bu bağlamda bakıldığında, SCRD'nin şizofrenide yaygın olması ya da SCRD'nin nöral, nöroendokrin ve bilişsel fonksiyonun birçok yönü arasında değişen yaygın etkilere sahip olması şaşırtıcı değildir (92). Nöropsikolojik fonksiyonların, bozulmuş sirkadiyen ritmi olan şizofreni hastalarında, normal sirkadiyen ritimi olan şizofreni hastalarına göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (19).

Klinik bir ortamda, şizofreni hastalarında uyku ve sirkadiyen ritim bozuklukları nadiren değerlendirilir veya doğrudan tedavi için hedeflenir (94). Luthringer ve ark., antipsikotik tedavi olan paliperidon ER'nin şizofreni hastalarında uyku parametreleri üzerindeki etkilerini ilk keşfedenler arasındadır. Hastaların paliperidon ER tedavisinden sonra uyku mimarisinde düzelme ve devamlılık gösterdiklerini bulmuşlardır (95). Yapılan yakın tarihli bir çalışma, şizofreni hastaları için bir ek tedavi olarak bir MT1 / MT2 melatonin reseptör agonisti olan uyku teşvik edici ilaç ramelteon'u araştırmış ve tek başına antipsikotik (haloperidol ve risperidon) alan hastalarla karşılaştırıldığında, ilave ramelteonun uykunun yanı sıra pozitif ve negatif semptomların şiddetini önemli ölçüde iyileştirdiği görülmüştür (96). BDT-I(İnsomnia için bilişsel davranışçı terapi), uykusuzluk yaşayan şizofreni hastaları için etkili bir uyku teşvik edici terapidir. Bir psikiyatri servisine başvuran erkek hastalarda, ışık/karanlık maruziyeti kontrol etme ve uyku monitarizasyonu kombinasyonu ile BDT-I, tek başına standart bakıma kıyasla uykusuzluk semptomlarında daha büyük iyileşme ve daha erken taburculuk sağladığı görülmüştür (94).

2.3. ŞİZOFRENİ SPREKTRUM BOZUKLUKLARI VE FRONTAL LOB İŞLEVLERİ

Şizofreniye şu anki klinik yaklaşımı büyük ölçüde etkileyen Alman nöropsikiyatrist Emil Kraepelin, "demans praecox" olarak adlandırdığı bu hastalığı beynin frontal loblarının hasarına bağlamıştır (97). Kraepelin, demans praecox'taki

temel sürecin halüsinasyonların veya sanrıların deneyimi değil, iradenin zayıflaması olduğuna inanıyordu. Bu süreci ve bozulmuş karar, plan yapamama, duygusal düzleşme gibi hastalığın klinik özelliklerini frontal lob hastalığının göstergesi olarak gördü. Bleuler de, bilişsel süreçlerdeki bozuklukların hastalıktaki temel sorun olduğunu düşünmüş, kişinin ruhsal bütünlüğündeki yarılmaya dikkat çekerek "schizofrenia" yani zihin bölünmesi/yarılması adını önermiştir. Bleuler temel belirtilerin hastalık boyunca devam ettiğini oysaki aksesuar özellik olarak gördüğü belirtiler olan varsanılar, sanrılar, davranış ve konuşma anormalliklerinin hastalığın alevlendiği dönemlerde belirgin hale geldiğini belirtmiştir (39). Bleuler ve Kraepelin, frontal korteksin ikinci ve üçüncü katmanlarındaki nöron kaybının şizofrenik beynin özelliği olduğunu iddia ettiler (97,98).

Frontal lob işlev bozukluğuyla karakterize olan hastalıkların en önemlileri alzheimer, parkinson ve şizofrenidir. Şizofrenide bilişsel işlevleri araştıran çalışmalarda; planlama, sıralama, problem çözme, öğrenme, soyutlama, neden-sonuç ilişkileri kurma gibi yürütücü işlevler, dikkat, dikkati sürdürme, motor yetiler, bellek ve sözel akıcılık gibi pek çok bilişsel alanda yaygın bir bozulma olduğu saptanmıştır (98). Şizofrenideki negatif belirtiler; frontal lob hastalıklarındaki motivasyon bozukluğu, yüzeyel affekt, düşünce içeriğinde sığlık ve diğer özellikler ile benzerlik gösterir (99). Şizofrenideki bilişsel bozukluk modeli de genel olarak frontal lob ile ilişkilidir. Frontal lobun üç segmenti vardır. Motor korteks; rolandik fissürün önünde yer alan kortikal yapıdır. Premotor korteks; motor bölümün önünde bulunan, motor bir assosiyasyon korteksi gibi çalışan daha geniş bir alandır. Prefrontal korkteks; premotor korteksin önünde bulunan en büyük frontal korteks alanıdır, anterolateral korteks, mediofrontal korteksin tümü ve orbitofrontal korteksin iç kısmından oluşur. Frontal lobun motor ve premotor korkteksi sensorimotor ayırımı ile, prefrontal korteks ise yürütücü işlevler ile ilişkilendirilmiştir. Prefrontal korteks, doğrudan ve dolaylı olarak karşı taraf kortikal bölgelerle ve kallosal bağlantılarla aynı taraf hemisferle bağlantılıdır. Prefrontal korteks, güçlü sensorimotor, limbik ve retiküler inputlar alan tek kortikal alandır (80). Prefrontal lobun dört önemli bölgesinden mediofrontal korteks; duygulanımda, zihinsel ve motor aktivitelerin harekete geçirilmesinde rol oynar. Orbitofrontal korteksin; bireyin dürtüselliği, davranış inhibisyonu üzerinde rolu vardır. Orbitofrontal korteks kişinin eylemlerinin sonuçları

hakkındaki mevcut bilgiler temelinde davranışı yönlendirmede başlıca rol oynar. Dolayısıyla frontal lob hasarı olan kişilerde dürtüsellik sık gözlenir. Dürtüsellik uygunsuz veya riskli, olgunlaşmamış, iyi planlanmamış ve çoğunlukla olumsuz sonuçlanan çeşitli davranışları kapsar. Dürtüsellik sabırsızlık, dikkatsizlik, risk alma, heyecan arama, zevk arama, zarar görme ihtimalini planlayamama ve dışa dönüklük gibi özellikler ile kendini gösterir (100). Dorsalateral prefrontal korteks (DLPF) planlama, organize etme ve yeni bilgileri işleme koyma gibi görevleri vardır. Ventrolateral prefrontal korteksin orta bölümü bellekle ilgili bilişsel süreçlerde en önemli bölge olup uyaranın seçilmesi, karşılaştırılması ve karar verilmesi süreci ile kısa ve uzun süreli bellekte tutulması, bilginin olaysal belleğe aktarılması gibi görevlerden sorumludur (101). Frontal bölge işlevsel olarak duyu kortekslerinden aldığı dış dünyaya ilişkin bilgilerle, limbik sistem ve hipotalamustan aldığı bireyin duygusal durumuna ilişkin içten gelen bilgileri bir araya getirir. Böylece birey, yaşadığı çevre üzerinde etkisini ve iradesini ortaya koyabilme potansiyeline sahip olur (102). Çalışma belleği DLPF ile ilişkilidir, dakikalarla ifade edilen kısa süreli bir bellektir. Çalışma belleği, dil, öğrenme, muhakeme yetisi gibi karmaşık bilişsel işlevler için gereken bilginin geçici olarak depolanmasının ve yönlendirilmesinin sağlamaktadır (103,104). Çalışmalarda prefrontal kortikal lezyonu olan bireylerin yargılama, karar verme ve planlama becerilerinde azalma olduğu saptanmıştır (88). Çalışma belleği bozukluğu gibi yürütücü işlevlerdeki bozukluklar şizofreninin temel bozukluklarından kabul edilmektedir (105).

Bilişsel bozukluk, şizofreni belirtilerinden bağımsız, birincil ve yaygın bir defisittir ve belirtiler düzeldiğinde de sürer (106). Şizofreni erken erişkinlikte başlayıp birçok vakada ilerleyici işlevsel ve entelektüel yıkıma yol açtığı belirtilmiştir. Remisyonda sayılan ve psikotik belirtilerin en az düzeyde olduğu şizofreni hastalarında sanrı ve varsanıların prevalansı %20-40 arasında değişirken, bilişsel bozuklukların %85 oranında olması bilişsel bozukluğun şizofrenideki yaygınlığını ve en önemli belirti kümesi olduğunu gösterir (107,108). Şizofreni hastalarının nöropsikolojik testlerdeki performansları üzerine yapılmış 94 çalışma ile yapılan bir derlemede şizofreni hastalarının sonuçları, organik beyin hastalığı olan hastalarla karşılaştırılmış ve her iki grubun ayırt edilmesinin gittikçe güçleştiği sonucuna varılmıştır. Yapılan birçok çalışmada (110,111) şizofrenide bilişsel işlev

bozukluğunun erken dönemde başladığı ve hastalık ilerledikçe buna paralel bir artma olmadığı gösterilmiştir (111,112). Şizofreni hastalarındaki bilişsel bozukluk gerek sosyal gerekse mesleki yetenekleri yaşam kalitesini olumsuz yönde önemli derecede etkilemekte ve hastalığın uzun süreli gidişinde en önemli belirleyicilerden kabul edilmektedir (113).

Şizofreniden etkilenmiş ve etkilenmemiş tek yumurta ikizlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında şizofreni tanısı almış olan kardeşlerin %85'inin, hasta olmayan kardeşlerine göre bilişsel işlev testlerinde daha kötü performans gösterdiklerini bulmuşlardır (114). Şizofrenide genel zekâ katsayısında ve bazı algısal görevlerde hafif düzeyde bozulma, dikkat dağınıklığı, gecikmeli hatırlama ve çalışma belleğinde orta düzeyde bozulma ve yürütücü bir işlev olan bilgiyi kullanabilme yeteneğinde ise şiddetli bozukluklar izlenmektedir. Psikiyatri servislerindeki şizofreni hastalarının %85'i, bir ya da daha fazla bilişsel alanda normalin altında performans gösterirken, normal popülâsyonda bu oran sadece %5 kadardır. Bu nedenle, bilişsel bozukluklar şizofreninin çekirdek özelliği olarak düşünülebilir (115).

Antipsikotik tedavinin bilişsel işlevlerdeki bozuklukların nedeni olduğu düşüncesi de yaygındır. Literatür göstermektedir ki aslında tipik antipsikotik ilaçlar şizofrenideki önemli bilişsel işlevler üzerinde belirgin bir etki göstermemektedir (116). Kısa süreli (1-2 yıl) antipsikotik ilaç alan ve hayatında hiç ilaç almamış hastaları karşılaştıran çalışmalarda bilişsel testlerdeki performansları açısından fark olmadığı gösterilmiştir (117). Yapılan çalışmalar kötü bilişsel performansın antipsikotik tedavisinin sonucu olmadığını ayrıca, hastaların yıllarca tedavi edildikten sonra da performanslarının belirgin şekilde düzelmediğini göstermektedir (118).

Şizofrenide, beyin gelişimi anormalliği, doğum öncesi yaşamda olduğu gibi çocuklukta yoğunlaşarak yetişkinliğe kadar devam ederek nörogelişimsel arka planda şizofreninin oluşumunu açıklar (119,120). Şizofrenide birçok beyin bölgesinde anormallikler bulunur; en tutarlı beyin değişiklikleri prefrontal kortikal bölge, inferior parietal lob, amigdala, superior temporal girus, medial temporal lob, bazal gangliyon, talamus, korpus kallozum ve serebellumda gözlenir (119,120). Beyin

değişiklikleri daha çok nörogelişimsel anormalliğin kümülatif etkisi, nöroplastisitede değişiklik ve nöronal olgunlaşmadaki değişiklik olarak açıklanabilir (119). Negatif belirtiler ve yürütücü işlev bozukluğu gibi şizofreninin temel belirtilerinin, nöroplastisitenin değişmesinden kaynaklandığı söylenebilir (121). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), bilişsel işlemede yer alan hipokampal nöroplastisite ile ilişkilidir (122). Şizofreni, bilişsel eksikliklere atfedilen BDNF aracılı hipokampal nöroplastisiteyi değiştiren nörogelişimsel değişikliklere neden olur (122).

Uykunun, nöroplastik süreçleri teşvik ettiği iddia edilmiştir. Uyku nöroplastikliğe uyanıklıkta elde edilen bilgilerin kalıcılaştırılmasında rol alan biyomoleküllerin sentezini artırarak da katkıda bulunmaktadır. Uyku sırasında plastiklik açısından önemli norepinefrin gibi bazı nörotransmiterlerin salınmasında azalma olmakla birlikte sinaptik düzenlemede önemli bazı nörohümoral etkenlerin salınması artmaktadır (123). NREM uykusu sırasında nöronal kalsiyum düzeyinde geçici artışlar olduğu ve bunun sinaptik modelleme açısından önemli bazı genlerin yazılımını tetikliyor olabileceği iddia edilmiştir (124).

Şizofreni hastalarında uyku ve bilişsel işlevler ilişkisini araştıran çalışmalara bakıldığında; sözel akıcılık, yaratıcılık ve planlama becerileri gibi frontal lob yürütücü işlevlerindeki performansta bozulma olduğu bildirilmektedir (19). Uyku yoksunluğu, dikkatin yanı sıra prefrontal korteks (PFC) tarafından koordine edilen daha yüksek bilişsel işlevleri de etkiler (20). PFC uyanıklık sırasında beynin en yoğun çalışan bölümlerinden biridir ve yavaş dalga uykusu sırasında onarılır. Bu yüzden uyku yoksunluğunun verdiği zarara en açık bölgelerden biridir ve uyku bozukluğunda dikkat bozukluğuna ek olarak bilişsel eksiklikler ortaya çıkar. Azalmış uykunun yanı sıra, uzun uyku periyotları ve uyku miktarında azaltma olmadan sadece uyku periyot fazlarında bir kayma olmasıyla da bilişsel performansın bozulabileceği gösterilmiştir (21,22). Bunun yanında, sirkadiyen ritim uyku bozukluklarında uyku fazlarının sirkadiyen yanlış hizalanmasının bilişsel performansta azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (125).

Melatonin, endojen sirkadiyen ritim belirtecidir. Sirkadiyen sistemin yanlış hizalanmasının sadece uyku üzerinde değil aynı zamanda biliş ve psikotik benzeri deneyimler üzerinde de derin etkileri vardır (126). Ayrıca, uyku bozukluğu

şizofrenide yaygın şikayetlerden biridir ve işlevselliği, ruh halini, yaşam kalitesini ve bilişi etkiler (127). Şizofreni hastalarında, hem sağlıklı kontroller hem de duygudurum bozuklukları (tek kutuplu depresyon ve bipolar bozukluk dahil) hastaları ile karşılaştırıldığında epifiz bezi hacminin önemli ölçüde azalmış olduğu görülmüştür (128,129). Bezin hacmini ve melatonin salgılanmasını azaltabilecek epifiz kalsifikasyonu, şizofrenide erken başlangıç ve prefrontal kortikal atrofi ile ilişkilendirilmiştir (130). Şizofrenideki düşük melatonin düzeyinin, karıştırıcı faktörler (yaş, cinsiyet ve eğitim) dışlandıktan sonra sözel bellekte daha düşük performans ile ilişkili olduğu görülmüştür (131). Şizofreni hastalarında, prefrontal korteks ve hipokampustaki eksikliklerle ilişkili sözel ve sözel olmayan bellekte zayıflama vardır (132,133). Ayrıca, frontal kortekste cAMP / PKA yolu ile oluşan kinurenik asitin artmasının şizofrenide bilişsel bozukluklara ve hipofrontaliteye neden olduğu ileri sürülmektedir (134). Melatonin, cAMP / PKA yolunun önemli bir inhibitörüdür ve bu nedenle şizofrenide kinurenik asitin neden olduğu bilişsel bozulmayı inhibe etmesi beklenir (135). Ek olarak, kortizol, triptofan 2,3-dioksijenazı (TDO) önemli ölçüde indükler ve bu nedenle korteks inhibisyonuna ve melatonine katkıda bulunan KYNA'nın, kortizolün TDO indüksiyonu inhibisyonu yoluyla bir stres paradigmasında bilişsel işleme üzerinde modüler bir stres etkisine sahip olduğu gösterilmiştir (135). Dolayısıyla sirkadiyen ritim ve uyku bozulmasının birçok psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi şizofreni hastalarında da bilişsel bozulmada sorumlu faktörlerden biri olduğu görülmüştür.

2.4. ŞİZOFRENİ SPREKTRUM BOZUKLUKLARI, SOSYAL İŞLEVSELLİK VE KİŞİLER ARASI İLİŞKİLER

Sosyal işlevsellik, kişiler arası ilişkileri sürdürebilme, çalışabilme ve bireyin kendisine bakabilme becerisi olarak tanımlanabilir (136). DSM-5'te "Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır " şeklinde şizofreninin B tanı ölçütü olarak tanımlanmıştır (50). Bu tanımdan yola çıkarak sosyal işlevselliği, kendine bakabilme, kişilerarası ilişkiler ve istihdam olarak üç ana başlığa ayırabiliriz. Sosyal işlevsellik, kişinin yaşam kalitesini doğrudan ve güçlü biçimde etkilemektedir (137).

Ruhsal bozukluklar hastaların kişisel bakım, günlük faaliyetler, aile içi ilişkiler ve toplumsal ilişki alanlarındaki işlevselliklerini çeşitli ölçülerde bozmaktadır (23). Sosyal işlevsellikte bozulma şizofreninin tanımlayıcı ve hastalık boyunca süren özelliklerinden birisidir. Şizofrenide sosyal işlevsellik; negatif belirtiler daha belirgin olmak üzere psikotik belirtilerden, duygudurum belirtilerinden, bilişsel işlevlerden, sosyal algı ve sosyal davranışlardan, cinsiyetten, eğitim, iş sahibi olma, medeni durum, sosyal destek gibi çeşitli çevresel etmenlerden etkilenebilmektedir (24). Kronik uyku bozukluğu da, şizofreni hastalarında sosyal işlev, ruh hali, biliş ve yaşam kalitesi üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir (138). Şizofreni hastalarında bilişsel eksiklikler, kötü işlevsellik ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun gerek sosyal gerekse mesleki işlevselliğini, dolayısıyla yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (139).

1990'ların başlarından itibaren hemen hemen tüm sağlık alanlarında yaşam kalitesi kavramının incelendiği yayınların sayısında önemli artışlar gözlemlenmiştir (140,141). Sosyal işlevsellik nesnel ve öznel boyutlarda değerlendirilebilir. Şizofreni hastalarının yaşam kalitesini belirlemede daha gerçekçi bir sonuç elde edebilmek için nesnel ve öznel ölçütlerin bir arada kullanılması ve kişinin bütünsel olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (141). Kişinin yaşamdan ne kadar doyum aldığı ve kendisini ne kadar iyi hissettiği gibi kişisel değerlendirmesi öznel yaşam kalitesini gösterir. Nesnel yaşam kalitesi ise kişiler arası ilişkiler, üretkenlik ve kendi ihtiyaçlarını bağımsız giderebilme gibi sosyal yaşamdaki toplumsal rol ve sorumlulukları yerine getirebilme ile değerlendirilmektedir (142). Şizofreni hastalarıyla yapılan öznel ve nesnel yaşam kalitesini belirlemeye yönelik çalışmalar, hastaların düşük yaşam kalitesine sahip olduklarını göstermektedir (143,144). Bu durum araştırmacılara bazı faktörlerin yaşam niteliği üzerinde belirleyici olduğunu düşündürmüştür (145). Bu nedenle literatürde birçok çalışmada şizofreni hastalığında yaşam kalitesi üzerinde etkili olabilecek demografik özellikler, bilişsel, psikolojik ve sosyal değişkenler incelenmiştir (143,145,146).

Şizofreni hastalarının %80'inden fazlasında sosyal işlevsellikte bozulma olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada şizofreni

hastalarında işlevsellikte en çok etkilenme günlük faaliyetler, sosyal içe çekilme, kişilerarası ilişkilerde bozulma, isle ve cinsellikle ilgili alanlarda görülmüştür (147).

İşlevselliğin kadın şizofreni hastalarında daha iyi olduğunu gösteren çalışmaların yanında (137,148,149), işlevsellikteki bozulma ile cinsiyet arasında bir ilişki saptanmamış çalışmalar da mevcuttur (150). Erkek hastalarda negatif belirti görülme sıklığının daha yüksek olduğunu belirten çalışmaların yanı sıra (151), kadın ve erkek hastalarda negatif ve pozitif belirti düzeyleri açısından fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (149). Sosyal işlevselliğin genellikle kadın hastalarda daha iyi olmasının nedeninin negatif belirtilerin kadınlarda daha az görülmesinin yanı sıra, bilişsel işlevler ve yüzdeki duyguların algılanması yetisi gibi yetilerin kadınlarda daha iyi olmasıyla da ilişkili olabileceği belirtilmiştir (152,153). Erken hastalık başlangıç yaşı, işlevsellikteki bozulmanın önemli belirleyicilerden biridir (150).

Semptomlar ve sosyal işlevsellik arasında bir ilişki vardır, bu nedenle şizofreninin pozitif, negatif, bilişsel ve depresif semptomlarının tedavi edilmesi işlevsellik için önemlidir (154). Negatif belirtilerin yaşam niteliğinin ve kişilerarası ilişkilerin azalmasında önemli bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (155). Pozitif psikotik semptomların yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendiren bazı çalışmalar zayıf bir ilişki olduğunu göstermiştir (156,157). Bilişsel alanlardaki işlev bozukluklarının, azalmış sosyal işlevsellik ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (158). Semptomların yanı sıra hastaneye yatış sayısının fazla olması ve şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçlara bağlı yan etkilerin görülmesi de düşük yaşam kalitesi ve bozulmuş kişiler arası ilişkiler ile ilişkili olduğu bulunmuştur (143). Depresyon ve anksiyete bozukluğu gibi komorbiditelerin sosyal işlevselliğin düşük oluşunda etkili olduğu bildirilmektedir (159,160). Depresyonu saptanan şizofreni hastalarının, depresyonu olmayan hastalara göre hem objektif hem sübjektif yaşam kalitelerinin ve sosyal işlevselliklerinin düşük olduğu gösterilmiştir (161). Ayrıca aile ile yakın ilişkiler içerisinde olma ve güvenilir arkadaş çevresinde bulunma gibi sosyal desteklerin yeterli olması kişiler arası ilişkilerin iyi olmasını dolayısıyla yaşam kalitesini olumlu etkilediği belirtilmiştir (160). Şizofreni tanısı alan hastalarda yaşam kalitesini ve ilişkili faktörleri araştırmak amacıyla yürütülen

bir çalışmada, sosyal damgalama ve dışlanmanın, hastaların kişilerarası ilişkilerinin bozulmasına ve düşük yaşam niteliğine neden olduğu bildirilmiştir (143).

Akut psikoz başlangıcı öncesinde kötü sosyal ve kişilerarası işlevselliği olan hastalarda daha fazla negatif semptom ve sosyal işlevsellik bozukluğu gözlenmektedir. Kötü premorbid işlevselliğin bilişsel bozukluklara, okula kötü uyuma, kötü sosyal ve mesleki işlevselliğe, uzun tedavisiz kalmış psikoz süresine, negatif semptomlara ve pozitif semptomların remisyonunda gecikmeye sebep olduğu bilinmektedir (162).

İlk epizod psikoz hastalarının alındığı bir takip çalışmasında dikkat, sözel akıcılık, bellek ve çalışma belleğinin sosyal işlevselliği yordayan faktörler oldukları gösterilmiştir (163). Kısa süreli bellek ve çalışma belleği kronik hastalarda akut alevlenmeyi takiben sosyal işlevsellikte bozulma ile ilişkili bulunmuştur (164). Erken başlangıçlı şizofreni hastalarında sözel bellek, yürütücü işlevler, işlem hızı ve çalışma belleği sosyal işlevselliğin belirleyicileridir (165,166). Ayrıca dikkat, çalışma belleği, sözel belleğin erken başlangıçlı şizofreni hastalarında kişisel yaşam becerilerini yordayan kognitif bileşenler olduğu gösterilmiştir (165). Çalışma belleği, dikkat, sözel bellek, erken algılama ve işlem hızı ilk epizod psikozun stabilizasyonundan sonra çalışmaya dönmenin belirleyicisi olarak bulunmuştur (167). Yürütücü işlevlerin uzun vadede sosyal işlevselliği en çok etkileyen test olduğu gösterilmiştir (168). Literatürde şizofrenide genel işlevselliği ve prognozu doğrudan etkileyen bilişsel semptomları tanımanın, takip etmenin ve tedavi hedeflerinin içine almanın önemli olduğu vurgulanmaktadır (169).

Optimal sağlık ve işlevi sürdürmede uykunun kesin rolü / rolleri bilinmemekle birlikte, uyku bozukluklarının psikiyatrik bozuklukların seyri üzerinde derin bir etkisi olduğu açıktır. Sağlıklı bireyleri, gece 1-2 saat kadar az olsa bile, uykudan mahrum bırakmanın, bozulmuş dikkat, uyanıklık, tepki süresi, bilişsel işlem kapasitesi, hafıza, ruh hali, uyanık kalma yeteneği ve ağrı hassasiyetinin artmasına yol açtığı gösterilmiştir (170-173). Birden fazla zaman dilimi boyunca seyahat eden herkes, sirkadiyen sistemde bozulmanın ve bunun sonucunda olağan uyku ve uyanma saatlerinde meydana gelen kaymanın bir sonucu olarak oluşabilen dikkat, konsantrasyon ve motivasyon eksikliklerini deneyimlemiştir (174). Psikiyatri

hastaları arasında uyku-uyanıklık paterni bozuklukları yaygındır. Psikiyatri hastaları, uyku bozukluğu görülen bireylerin en geniş alt grubunu temsil etmektedir (175). Psikiyatrik bozukluklarla birlikte ortaya çıkan uyku bozukluklarının, tıpkı uyku bozukluğu olan sağlıklı bireylerde de olduğu gibi, yaşam kalitesi ve işlevi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğuna dair kanıtlar vardır. Bununla birlikte, bu tür uyku bozuklukları psikiyatrik bozukluklarda ortaya çıktığında, aynı zamanda bozukluğun seyrini de olumsuz etkiliyor görünmektedir. Şizofreni hastalarında sıklıkla uykuya dalmada zorluk, uykuda kalma sorunları ve uyku kalitesinde bozulma bildirmektedir (176,177). Uyku bozuklukları, bu popülasyondaki polisomnografi (PSG) çalışmalarının tutarlı bir bulgusudur. Şizofreni grubunda tedavi görmemiş 321 hasta ve 331 sağlıklı kontrolü içeren PSG çalışmalarının yeni bir meta-analizi, şizofreni grubunda uzamış uyku latansı, azalmış toplam uyku süresi olduğunu belirlemiştir (178). 28 yaşlı şizofreni hastası ve yaş uyumlu kontrollerle yapılan bir çalışmada, aktigrafi ile uyku-uyanma fonksiyonunun izlenmesi, geceleri daha fazla uyanıklık süresi, gün boyunca daha fazla uyku süresi ve şizofrenide daha zayıf sirkadiyen ritmiklik olduğunu göstermiştir (179). Bu uyku ve sirkadiyen ritim bozuklukları, şizofrenide sosyal işlev, yaşam kalitesi ve hastalığın seyri ile ilişkili bulunmuştur (180-182). Stabil ilaç rejimlerine sahip 29 şizofreni hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük uyku kalitesinin (Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi) Heinrichs Yaşam Kalitesi Ölçeğinde düşük yaşam kalitesi derecelendirmeleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (180).

Işık ve / veya melatonin ile kombinasyon halinde sosyal düzenleyiciler, sirkadiyen ve uyku sistemini düzenlemede yararlı olabilir. Zamanlanmış faaliyetler, günlük ışığa maruz kalma modellerini etkileyebilir ve ilişkisel öğrenme ve pekiştirme yoluyla davranışın zamanlamasını değiştirebilir. Örneğin yemek zamanlaması, hayvanlarda ve insanlarda periferik sirkadiyen ritimlerin senkronizasyonu için güçlü bir uyarıcıdır ve bilişsel davranışçı terapi (BDT) paradigmalarına dahil edilirse değerli olabilir (183-185). Dolayısı ile uyku ve sirkadiyen ritim düzensizliklerinin tedavi edilmesi şizofreni hastalarında sosyal işlevsellik üzerine olumlu sonuçlar doğuracaktır (91).

Nörobilişsel işlevler arasında özellikle çalışma belleği, sözel bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerin şizofrenide sosyal işlevselliği öngördüğü saptanmıştır (164). Şizofreni hastalarının sosyal ilişkilerinde ve diğer günlük yaşam deneyimlerinde bilişsel bozukluklar merkezi bir rol oynamaktadır (186). Çünkü bu alandaki problemler hastalarda, klinikte kötü sonuçlara, çalışma ve sosyal alanlarda işlev bozukluklarına ve yaşam kalitesinde bozulmaya sebep olmaktadır. Aynı şekilde bilişsel yetersizliğin, şizofrenideki sosyal beceri eğitimi, iş terapisi, aile psikoeğitimi, BDT, bireysel psikoterapi gibi psikososyal tedavi yöntemlerinin başarısınıda etkilediği gösterilmiştir (187). Bu nedenle bilişsel bozuklukların iyileştirilmesi, şizofrenideki en önemli tedavi amaçlarından biri olmalıdır (188).

Şizofreni hastalarında iyileşme kavramının sadece semptomlarda iyileşme ile sınırlandırılmayıp daha geniş kapsamda tanımlanmasıyla, işlevsellikte bozulma alanlarının iyileştirilmesi de tedavinin önemli amaçlarından biri haline gelmiştir. Özbakımını yapabilmek, daha iyi eğitim alabilmek, bir işe sahip olup çalışabilmek, toplumla ilişkileri sürdürebilmek, toplumun verdiği rollere uyabilmek, aile içinde evlat olarak, eş veya ebeveyn olarak üzerine düşen sorumlulukları yerine getirebilmek, aile bireyleri ile sağlıklı bir iletişim içinde olmak, bakıma veya gözetime gereksinim duymadan gündelik işlerini yerine getirebilmek kişinin yaşam kalitesini belirler ve şizofreni hastalarının da bu alanlarda iyileşmesini sağlamak gerekir (189,190).

Şizofreni hastalarının psikofarmakolojik tedavilerine ek olarak psikososyal eğitimler ve BDT hastanın iyileşmesi ve işlevselliğinin artmasına yönelik büyük yardımcı ek tedavi olduğu saptanmıştır (191). Daha önce yapılmış olan araştırmalardan elde edilen bulgulara dayanarak; Türkiye'de birçok ruhsal-toplumsal uyumlandırma çalışmalarına ağırlık verildiği gözlemlenmiştir (192). Şizofreni hastalarına altı ay boyunca ruhsal-toplumsal beceri eğitimi verilen bir çalışmada; negatif ve pozitif belirtiler ile depresyon belirtilerinin azaldığı aynı zamanda içgörünün ve yaşam kalitesinin arttığı gözlemlenmiştir (146).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden 17.12.2020 tarih ve E6229 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.1. ÖRNEKLEM VE UYGULAMA

3.1.1. Çalışma Evreni ve Örneklem

Çalışma evreni; Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne bağlı ayaktan tedavi üniteleri, yataklı servisler ve Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri'nde takip edilen remisyondaki şizofreni tanılı hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmaya Mart 2020- Ekim 2020 tarihleri arasında Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne bağlı ayaktan tedavi ünitesi ve Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri'ne başvuran ve DSM-5'e göre şizofreni tanısı alan hastalardan, çalışmanın dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden Andreasen remisyon kriterlerine göre remisyonda olan 185 hasta dahil edildi.

Araştırmaya Alınma Kriterleri

1. 18-65 yaş arası olmak
2. DSM-5'e göre Şizofreni tanısı almış olmak
3. Andreasen remisyon kriterlerine göre remisyonda olmak (sekiz temel PANSS öğesini içerir, en az son 6 aydır semptomatik kriter skoru <3 olmalıdır (sanrı, olağandışı düşünce içeriği, halüsinasyon, düşünce dağınıklığı, manyerizm ve duruş, künt duygulanım, sosyal geri çekilme, konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı).
4. Çalışmaya katılmayı kabul etmiş ve gönüllü olur formunu imzalamış olmak

3.1.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

1. Değerlendirme sırasında DSM-5'e göre psikiyatrik ek tanısının olması
2. Genel durumu ve hasta ile görüşmeyi etkileyecek düzeyde olan ek fiziksel veya nörolojik hastalık tanısının olması.
3. Son bir sene içinde alkol ve madde kullanım bozukluğu tanısı öyküsü olması.
4. Tedavi ile kontrol altında olmayan komorbid kronik tıbbi hastalığının olması.
5. Psikiyatrik görüşme sırasında anlaşılacak düzeyde veya ölçeklerin anlaşılmasını etkileyecek düzeyde veya ölçeklerin anlaşılmasını etkileyecek düzeyde mental kapasitede sınırlılık olması.
6. Eğitim seviyesi 5 yıl altında olması.

Bu çalışma ile ilgili gerekli izinler Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Kurul'undan alınmıştır.

3.1.3. Uygulanan İşlem

Çalışmamıza İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'ne bağlı Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri'nde ayaktan takip ve tedavi edilmekte olan 225 hasta ardışık olarak alındı. Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri gözetilerek; 2 hastanın tanısı Bipolar Bozukluk, 2 hastanınki Hezeyanlı Bozukluk, 5 hastanınki Şizoaffektif Bozukluk, 3 hastanınki Organik Mental Bozukluk olarak değişiklik göstermesi sebebiyle; 5 hasta son 6 ay içerisinde psikiyatri yatışlarının olması 4 hastanın ek psikiyatrik hastalıklıklarının bulunması, 2 hastanın kafa travması öyküsü bulunması, 1 hastanın alkol kullanım bozukluğu, 2 hastanın madde kullanım bozukluğu öyküsünün bulunması; 7 hastanın eğitim seviyesinin ilkokul mezuniyeti altında olması, 3 hastanın ise ek fiziksel hastalık tanılarının olması, 4 hastanın yaşlarının >65 yaş üzeri olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Kriterleri karşılayan 185 şizofreni hastası değerlendirmeye alındı. Hastalara çalışma hakkında bilgi verilip, hastalardan bilgilendirilmiş onam formunu okuyarak doldurmaları istendi. Sosyodemografik bilgileri içeren soruların olduğu form klinisyen tarafından dolduruldu. Şizofreni tanılı hastaların remisyonda olup olmadığını değerlendirmek için PANSS uygulandı ve

sanrı, olağandışı düşünce içeriği, halüsinasyon, düşünce dağınıklığı, manyerizm ve duruş, künt duygulanım, sosyal geri çekilme, konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı olmak üzere sekiz temel PANSS öğesinin, en az son 6 aydır semptomatik kriter skoru <3 olması esas alındı.

Ek fiziksel hastalıklar dışlanırken tanı ve tedavi kılavuzlarına göre değerlendirme yapılmış ve kriterleri karşılayan ek hastalık tanısı olmayan hastalar değerlendirmeye alındı.

Katılımcıların alkol ve madde kullanımı ile ilgili bilgiler, hasta beyanlarından elde edilmiş olup; bilgilerin yetersiz olduğu durumlarda, yakınlarının beyanına ve geçmiş hastane kayıtlarına başvuruldu.

3.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER

3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Çalışmanın araştırmacıları tarafından katılımcıların sosyodemografik özelliklerini saptamak amacıyla oluşturulan formda yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, medeni durum, hastalık öyküsü ve hastalığa dair klinik değişkenlere ilişkin ayrıntılı sorular içeren görüşme formudur. Ayrıca hastalık başlangıç yaşı, tedavisiz hastalık süresi; tipik, atipik ya da depo antipsikotik kullanımı, hastane yatış sayısı, daha önce intihar girişimi olup olmadığı gibi remisyonda şizofreni hastalarında depresyon ve sosyal işlevsellik için anlamlı veriler de forma eklenmiştir.

3.2.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Şizofreni hastalarının son 1 hafta içindeki bulgularının şiddetini ve işlevselliğini değerlendiren yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Toplam 30 maddeden oluşur ve 3 alt ölçek içerir. Bu alt ölçekler, pozitif belirtiler ölçeği, negatif belirtiler ölçeği ve genel psikopatoloji ölçeğidir. Her madde için görüşmeci 1-7 arasında bir puan belirler (193). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve ark. tarafından 1999 yılında yapılmıştır (194).

3.2.3. Calgary Depresyon Ölçeği (CDÖ)

Şizofreni hastalarında depresyon bulgularını negatif, pozitif semptomlar ve ekstrapiramidal yan etkilerden etkilenmeden değerlendirmeyi sağlayan yarı yapılandırılmış bir ölçektir. 9 maddeden oluşur ve görüşmeci her madde için 1-3 arasında bir puan belirler (195). Bu maddeler depresif duygudurum, umutsuzluk, değersizlik duygusu, suçlulukla ilgili alınma düşünceleri, patolojik suçluluk, sabah depresyonu, erken uyanma, özkıyım ve gözlenen depresyon belirtilerini içermektedir. Her madde 0-3 puan arasında puanlanır ve toplam puan bunların toplanmasından elde edilir. Ölçeğin minimum puanı 0, maksimum puanı 27'dir. 6 ve üzerindeki puanlar majör depresyon episodunu %82 özgüllük ve %85 duyarlılılık ile gösterir. Testin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Oksay ve ark.(2000) tarafından yapılmıştır (196).

3.2.4. Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği (BSPÖ)

Bireysel ve sosyal performans ölçeği, şizofreni hastalarında sosyal işlevselliği değerlendirmek için oluşturulmuştur. Toplam 100 puandan oluşmaktadır. Skor, hastanın performansının sosyal etkinlikler, kişisel ve sosyal ilişkiler, özbakım, rahatsız edici ve saldırgan davranışlar başlıkları atında dört kategoride değerlendirilmesine dayanmaktadır. Ölçeğin, şizofreni hastalarının kişisel ve sosyal işlevselliğinin değerlendirilmesinde hızlı bir ölçüt olduğu, akut ve stabil dönemlerdeki şizofreni hastalarında yüksek güvenilirlik ve geçerlilik ile kullanılabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (138,197–200). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve ark. tarafından 2009 yılında yapılmıştır (200).

3.2.5. İnsan Sirkadiyen Ritminde Sabahçıl Akşamcıl Tipleri Belirlemede Kendi Kendini Değerlendirme Anket Formu (SAÖ)

Toplam 19 sorudan oluşan Likert ölçek tipi anket formunda 4 seçenekli cevaplar şeklinde oluşturulmuştur. Her bir cevap seçeneği anlaşılır bir şekilde şematize edilmiştir. 1., 2. ve 10. soruların cevabında zaman cetveli kullanılmıştır. 7 saatlik zaman dilimine ayrılmış olan bu cetvel 15 dakikalık alt dilimlerle ifade edilmiştir. Diğer soruların cevap seçenekleri ise kutucuklar şeklinde hazırlanmıştır. Her soru için işaretledikleri cevaba göre farklı puan alan katılımcılar, 3., 4., 5., 6., 7.,

8., 9., 13., 14., 15. ve 16. sorular için 1 ile 4 arasında, 1., 2., 10., 17. ve 18. sorular için 1 ile 5 arasında, 11. ve 19. sorular için 0 ile 6 arasında, 12. soru için 0 ile 5 arasında puan almaktadırlar. 19 soru için elde edilen toplam puanlara göre, 70-86 puan aralığında "kesinlikle sabahlılık tip", 59-69 puan aralığında "sabahlılık tipine yakın", 42-58 puan aralığında "ara tip", 31-41 puan aralığında "akşamlılık tipine yakın", 16-30 puan aralığında "kesinlikle akşamlılık tip" olmak üzere 5 farklı sirkadiyen tip sınıflaması yapılmaktadır. Horne ve arkadaşları (201) tarafından geliştirilen orijinal anketin Türk toplumu için uygunluğu ve sirkadiyen tip sınıflaması Pündük ve ark. tarafından değerlendirilmiştir (202).

3.2.6. Frontal Değerlendirme Bataryası (FDB)

Dubois ve ark. frontal lob hasarı ve hareket bozukluğu olan bireylerde, striatofrontal fonksiyon bozukluğunu incelemek için, hedefe yönelik fonksiyonlara karşılık gelen frontal lobla ilişkili 6 alanı ölçen Frontal Değerlendirme Bataryası (FDB)'nı geliştirmişlerdir (203). Her alan bir alt test ile bataryada temsil edilmiş olup, bu alt alanların, pozitron emisyon tomografisi (PET), nöropsikolojik ve elektrofizyolojik araçlarla ölçümlerinde frontala özel aktivitelerle anlamlılık seviyesinde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Frontal değerlendirme bataryası 0-16 arası bir skor veren altı alandan oluşur ve her alanın 0-3 arası puanı vardır. Her biri özgül yönetsel işlevi temsil eden bu bölgeler şunlardır: kavramsallaştırma (conceptualization), zihin esnekliği (mental flexibility), programlama (programming), bozucu etkiye duyarlılık (sensitivity of interference), yasaklayıcı kontrol/yap-yapma (inhibitory control) ve çevresel otonomi (environmental autonomy). Bu testlerin ilişkili olduğu spesifik alanlar ise şöyledir; kavramsallaştırma dorsolateral alanlar, sözcük üretme (zihin esnekliği) medial alanlar ve inhibitör kontrol medial veya orbital alanlar. Bataryanın uygulayıcı tarafından uygulanması ortalama 10 dk sürer. Testte alınan yüksek puan daha iyi performans anlamına gelir. Testin Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenirliği Güleç ve ark. tarafından çalışılmıştır (204).

3.2.7. Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKI)

PUKİ 1989 yılında Buysse ve ark. tarafından geliştirilmiştir (205). Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Ağargün ve ark. tarafından yapılmıştır (206). PUKI

aracılığıyla uyku kalitesinin güvenilir, geçerli ve standart ölçümü yapılabilmektedir. "Uykusu iyi olanlar (good sleepers)" ve "uykusu kötü olanlar (poor sleepers)" arasında istenilen düzeyde güvenilir bir ayrım yapılabilmektedir. Ölçek toplam 24 sorudan oluşur, bu soruların 19'u kendini değerlendirme sorusudur. 5 tanesi ise bireyin eşi veya oda arkadaşı tarafından cevaplanır, klinik bilgi için kullanılır ve puanlamaya katılmaz. Kendini değerlendirme sorularından 19. soru bir oda arkadaşının ya da eşinin bulunup bulunmadığı ile ilgilidir ve ölçeğin toplam ve bileşen puanlarının saptanmasında dikkate alınmaz. Uygulama yapılan kişi tarafından doldurulan ölçek, hastanın geçen aya dair uykusunun niteliğini değerlendirmektedir. Her birinin yanıtı belirti sıklığına göre 0-3 arasında puanlanır. Geçen ay boyunca hiç olmamışsa 0, haftada birden az ise 1, haftada bir veya iki kez ise 2, haftada üç veya daha fazla ise 3 olarak puanlanır. Anketteki uyku kalitesi değerlendirmesinde; çok iyi 0, oldukça iyi 1, oldukça kötü 2, çok kötü ise 3 puan verilir. Global skor 0-21 arasında değişir ve yüksek değerler uyku kalitesinin kötü olduğunu, uyku bozukluğunun şiddetli olduğunu gösterir. Global skorun 5 veya üzerinde olması klinik olarak uyku kalitesinin anlamlı düzeyde kötü olduğunu gösterir. Tanısal duyarlılığı %89,6, özgüllüğü %86,5'tir (205).

3.2.8. Psikolojik İyi Oluş Ölçeği (PİOÖ)

Sekiz maddeden oluşan Psikolojik İyi Oluş Ölçeği olumlu ilişkilerden yeterlik hislerine, anlamlı ve amaçlı bir yaşama sahip olmaya kadar insan fonksiyonunun önemli öğelerini tanımlamaktadır. Diener ve ark.(2009) ölçeğin ismini önce Psikolojik İyi Oluş Ölçeği (Psychological Well-Being Scale) olarak adlandırmışlardır. Ancak daha sonra ölçeğin ismini iyi oluşun içeriğini daha doğru bir şekilde yansıtacağı düşünülen "Flourishing Scale" şeklinde değiştirmişlerdir. Psikolojik İyi Oluş Ölçeği'nin maddeleri kesinlikle katılmıyorum (1) ile kesinlikle katılıyorum (7) şeklinde 1–7 arasında cevaplanmaktadır. Bütün maddeler olumlu şekilde ifade edilmektedir. Puanlar 8 (tüm maddelere kesinlikle katılmıyorum cevabı verilirse) ile 56 (tüm maddelere kesinlikle katılıyorum cevabı verilirse) arasında değişmektedir. Yüksek puan kişinin birçok psikolojik kaynak ve güce sahip olduğunu gösterir. Türkçe geçerlik çalışması Telef ve ark. tarafından 2013te yapılmıştır (207). Üniversite öğrencileri ile yapılan geçerlik çalışması sonucunda

ölçeğin tek faktörden oluştuğu ve toplam açıklanan varyansın %53 olduğu görülmüş, Cronbach alfa iç tutarlık katsayısı 87 olarak bulunmuştur. Ölçek psikolojik iyi oluşun yönleri ile ilgili genel bir bakış sağlamaktadır (207).

3.2.9. Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu (BDÖ-KF)

Barratt tarafından 1959 yılında geliştirilmiş olan BDÖ, yıllar içerisinde çok sayıda revizyona uğramıştır. En son formu olan BDÖ-11 1995 yılında geliştirilmiştir. Hem normal hem de klinik gruplarda yapılan çok çeşitli çalışmalarda geniş bir şekilde kullanılmıştır (208,209). BDÖ-11 dürtüselliğin değerlendiren 30 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir. Maddeler 1=nadiren/hiçbir zaman; 2=bazen; 3=sıklıkla; 4=hemen her zaman/her zaman şeklinde 4'lü Likert ölçeği ile değerlendirilir. Plan Yapmama (PY), Motor Dürtüsellik (MD), Dikkatte Dürtüsellik (DD) şeklinde, güvenirliği iyi olan birbiri ile örtüşmeyen 3 alt ölçeği bulunmaktadır (209). Yüksek BDÖ değerleri daha yüksek düzeyde dürtüselliğin göstergesidir. Türkçede geçerlik güvenilirlik çalışması, Güleç ve ark. tarafından 2008 yılında yapılmıştır (210). Türkçede geçerlik güvenilirlik çalışmasında; BDÖ-11'in maddelerine faktör analizi ve diğer istatistiksel analizler uygulanmış ve üçlü faktör yapısında, her bir alt faktör için en yüksek faktör yükü çıkan 5 maddenin şeçilmesiyle 3 faktörlü yapının, her bir ayrı faktörüne en çok yüklenen maddelerden geliştirilmiş 15 maddelik BDÖ-11 kısa formu (BDÖ-11-KF) oluşturulmuştur (210).

3.2.10. Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi (BRDG)

Giglio ve ark. (2009) tarafından hastaların günlük döngüsel ritmini ve işlevselliğini ölçmek için geliştirilmiş bir ölçektir. Görüşmeci tarafından değerlendirilen BRDG, dörtlü Likert tipi değerlendirme sağlayan 21 maddeden oluşmaktadır. Beş adet alt ölçeği bulunmaktadır, bunlar: uyku boyutu, etkinlikler boyutu, sosyal boyut, yeme alışkanlıkları boyutu ve baskın ritim örüntüsü (kronotip) boyutudur. Yüksek puanlar biyolojik ritimde düzensizliğe işaret etmektedir. Ölçeğin toplam puanı hesaplanırken baskın ritim örüntüsü puanları toplam puana eklenmez. Testin Türkçe uyarlaması Aydemir ve ark. (2012) tarafından yapılmıştır (211).

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada değerlendirilen şizofreni tanılı hastaların demografik ve klinik özellikleri sayı, oran, ortalama, medyan gibi betimleyici istatistiksel analizlerle değerlendirildi. İnsan sirkadiyen ritminde sabahlılık, akşamlılık tiplerini belirlemede kendi kendini değerlendirme anket formuna (SAÖ) göre üç gruba ayrılan hastalar (sabahlılık tip, akşamlılık tip, ara tip) arasında sayısal ve psikometrik ölçümlerin skor ortalamaları Kruskal-Wallis H Testi ile karşılaştırıldı. Üç grup arasında cinsiyet, eğitim durumu, çalışma durumu gibi kategorik veriler Pearson Ki-Kare Analizi ile, kategorik verilerde oransal değer %5'in altına düştüğü durumlarda Fisher Kesin Ki-Kare Analizi ile değerlendirildi. Kronotipe göre ikili gruplar arasında psikometrik ölçüm ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılan ve denek sayıları 30'un üzerinde olan gruplarda Bağımsız Gruplar t testi, normal dağılmayan veya denek sayıları 30'u geçemeyen ikili gruplar arasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Araştırmada şizofreni tanılı hastaların FDB, SAÖ, PUKİ, BRDG, PANNS, CDÖ, BDÖ-11-KF, PİOÖ ve BSPÖ skorları arasındaki ilişkiler normal dağılan verilerde Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılmayan verilerde Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. PİOÖ, BSPÖ-Kişisel ve Sosyal İlişkiler alt boyutu, BSPÖ-Rahatsız Edici ve Saldırgan Davranışlar alt boyutu skorlarını yordamada etkili olabilecek değişkenleri incelemek amacıyla Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi kullanıldı. Normal dağım hipotezi verilerin basıklık ve çarpıklık değerlerinin ±1,5 aralığında olup olmasına göre kontrol edildi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak belirlendi. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 22.0 programından yararlanıldı.

4. BULGULAR

Araştırmada değerlendirilen hastaların yaş ortalaması 40,87±10,01 (Min.=20,00-Maks.=64,00) olup 134 (%72,4) vaka erkekti. Sabahçıl Akşamcıl Ölçeğine (SAÖ) göre yapılan değerlendirmede hastaların 29'unun (%15,7) akşamlılık tip, 124'ünün (%67,0) ara tip ve 32'sinin (%17,3) sabahlılık tip uyku paternine sahip olduğu bulundu. SAÖ göre kronobiyolojik özellikler açısından üç gruba ayrılan şizofreni tanılı hastalar arasında Kruskal-Wallis H Testi sonucuna göre yaş ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede benzer olduğu (p=0,680) bulundu. Buna ek olarak Ki-Kare Analizlerine göre üç grup arasında medeni durum (p=0,022) hariç**,** cinsiyet (p=0,187), eğitim (p=0,407), çalışma durumu (p=0,590) ve yaşanılan kişi (p=0,576) özellikleriyle bağlantılı oranların istatistiksel açıdan anlamlı derecede benzer olduğu bulundu (Tablo 1).

Tablo 1: Kronotipe göre hastalar arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması

		Akşamcıl Tip (n=29)		**Ara Tip (n=124)**		**Sabahcıl Tip (n=32)**		
		Ort.±SS/n	**%/Med.**	**Ort.±SS/n**	**%/Med.**	**Ort.±SS/n**	**%/Med.**	**p**
Yaş		**39,34±8,61**	**39,00**	**41,26±10,62**	**41,00**	**40,75±8,82**	**41,00**	0,680[a]
Cinsiyet	Kadın	4	13,8	38	30,6	9	28,1	0,187[b]
	Erkek	25	86,2	86	69,4	23	71,9	
Medeni durum	Bekar	23	79,3	80	64,5	24	75,0	**0,022**[c]
	Evli	1	3,4	33	26,6	7	21,9	
	Boşanmış	5	17,2	11	8,9	1	3,1	
Eğitim	İlkokul	9	31,0	49	39,5	9	28,1	0,407[b]
	Ortaokul	9	31,0	31	25,0	9	28,1	
	Lise	9	31,0	27	21,8	12	37,5	
	Üniversite	2	6,9	17	13,7	2	6,3	
Çalışma durumu	Çalışmıyor/ Düzensiz çalışma	12	41,4	72	58,1	18	56,3	0,590[b]
	Çalışıyor	9	31,0	25	20,2	7	21,9	
	Emekli/ Engelli Maaşı Alma	8	27,6	27	21,8	7	21,9	
Yaşadığı kişi	Yalnız	4	13,8	8	6,5	2	6,3	0,576[c]
	Aile	25	86,2	115	92,7	30	93,8	
	Arkadaş	0	0,0	1	0,8	0	0,0	
	Kurum	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan, SS.=Standart Sapma, a= Kruskal-Wallis H Testi sonucu, b=Ki-Kare Analizi sonucu, c=Fisher Kesin Ki-Kare Analizi sonucu

SAÖ göre kronobiyolojik özellikler açısından üç gruba (sabahlılık tip, akşamlılık tip, ara tip) ayrılan şizofreni tanı hastalar arasında Kruskal-Wallis H Testi sonucuna göre ruhsal hastalık süre ortalamalarının (p=0,548, ruhsal hastalık başlangıç yaşı ortalamalarının (p=0,648) istatistiksel açıdan anlamlı derecede benzer olduğu, buna ek olarak hastaneye yatış sayısı ortalamalarının üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu (p=0,048) bulundu**.** Buna ek olarak Ki-Kare Analizlerine göre üç grup arasında sigara kullanımı (p=0,052), geçmiş madde kullanımı (p=0,336), tıbbi hastalık öyküsü (p=0,127), ailede ruhsal hastalık öyküsü (p=0,638) ve antipsikotik tedavi tür (p=0,825) oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu (Tablo 2).

Tablo 2: Kronotipe göre hastalar arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Akşamcıl tip		Ara Tip		Sabahcıl Tip		
		Ort.±SS/n	**%/Med.**	**Ort.±SS/n**	**%/Med.**	**Ort.±SS/n**	**%/Med.**	**p**
Sigara kullanımı	Yok	**6**	**20,7**	**56**	**45,2**	**14**	**43,8**	**0,052[a]**
	Var	23	79,3	68	54,8	18	56,3	
Geçmişte madde kullanımı	Yok	22	75,9	109	87,9	28	87,5	0,336[a]
	Var	7	24,1	15	12,1	4	12,5	
Tıbbi hastalık öyküsü	Yok	19	65,5	97	78,2	28	87,5	0,127[a]
	Var	10	34,5	27	21,8	4	12,5	
Aile ruhsal hastalık öyküsü	Yok	16	55,2	78	62,9	17	53,1	0,638a
	Var	13	44,8	46	37,1	15	46,9	
Ruhsal Hastalık Suresi		13,86±7,22	13,00	16,15±9,66	16,00	16,41±9,15	16,50	0,548[b]
Ruhsal Hastalık Başlangıç Yaşı		25,38±7,04	24,00	25,11±8,52	23,50	23,84±6,78	23,50	0,648[b]
Yatış Sayısı		1,72±1,71	1,00	3,19±4,28	2,00	4,78±5,45	2,00	**0,048[b]**
Antipsikotik Tedavi	Tipik	0	0,0	3	2,4	0	0,0	0,825[c]
	Atipik	11	37,9	50	40,3	10	31,3	
	Klozapin	2	6,9	15	12,1	3	9,4	
	Kombinasyon	16	55,2	56	45,2	19	59,4	
Biperiden	Yok	19	65,5	80	64,5	23	71,9	0,735[a]
	Var	10	34,5	44	35,5	9	28,1	
Depo tedavi	Yok	19	65,5	75	60,5	19	59,4	0,862[a]
	Var	10	34,5	49	39,5	13	40,6	
İntihar öyküsü	Yok	20	69,0	99	79,8	27	84,4	0,307[a]
	Var	9	31,0	25	20,2	5	15,6	
Homisid öyküsü	Yok	26	89,7	120	96,8	29	90,6	0,172[a]
	Var	3	10,3	4	3,2	3	9,4	

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Med.=Medyan, b= Kruskal-Wallis Testi sonucu, a=Ki-Kare Analizi sonucu, c=Fisher Kesin Ki-Kare Analizi sonucu

SAÖ göre kronobiyolojik özellikler açısından üç gruba (sabahlılık tip, akşamlılık tip, ara tip) ayrılan şizofreni tanı hastalar arasında Kruskal-Wallis H Testi sonucuna göre Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği-Pozitif Belirtiler (PANSS-P) (X^2=1,16, p=0,560), PANSS-Negatif Belirtiler (PANSS-N) (X^2=1,90, p=0,387), PANSS-Genel Psikopatoloji (PANSS-G) (X^2=5,29, p=0,529) ve PANSS Toplam (X^2=0,39, p=0,824) skor ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu (Tablo 3).

Tablo 3: Kronotipe göre hastalar arasında PANSS skor ortalamalarının karşılaştırılması

												İkili Karşılaştırma		
	Akşamlılık tip (I) (n=29)			Ara Tip (II) (n=124)			Sabahlılık Tip (III) (n=32)					p[a]		
	Med.	Ort.	SS.	Med.	Ort.	SS.	Med.	Ort.	SS.	X^2	p	I-II	I-III	II-III
PANSS-P	7,00	8,28	1,85	7,00	7,91	1,65	8,00	8,03	1,31	1,16	0,560	-	-	-
PANSS-N	9,00	9,14	1,96	9,00	9,35	2,68	8,00	8,94	2,55	1,90	0,387	-	-	-
PANSS-GA	18,00	18,41	2,15	18,00	18,27	2,59	17,00	17,97	1,82	1,27	0,529	-	-	-
PANSS Toplam	35,00	35,62	4,10	35,00	35,77	5,25	35,00	35,28	4,72	0,39	0,824	-	-	-

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan, SS.=Standart Sapma, X^2= Kruskal-Wallis Test, a=Mann Whitney U testi sonucu, PANSS= Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, PANSS-P= Pozitif Sendrom Ölçeği, PANSS-N=Negatif Sendrom Ölçeği, PANSS-GPA=Genel Psikopatoloji Altölçeği

SAÖ göre kronobiyolojik özellikler açısından üç gruba (sabahlılık tip, akşamlılık tip, ara tip) ayrılan şizofreni tanı hastalar arasında Kruskal-Wallis H Testi sonucuna göre Calgary Depresyon Ölçeği (CDÖ) (X^2=6,18, p=0,046), Bireysel Sosyal Performans Ölçeği-Kişisel Sosyal İlişkiler (BSPÖ-KSİ) (X^2=7,02, p=0,030), BSPÖ-Özbakım (BSPÖ-Ö) (X^2=6,25, p=0,044) ve BSPÖ Toplam (X^2=9,42, p=0,009) skor ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu bulundu. Mann Whitney U testine göre yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; akşamlılık tipte yer alan hastaların CDÖ ortalamalarının hem ara tipte (p=0,042) hem de sabahlılık tipte yer alan (p=0,014) hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu. Mann Whitney U testine göre yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; akşamlılık tipte yer alan hastaların BSPÖ-KSİ skor ortalamalarının hem ara tipte (p=0,039) hem de sabahlılık tipte yer alan (p=0,008) hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu. Buna ek olarak akşamlılık tipte yer alan hastaların BSPÖ-Toplam puan ortalamalarının hem ara tipte (p=0,012) hem de sabahlılık tipte yer alan (p=0,003) hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu. Buna ek olarak akşamlılık tipte yer alan hastaların BSPÖ-Ö skor ortalamalarının ara tipte (p=0,039) yer alan (p=0,018) hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu (Tablo 4).

Tablo 4: Kronotipe göre hastalar arasında CDÖ ve BSPÖ skor ortalamalarının karşılaştırılması

												İkili Karşılaştırma		
	Akşamlılık tip (I) (n=29)			Ara Tip (II) (n=124)			Sabahlılık Tip(III) (n=32)					p[a]		
	Med.	Ort.	SS.	Med.	Ort.	SS.	Med.	Ort.	SS.	X^2	p	I-II	I-III	II-III
CDÖ	3,00	3,72	3,24	1,50	2,70	3,41	1,00	1,97	2,65	6,18	**0,046**	0,042	0,014	-
BSPÖ-SE	20,00	20,00	4,63	20,00	20,52	4,45	25,00	21,41	4,62	2,02	0,354	-	-	-
BSPÖ-KSİ	20,00	20,52	3,86	25,00	21,81	4,34	25,00	22,81	3,58	7,02	**0,030**	0,039	0,008	-
BSPÖ-Ö	25,00	23,10	3,11	25,00	24,19	2,33	25,00	24,38	1,68	6,25	**0,044**	0,018	-	-
BSPÖ-RSD	25,00	23,97	2,06	25,00	24,56	1,43	25,00	24,53	1,48	3,47	0,177	-	-	-
BSPÖ Toplam	90,00	87,59	7,27	95,00	90,44	12,01	95,00	93,12	8,21	9,42	**0,009**	0,012	0,003	-

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan, SS.=Standart Sapma, X^2= Kruskal-Wallis Test, a=Mann Whitney U testi sonucu, CDÖ=Calgary Depresyon Ölçeği, BSPÖ=Bireysel Sosyal Performans Ölçeği, BSPÖ-SE=Sosyal Etkinlikler, BSPÖ-KSİ=Kişisel ve Sosyal İlişkiler, BSPÖ-Ö=Özbakım, BSPÖ-RSD= Rahatsız Edici ve Saldırgan Davranışlar

SAÖ göre kronobiyolojik özellikler açısından üç gruba (sabahlılık tip, akşamlılık tip, ara tip) ayrılan şizofreni tanılı hastalar arasında Kruskal-Wallis H Testi sonucuna göre Pitssburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) (X^2=8,89,p=0,007), Psikolojik İyi Oluş Ölçeği (PİOÖ) (X^2=15,51, p<0,001), Barrat Dürtüsellik Ölçeği-11 sorulu-Kısa Formu (BIS-11-KF) Plansızlık (X^2=12,00, p=0,002), BIS-11-KF Dikkatsizlik (X^2=13,45, p=0,001) ve BIS-11-KF Toplam (X^2=9,31, p=0,010) skor ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu bulundu. Mann Whitney U testine göre yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; akşamlılık tipinde yer alan hastaların PUKİ, BIS-11-KF Plansızlık, BIS-11-KF Dikkatsizlik ve BIS-11-KF Toplam ortalamalarının hem ara tipte hem de sabahlılık tipte yer alan hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu (p<0,05) bulundu. Mann Whitney U testine göre yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; akşamlılık tipte yer alan hastaların PİOÖ skor ortalamalarının hem ara tipte (p<0,001) hem de sabahlılık tipte yer alan (p<0,001) hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu. Buna ek olarak Bağımsız Gruplar t testine göre akşamlılık tipte yer alan hastaların BIS-11-KF Plansızlık skor ortalamalarının sabahlılık tipte yer alan hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek (p=0,007) olduğu bulundu (Tablo 5).

Tablo 5: Kronotipe göre hastalar arasında FDB, PUKİ, PİOÖ, BIS-11-KF skor ortalamalarının karşılaştırılması

												İkili Karşılaştırma		
	Akşamcıl tip (I) (n=29)			Ara Tip (II) (n=124)			Sabahcıl Tip (III) (n=32)					p[a]		
	Meed.	Ort.	SS.	Meed.	Ort.	SS.	Meed.	Ort.	SS.	X^2	P	I-II	I-III	II-III
FDB	16,00	15,31	3,01	15,00	14,43	3,29	15,00	14,72	2,79	2,11	0,348	-	-	-
PUKİ	8,00	8,03	4,02	5,00	6,10	3,91	4,50	5,22	3,13	9,89	**0,007**	0,006	0,003	-
PİOÖ	48,00	51,59	17,28	72,00	67,17	21,55	72,00	68,88	17,47	15,51	**<0,001**	<0,001	<0,001	-
BIS-11-KF Plansızlık	16,00	17,21	4,94	15,50	15,48	4,29	12,50	13,22	3,71	12,00	**0,002**	0,117	0,001	0,007[c]
BIS-11-KF Motor Dürtüsellik	20,00	20,41	4,20	20,00	20,39	4,72	19,00	19,50	4,96	1,68	0,433	-	-	-
BIS-11-KF Dikkatsizlik	29,00	29,69	5,04	25,00	25,79	5,59	25,50	25,25	5,29	13,45	**0,001**	<0,001	0,003	-
BIS-11-KF Toplam	66,00	67,31	12,39	60,00	61,65	12,19	59,50	57,97	10,65	9,31	**0,010**	0,020	0,003	-

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan, Standart Sapma, X2= Kruskal-Wallis Test, a=Mann Whitney U testi sonucu, c=Bağımsız Gruplar t testi sonucu, FDB= Frontal Değerlendirme Bataryası, PUKİ=Pitsburg Uyku Kalitesi İndeksi, PİOÖ=Psikolojik İyi Oluş Ölçeği, BIS-11-KF= Barrat Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu

SAÖ göre kronobiyolojik özellikler açısından üç gruba (sabahlılık tip, akşamlılık tip, ara tip) ayrılan şizofreni tanı hastalar arasında Kruskal-Wallis H Testi sonucuna göre BRDG-Uyku (X^2=11,87, p=0,003), BRDG-Etkinlikler (X^2=16,50, p<0,001), BRDG-Sosyal (X^2=13,29, p=0,001), BRDG-Yeme (X^2=9,24, p=0,010) ve BRDG-Toplam (X^2=22,16, p=<0,001) skor ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu bulundu. Mann Whitney U testine göre yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; akşamlılık tipte yer alan hastaların BRDG-Uyku, BRDG-Etkinlikler, BRDG-Sosyal, BRDG-Yeme ve BRDG-Toplam skor ortalamalarının hem ara tipte hem de sabahlılık tipte yer alan hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek (p<0,05) olduğu bulundu (Tablo 6).

Tablo 6: Kronotipe göre hastalar arasında BRDG skor ortalamalarının karşılaştırılması

												İkili Karşılaştırma		
	Akşamlılık tip (I) (n=29)			Ara Tip (II) (n=124)			Sabahlılık Tip (III) (n=32)					p[a]		
	Med.	Ort.	SS.	Med.	Ort.	SS.	Med.	Ort.	SS.	X^2	p	I-II	I-III	II-III
BRDG-Uyku	14,00	13,48	2,87	12,00	11,94	2,97	11,00	10,84	2,59	11,87	**0,003**	0,013	0,001	-
BRDG-Etkinlikler	13,00	13,21	3,16	10,00	10,12	3,57	10,00	9,81	3,95	16,50	**<0,001**	<0,001	<0,001	-
BRDG-Sosyal	8,00	8,62	2,40	6,00	7,01	2,81	6,00	6,37	2,50	13,29	**0,001**	0,002	<0,001	-
BRDG-Yeme	8,00	8,97	2,76	7,00	7,40	3,15	7,00	7,16	2,86	9,24	**0,010**	0,004	0,010	-
BRDG-Toplam	43,00	44,24	6,40	36,00	36,46	9,61	33,00	34,19	8,84	22,16	**<0,001**	<0,001	<0,001	-

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan, SS.=Standart Sapma, X2= Kruskal-Wallis Test, a=Mann Whitney U testi sonucu, c=Bağımsız Gruplar t testi sonucu, BRDG=Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi

Mann Whitney U testi sonucunda, PUKİ ölçeğine göre uyku kalitesi iyi olan hastaların PANSS-P (Z=-2,47, p=0,014), PANSS-N (Z=-2,59, p=0,010), PANSS-GA (Z=-3,06, p=0,02), PANSS Toplam (Z=-3,46, p=0,001) ve CDÖ (Z=-4,30, p<0,001) skor ortalamalarının uyku kalitesi kötü olan hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu. Bağımsız Gruplar t testinde, PUKİ ölçeğine göre uyku kalitesi iyi olan hastaların BSPÖ-Sosyal Etkinlikler (BSPÖ-SE) (t=-2,77, p=0,006) skor ortalamalarının uyku kalitesi kötü olan hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu. Buna ek olarak Mann Whitney U testine göre BSPÖ-Rahatsız Edici Saldırgan Davranış (BSPÖ-RSD) (Z=-2,36, p=0,018) ve BSPÖ Toplam (Z=-2,91, p=0,004) skor ortalamalarının uyku kalitesi kötü olan hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu. Uyku kalitesi kötü olan hastaların BIS-11-KF Toplam ve tüm alt ölçeklerinin, ek olarak BRDG Toplam ve alt ölçek skor ortalamalarının uyku kalitesi iyi olan hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek (p<0,01) olduğu bulundu. Bağımsız Gruplar t testinde, PUKİ ölçeğine göre uyku kalitesi iyi olan hastaların SAÖ (t=-2,11, p=0,036) skor ortalamalarının uyku kalitesi kötü olan hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu (Tablo 7).

Tablo 7: Uyku kalitesine göre hastalar arasında pozitif negatif belirtiler genel psikotopatoloji, depresif belirtiler, kişilerarası ilişkiler, sosyal işlevsellik, frontal lob işlevleri, uyku kalitesi, psikolojik iyi oluş ve dürtüsellik özelliklerinin ortalamalarının karşılaştırılması

	PUKİ							
	Uyku kalitesi iyi (n=112)			**Uyku kalitesi kötü (n=73)**			**t/Z**	**p**
	Med.	**Ort.**	**SS.**	**Med.**	**Ort.**	**SS.**		
PANSS-P	**7,00**	**7,70**	**1,25**	**8,00**	**8,18**	**1,81**	**-2,47**	**0,014[a]**
PANSS-N	8,00	8,79	2,28	9,00	9,54	2,68	-2,59	**0,010[a]**
PANSS-GA	17,00	17,81	1,70	18,00	18,52	2,73	-3,06	**0,002[a]**
PANSS Toplam	33,00	34,49	4,58	35,50	36,42	5,09	-3,46	**0,001[a]**
CDÖ	,00	1,56	2,36	3,00	3,50	3,58	-4,30	**<0,001[a]**
BSPÖ-SE	25,00	21,71	4,18	20,00	19,87	4,57	-2,77	**0,006[b]**
BSPÖ-KSİ	25,00	22,40	3,55	25,00	21,38	4,51	-1,62	0,107[b]
BSPÖ-Ö	25,00	24,38	1,85	25,00	23,84	2,68	-1,44	0,149[a]
BSPÖ-RSD	25,00	24,79	1,00	25,00	24,24	1,80	-2,36	**0,018[a]**
BSPÖ Toplam	95,00	92,19	12,86	90,00	89,33	9,26	-2,91	**0,004[a]**
FDB	15,00	14,90	2,58	15,00	14,43	3,49	-1,00	0,320[b]
PUKİ	3,00	2,75	1,15	8,00	8,54	3,28	-11,51	**<0,001[a]**
PİOÖ	76,00	73,07	18,29	60,00	59,78	21,08	-4,41	**<0,001[b]**
BIS-11-KF Plansızlık	14,00	13,88	4,34	16,00	16,33	4,25	3,81	**<0,001[b]**
BIS-11-KF Motor Dürtüsellik	19,00	19,03	4,39	21,00	21,03	4,70	-2,91	**0,004[a]**
BIS-11-KF Dikkatsizlik	25,00	24,90	5,07	28,00	27,22	5,80	2,79	**0,006[b]**
BIS-11-KF Toplam	58,00	57,81	11,63	63,00	64,56	11,89	3,81	**<0,001[b]**
BRDG-Uyku	11,00	10,85	2,53	13,00	12,73	3,02	4,14	**<0,001[b]**
BRDG-Etkinlikler	8,00	9,14	3,32	11,50	11,47	3,72	4,35	**<0,001[b]**
BRDG-Sosyal	6,00	6,26	2,09	7,00	7,73	3,00	3,65	**<0,001[b]**
BRDG-Yeme	6,00	6,93	2,57	7,00	8,04	3,32	2,41	**0,017[b]**
BRDG-Toplam	32,00	33,18	8,03	40,00	39,96	9,51	5,04	**<0,001[b]**
SAÖ	52,00	52,29	8,21	50,00	49,55	8,88	-2,11	**0,036[b]**

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan, SS.=Standart Sapma, Z/a=Mann Whitney U testi, t/b=Bağımsız Gruplar t testi, PANSS= Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, PANSS-P= Pozitif Sendrom Ölçeği, PANSS-N=Negatif Sendrom Ölçeği, PANSS-GPA=Genel Psikopatoloji Altölçeği, CDÖ=Calgary Depresyon Ölçeği, BSPÖ=Bireysel Sosyal Performans Ölçeği, BSPÖ-SE=Sosyal Etkinlikler, BSPÖ-KSİ=Kişisel ve Sosyal İlişkiler, BSPÖ-Ö=Özbakım, BSPÖ-RSD= Rahatsız Edici ve Saldırgan Davranışlar, FDB= Frontal Değerlendirme Bataryası, PUKİ=Pitsburg Uyku Kalitesi İndeksi, PİOÖ=Psikolojik İyi Oluş Ölçeği, BIS-11-KF= Barrat Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu, BRDG=Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi, SAÖ=Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği

Araştırmada değerlendirilen tüm şizofreni tanılı hastaların FDB skorları ile PANSS Toplam (r=-0,29, p<0,01) ve BIS-11-KF Toplam (r=-0,30, p<0,01) skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede negatif ilişki olduğu bulundu. Tüm şizofreni tanılı hastaların SAÖ skorlarının PİOÖ (r=0,21, p<0,05) ve BSPÖ Toplam (r=0,19, p<0,05) ile istatistiksel açıdan anlamlı seviyede pozitif; PUKİ (r=-0,26, p<0,01), Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi-Uyku (BRDG-Uyku) (r=-0,24, p<0,05), BRDG-Etkinlikler (r=-0,24, p<0,05), BRDG-Sosyal (r=-0,23, p<0,05), BRDG-Yeme, (r=-0,19, p<0,05) BRDG-Toplam (r=-0,30, p<0,05), CDÖ (r=-0,19, p<0,05) ve BIS-11-KF Toplam (r=-0,24, p<0,05) ile istatistiksel açıdan anlamlı seviyede negatif ilişki olduğu bulundu. Tüm hastalar arasında psikometrik ölçümler arasındaki ilişkiler ayrıntılı olarak Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Tüm hastalar arasında psikometrik ölçümler arasındaki ilişkiler

		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
1-FDB		-											
2-SAÖ	r[a]	0,06											
3-PUKİ	r[a]	-0,11	**-0,26****										
4-PİOÖ	r[a]	0,03	**0,21***	**-0,39****									
5-BRDG-Uyku	r[a]	0,05	**-0,24***	**0,40****	**-0,43****								
6-BRDG-Etkinlikler	r[a]	-0,14	**-0,24***	**0,26****	**-0,44****	**0,42****							
7-BRDG-Sosyal	r[a]	-0,03	**-0,23***	**0,36****	**-0,47****	**0,37****	**0,52****						
8-BRDG-Yeme	r[a]	-0,05	**-0,19***	**0,26****	**-0,36****	**0,33****	**0,41****	**0,55****					
9-BRDG-Toplam	r[a]	-0,06	**-0,30***	**0,42****	**-0,56****	**0,69****	**0,81****	**0,79****	0,75**				
10-PANSS-Toplam	r[b]	**-0,29****	-0,09	**0,33****	**-0,39****	**0,24***	**0,35****	**0,33****	**0,21***	**0,38****			
11-CDÖ	r[b]	-0,10	**-0,19***	**0,37****	**-0,49****	**0,34****	**0,43****	**0,49****	**0,39****	**0,54****	**0,50****		
12-BSPÖ Toplam	r[b]	0,14	**0,19***	**-0,22***	**0,41****	**-0,21***	**-0,48****	**-0,49****	**-0,31****	**-0,50****	**-0,53****	**-0,40****	
13-BIS-11-KF Toplam	r[a]	**-0,30****	**-0,24***	**0,28****	**-0,41****	**0,19***	**0,52****	**0,52****	**0,32****	**0,52****	**0,35****	**0,49****	**-0,35****

a=Pearson Korelasyon Analizi, b=Spearman Korelasyon Analizi, *<0,01, **<0,001, FDB= Frontal Değerlendirme Bataryası, SAÖ=Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği, PUKİ=Pitsburg Uyku Kalitesi İndeksi, PİOÖ=Psikolojik İyi Oluş Ölçeği, BRDG=Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi, PANSS= Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, CDÖ=Calgary Depresyon Ölçeği, BSPÖ=Bireysel Sosyal Performans Ölçeği, BIS-11-KF= Barrat Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu.

Araştırmada değerlendirilen tüm şizofreni tanılı hastaların BIS-11-KF Toplam skorları ile BSPÖ alt ölçekleri arasında -0,21 ila -0,35 arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede negatif ilişki (p<0,01) olduğu bulundu. Buna ek olarak şizofreni tanılı hastaların CDÖ Toplam skorları ile BSPÖ alt ölçekleri arasında -0,22 ila -0,35 arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede negatif ilişki (p<0,01) olduğu bulundu. Şizofreni tanılı hastaların PİOÖ Toplam skorları ile BSPÖ-SE (r=0,32, p<0,01), BSPÖ-KSİ (r=0,32, p<0,01) ve BSPÖ-Ö (r=0,23, p<0,01) alt ölçekleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede pozitif ilişki olduğu bulundu. Tüm hastaların SAÖ skorları ile BSPÖ-KSİ (r=0,15, p<0,05) ve BSPÖ-Ö (r=0,16, p<0,05) skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı derece pozitif ilişki olduğu bulundu. Buna ek olarak PUKİ toplam puanlarının sadece BSPÖ-RSD (r=-0,22, p<0,01) skorları ile istatistiksel açıdan anlamlı derecede negatif ilişkili olduğu bulundu (Tablo 9).

Tablo 9: BSPÖ alt ölçek skorları ve SAÖ, PUKİ, BIS-11-KF, PİOÖ, CDÖ skorları arasındaki ilişki

		SAÖ	**PUKİ**	**BIS-11-KF**	**PİOÖ**	**CDÖ**
BSPÖ-SE	r[a]	0,07	-0,14	**-0,35****	**0,32****	**-0,22****
BSPÖ-KSİ	r[a]	**0,15***	-0,09	**-0,32****	**0,32****	**-0,35****
BSPÖ-Ö	r[b]	**0,16***	-0,08	**-0,30****	**0,23****	**-0,24****
BSPÖ-RSD	r[b]	0,13	**-0,22****	**-0,21****	0,08	**-0,24****

a=Pearson Korelasyon Analizi, b=Spearman Korelasyon Analizi, *<0,05, **<0,01, SAÖ=Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği, PUKİ=Pitsburg Uyku Kalitesi İndeksi, BIS-11-KF= Barrat Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu, PİOÖ=Psikolojik İyi Oluş Ölçeği, CDÖ=Calgary Depresyon Ölçeği, BSPÖ=Bireysel Sosyal Performans Ölçeği, BSPÖ-SE=Sosyal Etkinlikler, BSPÖ-KSİ=Kişisel ve Sosyal İlişkiler, BSPÖ-Ö=Özbakım, BSPÖ-RSD= Rahatsız Edici ve Saldırgan Davranışlar

Çoklu Doğrusal Regresyon Analizine göre tüm şizofreni tanılı hastaların BSPÖ-Kişisel ve Sosyal İlişkiler alt boyutu skorlarının %25'inin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede (F=5,73, p<0,001) SAÖ, BIS-11-KF Motor Dürtüsellik, PANSS-N, FDB, PUKİ, yaş, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, yatış sayısı ve CDÖ skorları tarafından açıklandığı bulundu. Buna ek olarak regresyon modelinde sadece PANSS-N (p<0,001; CI: AL=-0,75-ÜL=-0,27), FDB (p=0,001, CI: AL=-0,52-ÜL=-0,13) ve CDÖ (p<0,001; CI: AL=-0,62-ÜL=-0,23) skorlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede etkili yordayıcılar olduğu değerlendirildi (Tablo 10).

Tablo 10: BSPÖ-Kişisel ve Sosyal İlişkiler alt boyutu skorlarını açıklamada etkili olan faktörleri belirlemek amacıyla uygulanan Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları

	Standartlanmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar			95,0% CI for B	
	B	SH	Beta	t	p	AL	ÜL
(Sabit)	30,85	3,46		8,93	<0,001	24,03	37,67
SAÖ	0,06	0,03	0,13	1,86	0,065	-0,00	0,13
BIS-11-KF Motor Dürtüsellik	-0,04	0,07	-0,05	-0,61	0,540	-0,18	0,09
PANSS-N	-0,51	0,12	-0,31	-4,21	<0,001	-0,75	-0,27
FDB	-0,32	0,10	-0,24	-3,25	0,001	-0,52	-0,13
PUKİ	0,16	0,08	0,15	1,94	0,054	-0,00	0,32
Yaş	-0,06	0,14	-0,15	-0,45	0,655	-0,34	0,21
Hastalık Süresi	-0,02	0,14	-0,03	-0,11	0,913	-0,29	0,26
Hastalık Başlangıç Yaşı	0,04	0,14	0,08	0,32	0,750	-0,23	0,31
Yatış Sayısı	-0,03	0,07	-0,03	-0,39	0,699	-0,17	0,11
CDÖ	-0,43	0,10	-0,34	-4,27	<0,001	-0,62	-0,23

Model 1: R2=0,25, F=5,73, p<0,001. SH=Standart Hata, AL=Alt Limit, ÜL=Üst Limit, SAÖ=Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği, BIS-11-KF= Barrat Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu. PANSS-N= Pozitif ve Negatif Sendrom Negatif Altölçeği, FDB=Frontal Değerlendirme Bayaryası, PUKİ=Pitsburg Uyku Kalitesi İndeksi, CDÖ=Calgary Depresyon Ölçeği, BSPÖ=Bireysel Sosyal Performans Ölçeği.

Çoklu Doğrusal Regresyon Analizine göre tüm şizofreni tanılı hastaların BSPÖ-Rahatsız Edici ve Saldırgan Davranışlar alt boyutu skorlarının %15'inin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede (F=3,08, p=0,001) SAÖ, BIS-11-KF Motor Dürtüsellik, PANSS Toplam, FDB, PUKİ, yaş, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, yatış sayısı ve CDÖ skorları tarafından açıklandığı bulundu. Buna ek olarak regresyon modelinde sadece BIS-11-KF Motor Dürtüsellik (p=0,017; CI: AL=-0,12-ÜL=-0,01), FDB (p=0,010, CI: AL=-0,18-ÜL=-0,03), yaş (p=0,004; CI: AL=-0,27-ÜL=-0,05), hastalık başlangıç yaşı (p=0,002; CI: AL=0,06-ÜL=0,28) ve hastalık süresinin (p=0,002; CI: AL=0,06-ÜL=0,28) istatistiksel açıdan anlamlı derecede etkili yordayıcılar olduğu değerlendirildi (Tablo 11).

Tablo 11: BSPÖ-Rahatsız Edici ve Saldırgan Davranışlar alt ölçek skorlarını açıklamada etkili olan faktörleri belirlemek amacıyla uygulanan Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları

	Standartlanmamış Katsayılar		**Standartlaştırılmış Katsayılar**			**95,0% CI for B**	
	B	**SH**	**Beta**	**T**	**P**	**AL**	**ÜL**
(Sabit)	26,58	1,61		16,49	<0,001	23,40	29,77
SAÖ	0,02	0,01	0,11	1,52	0,130	-0,01	0,05
BIS-11-KF Motor Dürtüsellik	-0,06	0,03	-0,19	-2,42	0,017	-0,12	-0,01
PANSS- Toplam	-0,02	0,03	-0,05	-0,60	0,552	-0,07	0,04
FDB	-0,10	0,04	-0,20	-2,62	0,010	-0,18	-0,03
PUKİ	-0,04	0,03	-0,11	-1,35	0,178	-0,11	0,02
Yaş	-0,16	0,06	-1,02	-2,89	0,004	-0,27	-0,05
Hastalık Süresi	0,17	0,06	1,02	3,09	0,002	0,06	0,28
Hastalık Başlangıç Yaşı	0,17	0,05	0,87	3,11	0,002	0,06	0,28
Yatış Sayısı	0,01	0,03	0,02	0,30	0,763	-0,05	0,06
CDÖ	0,00	0,04	-0,00	-0,01	0,992	-0,08	0,08

Model 1: R2=0,15, F=3,08, p=0,001. SH=Standart Hata, AL=Alt Limit, ÜL=Üst Limit, SAÖ=Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği, BIS-11-KF= Barrat Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu. PANSS= Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, FDB=Frontal Değerlendirme Bayaryası, PUKİ=Pitsburg Uyku Kalitesi İndeksi, CDÖ=Calgary Depresyon Ölçeği, BSPÖ=Bireysel Sosyal Performans Ölçeği.

5. TARTIŞMA

Şizofreni hastalığı uzun zamandır uyku anormallikleriyle ilişkilendirilmiş olmasına rağmen; şizofreni hastalığında sirkadiyen ritimler ve kronotipler üzerine sadece birkaç çalışma yapılmıştır (212). Çalışmamızda remisyonda olan şizofreni tanılı hastaların sabahlılık - akşamlılık sirkadyen ritim özelliklerini; uyku kayması, uyku kalitesi ve kronobiyolojinin şizofreni hastalarında frontal lob işlevleri, kişiler arası ilişkiler ve sosyal işlevsellik üzerine olan etkilerini araştırdık.

5.1. DAHİL EDİLEN GRUPLARIN SOSYODEMOGRAFİK VE HASTALIK ÖYKÜSÜ İLE İLGİLİ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda şizofreni tanılı hastalar, kronobiyolojik özellikler açısından üç gruba (sabahlılık tip, akşamlılık tip, ara tip) ayrılmış olup, gruplar arasında medeni durum hariç, cinsiyet, eğitim, çalışma durumu ve yaşanılan kişi özellikleri ile bağlantılı oranların anlamlı derecede benzer olduğu bulundu. Çalışmamızda kronotipler arasında arasında sosyodemografik özellikler açısından farklılık saptanmamasının; sosyal işlevsellik, depresif semptomatoloji ve psikoz semptomatolojisi, öznel psikolojik iyi oluş hali, frontal lob işlevleri, biyolojik ritim gibi kronotip ile ilişkisi değerlendiren konuların dışındaki etkenlerin karıştırıcı etkilerinin azalmasına ve verilerin daha objektif değerlendirilmesine imkan sağlayacağı düşünülmüştür. Kronobiyolojik özellikler açısından sabahlılık tip, ara tip ve akşamlılık tip şizofreni tanılı hastalar arasında bekar olanların çoğunlukla akşamlılık tipte olduğu görüldü. Bekar hasta grubunda uyku uyanıklık döngüsünü düzenleyen sosyal ritim düzenleyiciler eksik olduğundan bekar hastaların daha çok akşamlılık tipi olması beklenebilir bir durumdur.

Araştırmamıza katılan kişilerin sosyodemografik verileri incelendiğinde hastaların yaş ortalamasının 40,87±10,01 olduğu ve kronobiyolojik özellikler açısından üç gruba ayrılan şizofreni tanılı hastalar arasında yaş ortalamalarının benzer olduğu saptandı. Araştırmaya alınan vakaların 134'ü (%72,4) erkek, 51'i (%

27,6) kadın olup, hastaların 29'unun (%15,7) akşamlılık tip, 124'ünün (%67,0) ara tip ve 32'sinin (%17,3) sabahlılık tip uyku paternine sahip olduğu bulundu. Horne ve Östberg puanlama kriterlerine göre, epidemiyolojik çalışmalar, nüfusun %50-60'ının sabahlılık tipi, % 2-6'sının akşamlılık tipi, geri kalanların bu iki uç arasında yer alan ara tip olduğunu göstermektedir (54). Pündük ve arkadaşlarının sabahcıl akşamcıl anketinin geçerliliği güvenilirliğini yaptığı çalışmada katılımcıların %24'ü sabahlılık, %63'ü ara tip, %13'ü ise akşamlılık tiptedir (202). Hofstetter ve arkadaşlarının 22 erkek 2 kadın şizoaffektif bozukluk ve şizofreni tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada katılımcıların % 25 (6) akşamlılık, % 54 (13) aratip ve % 21 (5) sabahlılık tipinde olduğu bulunmuştur (213). Bununla birlikte, 12 - 30 yaş aralığındaki 496 katılımcının katıldığı başka bir çalışmada, psikotik hastaların, psikiyatrik olmayan bireylere göre daha yüksek oranlarda akşamlılık gösterdiği bulunmuştur (214). Yapılan çalışmalara göre kronotip, prepubartal dönemde genellikle sabahlılık tipi, ergenlik döneminde akşamlılık tipi (62), ileri yaşlarda ise sabahlılık tipi şeklindedir (61-63). Bizim çalışmamızda hastaların çoğunluğu sabahlılık tipinde bulundu. Bu durumun yaş ortalamasının yüksek olması ve daha yüksek yaşlarda sabahlılık oranın daha yüksek olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca bizim çalışmamıza benzer şekilde, psikoz hastalarının sabahlılık kronotip olma olasılığının diğer hastalara göre daha yüksek olduğunu gözlemleyen çalışmalar da mevcuttur (215). Bunlara ek olarak yayınlanan birkaç çalışma şizofreni, şizoafektif bozukluk, bipolar bozukluk ve vaka kontrolü denekleri arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (216,217).

Çalışmamızda üç grup arasında ruhsal hastalık süre ortalamalarının ve ruhsal hastalık başlangıç yaşı ortalamalarının benzer olduğu bulundu**.** Buna ek olarak üç grup arasında sigara kullanımı, geçmiş madde kullanımı, tıbbi hastalık öyküsü, ailede ruhsal hastalık öyküsü ve antipsikotik tedavi tiplerinin farklı olmadığı bulundu. Bu değişkenlerin benzer olması, şizofreni hastalarının kronobiyolojik açıdan gruplandırılması sırasında, grupların sosyodemografik ve klinik verilerin karıştırıcı etkisinden bağımsız olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Kronotipler arasında klinik veriler açısından farklılık gösteren tek bulgu sabahlılık tipte olan hastaların hastaneye yatış sayısının daha fazla olduğu yönündeydi. Bu beklediğimiz bir bulgu değildi, çalımamızda her ne kadar gruplar arasında antipsikotik kullanım

oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da sabahlılık tipi olan grupta klozapin depo antipsikotik ve kombine antipsikotik kullanan hasta sayısının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu nedenle aslında sabahlılık tipine sahip şizofreni hastalarının kötü prognoz göstermesinden ziyade kötü prognozu olan hastaların antipsikotiklerin sedatif etkisi ya da sirkadiyen ritim üzerinde düzenleyici etkisi sonucunda sabahlılık tipine kaydıklarını düşündük. Bununla birlikte çalışmamızda kronobiyolojik özellikler açısından üç gruba ayrılan şizofreni tanılı hastaların pozitif, negatif ve genel psikopatoloji semptom düzeyleri benzerdi. Akut hastalık döneminde hem psikotik bulguların uyku ile ilgili özellikleri, uyku sıkıntılarının da psikotik belirtileri iki yönlü etkileyeceğini düşünülerek çalışmamız remisyonda olan hastalarda planlanmıştır (7,11,77-82,218,219). Ayrıca bu durum çalışmaya katılan hastaların şizofreni semptomatolojisi açısından homojen dağıldığını düşündürmektedir.

5.2. KRONOTİP VE DEPRESİF SEMPTOMLARIN İNCELENMESİ

Akşamlılık tipte yer alan hastaların depresif semptomlarının hem ara tipte hem de sabahlılık tipte yer alan hastalardan daha yüksek olduğu saptandı. Bununla birlikte araştırmamızda şizofreni tanılı hastaların kronobiyolojik özellikleri ile depresif semptomlar ve sosyal işlevselliğin ilişkili olduğu bulundu. Daha önce yapılan iki çalışma, akşamlılık kronotipi ile depresyon arasında önemli bir bağlantı olduğunu göstermiştir (218,219). Drennan ve ark. yaptıkları çalışmada, Horne ve Ostberg anketinde kontrol grubuna kıyasla depresif hasta grubunda daha düşük bir puan (yani daha fazla akşamlılık) tespit etmişlerdir (220). Chelminski ve ark. 1617 öğrenciden oluşan bir grupta kişilerin depresif semptomları ile akşamlılık kronotipi olmaları arasında ilişki olduğunu bulmuştur (221). Bu konuda yapılmış başka çalışmalar da depresyon ve akşamlılık tip arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır (19,71). 20-59 yaşları arasındaki 1170 yetişkin üzerinde yapılan bir Japon çalışması, akşam tipinin artan depresyon insidansı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (74). Sağlıklı deneklerle yapılmış başka bir çalışma da, çalışmamıza benzer şekilde akşamlılık kronotipin, sabahlılık tipine göre daha şiddetli depresif semptomlara sahip olduğunu göstermiştir (75). Akşamlılık tipi olmak sağlıklı bireylerde depresyon gelişimi için bir risk faktörü olarak değerlendirilirken, akşamlılık tipi depresif hastaların sabahlılık

tipi olanlara göre depresyon skorlarının daha yüksek olduğu, daha fazla intihar düşüncesi ile daha düşük uyku kalitesine sahip olduğu tespit edilmiştir (71).

5.3. KRONOTİP VE PSİKOLOJİK İYİ OLUŞ DURUMUNUN İNCELENMESİ

Çalışmamızda akşamlılık tipinde yer alan hastaların öznel psikolojik iyi oluş halinin hem ara tipte hem de sabahlılık tipte yer alan hastalara göre daha kötü olduğu bulundu. Araştırmamıza göre literatürde şizofreni hastalarında kronobiyolojik özelliklerin iyi oluş hali üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık ancak sağlıklı kontrollerle yapılmış çalışmalarda çalışmamızın sonuçlarını destekler şekilde öznel iyi oluş halinin sabahlılık tipi olanlarda daha iyi olduğu görülmüştür (222-224). Araştırmamıza göre Literatürde şizofreni hastalarında kronobiyolojik özelliklerin iyi oluş hali üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanılamamıştır ancak 220 sağlıklı denek ile yapılmış bir çalışmada sabahlılık bireylerin akşamlılık tipi bireylere göre psikolojik iyi oluş halinin daha iyi olduğu bulunmuş, bunun yanında, akşamlılık tipi katılımcıların, sabahcıl tip olanlara göre psikolojik semptom geliştirmeye ve depresyona daha yatkın olduğu görülmüş (224). Sağlıklı kontrollerle yapılmış başka bir çalışmada da öznel iyi oluş halinin sabahlılık tiplerde daha iyi olduğu görülmüş (222). Randlerin 164 sağlıklı denek ile yaptığı çalışması da sonuçlarımızı destekler şekilde sabahlılık ile iyi oluş hali arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğunu göstermiş ve akşam tipleri yaşamlarından daha az tatmin olduklarından depresyon gibi duygusal bozuklukların da akşamlılık tipi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (223).

5.4. KRONOTİP VE BİREYSEL/SOSYAL İŞLEVSELLİĞİN İNCELENMESİ

Akşamlılık tipinde yer alan hastalarda sosyal işlevsellik ve kişisel, sosyal ilişkilerin hem ara tipte hem de sabahlılık tipte yer alan hastalardan daha çok bozulma gösterdiği görüldü. Buna ek olarak akşamlılık tipte yer alan hastaların özbakım becerilerinin ara tipte yer alan hastalara göre daha kötü olduğu bulundu. Sağlıklı deneklerle yapılmış birkaç çalışmada, çalışmamızın sonuçlarına benzer biçimde, akşamlılık grubundaki hastaların daha izole yaşadıkları ve sosyal işlevselliklerinin daha düşük olduğu, ayrıca diğer kronotiplerden daha fazla duygusal

sıkıntı yaşadıkları bulunmuştur (62,220). Ayrıca yüksek psikoz riski olan ergenlerde 1 yıllık takip ile yapılmış bir çalışmada da sirkadiyen ritim bozukluğunun psikososyal bozulmanın şiddetini öngördüğü gösterilmiştir (238). Depresyonda kortizol, melatonin salınımı, vücut ısısı ve REM dönemi gibi belirli bir ritmi olan fizyolojik olaylar, uyku-uyanıklık döngüsündeki ritim belirleyicilerde meydana gelen bozulmalara bağlı olarak ilerlemiş bir faza sahip olurlar (221,222). Bu nedenle depresyondaki hasta biyolojik olarak uygun olmayan dönemlerde uyumaya çalışır. Hastanın uykusu özellikle kortizol ve vücut sıcaklığının yükseldiği zamanlarla bağlantılı olarak çok geç bir zaman dilimine ya da daha erken saatlere kaymış olur (223,224). Akşamlılık tipi, sirkadiyen ritim bozuklukları ile faz gecikmesine neden olarak veya bu gecikmeyi arttırarak depresyona yatkınlığı arttırabilir. Yine akşamlılık tipinde sosyal ritim düzenleyicilerde olan (uyku, aktivite, yeme, çalışma ve sosyal ilişkiler gibi) düzensizlik sirkadyen ritmin bozulmasına ve depresyon gelişmesine yol açabilir (230). Depresif semptomlar; içe çekilme, kişilerarası ve sosyal ilişkilerin zayıflaması ve özbakımın azalmasına bağlı olarak sosyal işlevselliğin bozulmasına yol açabilir. Ayrıca akşamlılık kronotipi, sosyal ilişkilerin yürütüldüğü zaman dilimi ile uyumsuz bir uyku-uyanıklık düzenine sebep olduğundan sosyal işlevsellikteki bozulmayı ve buna bağlı depresif semptomları şiddetlendirebilir.

5.5. KRONOTİP VE BİYOLOJİK RİTİM UYKU KALİTESİ, DÜRTÜSELLİK, FRONTAL İŞLEVLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Akşamlılık tipinde yer alan hastaların, hem ara tipte hem de sabahlılık tipinde yer alan hastalara göre uyku kalitelerinin daha kötü olduğu, dürtüsellik, plansızlık ve dikkatsizlik düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı**.** **Ç**alışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, **s**ağlıklı deneklerle yapılmış bazı çalışmalarda, akşamlılık tipi kişilerin daha kötü uykuya sahip oldukları gösterilmiştir (62,71,220). Yine şizofreni hastaları ile yapılan başka bir çalışmada, akşamlılık tipi diğer kronotiplerle karşılaştırıldığında en düşük uyku kalitesini bildirdikleri görülmüş, uyku kalitesi iyi olan kişilerin sabahlılık ya da ara tercih olduğu bulunmuştur (213). Akşamlılık tipi olanlar biyolojik olarak uygun olmayan dönemlerde uyumaya çalışır, bu da sirkadiyen ritim bozuklukları ile faz gecikmesine neden olarak melatonin salınımı

REM dönemi gibi olayların ritmini bozup (221,222), kişinin uyku kalitesinde azalmaya neden olabilir. Ayrıca en önemli ritm düzenleyici olan ışık sabah öğle saatlerinde hakimken akşamlılık tipi olanların uyumayı tercih ettiği saatlerin bu saatler olması yine ritimde bozulmaya neden olarak uyku kalitesini düşürüyor olabilir. Araştırdığımız kadarıyla literatürde şizofrenide dürtü kontrol bozuklukları ve kronobiyoloji ilişkisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak çalışmamızda akşamlılık tipte yer alan hastalarda dürtüsellik ve dürtüselliğin boyutları olan plansızlık ve dikkatsizlik düzeylerinin yüksek olması; şizofreni hastalarındaki sirkadyen ritim bozuklukları ile açıklanan bilişsel performans bozuklukları (92) ve planlama becerisi gibi frontal lob yürütücü işlevlerindeki performansta bozulma olduğunu bildiren çalışmalarla uyumlu görünmektedir (19). Bunun yanında sağlıklı deneklerle yapılmış çalışmalarda benzer şekilde akşamlılık tipi olanlarda dürtüsellik özelliğinin sabahlılık tipi olanlara göre anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür (228-230). Sabahlılık tipi dürtü kontrol bozukluklarına karşı koruyucu bir faktör olarak, akşamlılık ise ruhsal sağlık için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (72,234,235). Literatürde, akşamlılık tipinde sabahlılık tipine kıyasla daha fazla dikkatsizlik, alkol-madde bağımlılığı (69) ve daha düşük akademik başarı (236) düzeyi çalışmalarda gösterilmiştir. Akşamlılık tipi bireyler biyolojik olarak güne yaklaşık 2 saat geç başlayıp geç sonlandırmaktadırlar ve bu durum iç ve dış ritim belirleyicileri arasında uyumsuzluğa ve bozulmuş sirkadiyen ritim-homeostatik sürece sahip olmalarına neden olur (67). Sirkadiyen ritim uyku bozukluklarında uyku fazlarının sirkadiyen yanlış hizalanmasının bilişsel performansta azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (125). Bu durumun da, hem uyku kalitesinde azalmaya, hem bilişsel performansta bozulmayı arttırarak dürtüsellikte artışa neden olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda, kronotipler arasında frontal lob işlevleri karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık saptanmadı. Yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar göze çarpmaktadır. Çalışmamıza benzer şekilde şizofreni hastalarıyla yapılmış başka bir çalışmada, kronotipler ve bilişsel işlevleri arasında ilişki bulunmamışken (213), sağlıklı kişilerle yapılmış bir çalışmada sabahlılık tipi olanların bilişsel kapasitelerinin akşamlılık tipinde olanlara göre daha iyi olduğunu gösterilmiştir (237). Hastaneye yatış sayısının fazla olduğu hastalarda daha fazla bilişsel yıkım olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızda frontal lob

işlevleri gruplar arasında karşılaştırıldığında sabah tipi ile akşam tipi arasında anlamlı farklılık bulunamamış olması yani sabah tipinin beklenenden düşük bilişsel işleve sahip olması hasta grubumuzun sabahlılık tipinde yatış sayısının daha fazla olması durumuna bağlı olabilir. Bunun yanında şizofreni hastalarında gözlemlenen sirkadiyen ritim bozuklukları, uyku saatlerindeki düzensizlik, uyku-uyanıklık düzeninde bozulma veya insomni, azalmış toplam uyku süresi, uzamış uyku latensi (4,6,-9,76) ve düşük uyku verimliliği gibi uykuya dalma ve uykuyu sürdürmeyle ilgili değişmeler ve yavaş dalga uyku açıkları (82-86) ve kısa REM latansı (78,87,88) gibi bozulmaların; bilişsel bozukluğa neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca şizofreni hastalarıyla yapılmış bir çalışmada sirkadiyen ritim bozukluğunun bilişsel performans ile ilişkisi olduğu, normal sirkadiyen ritme sahip olan hastaların frontal lob işlevlerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (19).

Çalışmamızda akşamlılık tipinde olanların biyolojik ritim; uyku ritmi, etkinlik ritmi, sosyal ritim, yeme ritmi bozulmaları hem ara tipte hem de sabahlılık tipinde yer alanlara göre daha şiddetliydi. Literatürde şizofreni hastalarında kronobiyoloji ve biyolojik ritim özelliklerinin ilişkisi inceleyen çalışmaya rastlanamamıştır ancak bipolar hastalarla yapılmış bir çalışmada akşamlılık tipinde, sosyal ritim düzenleyicilerde olan (uyku, aktivite, yeme, çalışma ve sosyal ilişkiler gibi) düzensizliklerin sirkadiyen ritmin bozulmasına yol açabiliceği gösterilmiştir (230). Ayrıca, 100 sağlıklı denek ile yapılmış bir çalışmada yaşam tarzı düzenliliğinin (yani yemek yeme, egzersiz ve sosyal ritimler gibi günlük aktiviteler) sabah tiplerine kıyasla akşam tiplerinde azaldığını göstermiştir (245).

5.6. UYKU KALİTESİ VE KLİNİK GÖRÜNÜMLE İLİŞKİSİ

Çalışmamıza Andreasen kriterlerine göre remisyonda olan şizofreni hastaları alınmış olsa da uyku kalitesi kötü olanların hem depresif yakınmalarının hem de psikotik belirtilerinin daha şiddetli olduğu saptandı**.** Literatürde de benzer şekilde, pozitif semptomların kısa REM latansı, artmış REM yoğunluğu, azalmış uyku etkinliği (uykuda kalma süresinin yataktaki süreye bölünmesi) ve artmış uyku latansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (7,11,77-82). Şizofreni hastalığının bilişsel bozukluk, iş ve ilişkilerde bozulma gibi negatif belirtileri yavaş dalga uykusu (82-86) ve kısa REM latansı (78,87,88) ile ilişkilendirilmiştir. Bir çalışmada pozitif semptomlar ile

kötü uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (218). Başka bir çalışmada da, pozitif semptomların negatif semptomlara göre kötü uyku kalitesiyle daha fazla ilişkili olduğu bildirilmiştir (219).

Çalışmamızda uyku kalitesi iyi olanların sosyal etkinlik ve sosyal işlevsellik düzeylerinin daha iyi, rahatsız edici saldırgan davranışların daha az olduğu görüldü**.** Benzer şekilde başka çalışmalarda da, kötü uyku kalitesi şizofreni hastalarında daha düşük yaşam kalitesi ile (218); çalışıyor olmak daha iyi uyku ve düzenli sirkadiyen ritimle ilişkilendirilmiştir (179). Literatürde çalışmamızın sonuçlarıyla paralel olarak, psikiyatri hastalarında uyku problemlerinin yüksek yaygınlık oranlarının, öfke ve saldırgan / şiddet içeren davranışları arttırdığı düşünülmüştür (233-237). Stabil ilaç rejimlerine sahip 29 şizofreni hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük uyku kalitesinin düşük yaşam kalitesi derecelendirmeleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (180). Kötü uyku kalitesinin, bilişsel işlevlerde bozulmaya ve depresif semptomların oluşmasına ya da artmasına neden olarak, hastaların sosyal işlevselliğinde bozulmaya ve dolayısı ile düşük yaşam kalitesine neden olabileceği düşünüldü. Bunun yanında kötü uyku kalitesinin psikotik semptomlarda artışa neden olarak hastanın kişilerarası ilişkilerinde bozulmaya, içe kapanmasına, işlevselliğinin düşmesine ve saldırgan tutumda olmasına neden olması beklenebilir bir durumdur.

Çalışmamızda uyku kalitesi kötü olanların dürtüsellik düzeylerinin plansızlık, dikkatsizlik ve motor koordinasyon eksikliği düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı. Prefrontal korteks (PFC) uyku yoksunluğunun verdiği zarara en açık bölgelerden biridir ve uyku bozukluğunda dikkat bozukluğuna ek olarak bilişsel eksiklikler ortaya çıkmaktadır (20-22). Çalışmamızda bunlara ek olarak uyku kalitesi kötü olanlarda biyolojik ritim düzensizliği; uyku ritmi, etkinlik ritmi, sosyal ritim, yeme ritmindeki bozulmalar daha şiddetli bulundu. Bipolar bozukluk tanılı hastalarla yapılmış bir çalışmada da, hastalarının biyolojik ritim örüntüleri ile uyku kaliteleri arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur (244). Çalışmamızda uyku kalitesi iyi olanların çoğunlukta sabahlılık kronotipinde oldukları bulundu. Benzer şekilde şizofreni hastaları ile yapılan başka bir çalışmada, akşamlılık tipi olanların diğer kronotiplerle karşılaştırıldığında genel olarak en düşük uyku kalitesini bildirdikleri ve uyku kalitesi iyi olan kişilerin sabahlılık ya da ara tip olduğu bulunmuş (213). 28

yaşlı şizofreni hastası ve yaş uyumlu kontrollerle yapılan bir çalışmada, aktigrafi ile uyku-uyanma fonksiyonunun izlenmesi, geceleri daha fazla uyanıklık süresi, gün boyunca daha fazla uyku süresi ve şizofrenide daha zayıf sirkadiyen ritmiklik olduğunu göstermiştir (179). Bu uyku ve sirkadiyen ritim bozukluklarının şizofrenide sosyal işlev, yaşam kalitesi ve hastalığın seyri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (180-182).

5.7. SOSYAL İŞLEVSELLİĞİ ETKİLEYEN ETKENLERİN İNCELENMESİ

Araştırmamızda dürtüsel davranışları daha fazla olan hastalarda sosyal işlevselliğin daha kötü olduğu bulundu. Buna ek olarak şizofreni tanılı hastaların depresif semptomları arttıkça sosyal işlevselliklerinin daha çok bozulduğu gözlendi. Depresif semptomların isteksizlik, enerji kaybı ile içe çekilmeye neden olarak kişilerarası ilişkilerde ve sosyal işlevsellikte bozulmaya sebep olabileceği düşünülmüştür. Literatürde de şizofrenide sosyal işlevselliğin; duygudurumdan ve depresif belirtilerden etkilenebileceği gösterilmiştir (24). Depresyon ve anksiyete bozukluğu gibi komorbiditelerin sosyal işlevselliğin düşük oluşunda etkili olduğu bildirilmektedir (159,160). Depresyonu saptanan şizofreni hastalarının, depresyonu olmayan hastalara göre hem objektif hem sübjektif yaşam kalitelerinin ve sosyal işlevselliklerinin düşük olduğu gösterilmiştir (161). Çalışmamızda öznel psikolojik iyi oluş hali yüksek olan hastalarda sosyal işlevsellik, sosyal açıdan yararlı aktivite, kişisel-sosyal ilişkiler ve özbakım düzeylerinin daha iyi olduğu bulundu. Sabahlılık tipte olan hastaların sosyal işlevsellik, kişisel-sosyal ilişkiler ve özbakım düzeylerinin daha iyi olduğu bulundu**.** Benzer şekilde sağlıklı kişilerle yapılan bir çalışma akşamlılık tipi olanların sosyal, ailevi ve mesleki işlevselliklerinin sabah tipine göre daha kötü olduğunu göstermiştir (245). Buna ek olarak çalışmamızda uyku kalitesi kötü olanlarda rahatsız edici ve agresif davranışların daha fazla olduğu görüldü. Çalışmamıza benzer şekilde literatürde, kronik uyku bozukluğunun, şizofreni hastalarında sosyal işlevsellik ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (138). Akşamlılık tipi bireylerde, sabahlılığa kıyasla, daha fazla dikkatsizlik, alkol-madde bağımlılığı (69) ve daha düşük akademik başarı düzeyi çalışmalarda gösterilmiştir (70). Kötü uyku kalitesi şizofreni hastalarında daha düşük yaşam kalitesi ile (218), çalışmak daha iyi uyku ve sirkadiyen ritimlerle

ilişkilendirilmiştir (179). Literatürde çalışmamızın sonuçlarıyla paralel olarak, psikiyatri hastalarında uyku problemlerinin yüksek yaygınlık oranlarının, öfke ve saldırgan / şiddet içeren davranışlardan kısmen sorumlu olduğu düşünülmüştür (239-243).

Araştırmamızda, hastaların rahatsız edici ve saldırgan davranış düzeylerinin, kronotip, dürtüsellik alanı olan motor koordinasyon eksikliği, şizofreni semptomatolojisi, frontal lob işlevleri, uyku kalitesi, yaş, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, yatış sayısı ve depresif semptomlar tarafından orta düzeyde açıklandığı bulundu. Buna ek olarak sadece dürtüsellik, frontal lob işlevleri, yaş, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresinin yordayıcı oldukları saptandı. Literatürde çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, psikiyatri hastalarında uyku bozukluklarının, öfke ve saldırgan davranışlardan kısmen sorumlu olduğu düşünülmüştür (239-243). Bu zayıf dürtü kontrolü, bu tür bireylerin prefrontal alanındaki anatomik ve fonksiyonel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir ve uyku sorunlarının, dürtüsel saldırganlığın prefrontal davranışsal engellenmesinin eksikliğini daha da kötüleştirdiği gösterilmiştir (247-250). Bir çalışma, zihinsel olarak rahatsız olan şiddet suçlularının sağlıklı kontrollere kıyasla yavaş dalga uykusunun artmış olduğunu bulmuştur (251). Adli psikiyatri hastalarında yapılmış bir çalışma uyku bozukluklarının, saldırganlık ve dürtüsellik düzeyleri üzerine kısmen yordayıcı olduğunu göstermiştir (252). Çalışmamızda da hastalık başlangıç yaşının erken olması ve dolayısı ile hastalık süresinin artması hastaların frontal lob işlevlerinde daha fazla bozulmaya ve dolayısıyla dürtü kontrolünde zayıflamaya neden olarak rahatsız edici ve saldırgan davranış düzeylerinin artmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Sağlıklı kişilerle yapılan bir çalışmada agresif davranışlar, dikkat problemleri ve suç davranışları kronotip ile ilişkili bulunmuş ve bulgularımızı destekler şekilde akşamlılık tipinin diğer iki tipten daha yüksek oranlarda sıkıntı yaşadıkları ifade edilmiştir (246). Literatürde de PANSS skorunun rahatsız edici ve saldırgan davranış düzeyi ile pozitif korele olduğu, özellikle pozitif semptomlar ile fiziksel saldırganlık, düşmanlık ve BPSÖ toplam puanı arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (253-255).

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI VE ÜSTÜNLÜKLERİ

Çalışmamıza sadece Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesine bağlı hastaların alınmış olması örneklemi sınırlandırmakta olup, bu durum bulguların tüm popülasyona genellenmesini zorlaştırabilir. Ancak İstanbul'un göç alan bir şehir olması, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir hastalıkları hastanesinin Türkiye'nin her bölgesinden hasta kabul etmesi, nüfus özelliklerinin Türkiye'deki şizofreni hastalarının ortalama hasta evrenine yakın olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanında antipsikotik tipinin ve dozunun etkisinin açıklığa kavuşmamış olması, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırma yapılmamış olması, kesitsel olması, hastaların frontal lob işlevleri açısından IQ düzeylerinin değerlendirilmemiş olması kısıtlayıcı olabileceği düşünüldü, ancak hastaların eğitim düzeylerinin benzer olmasının karıştırıcı etkiyi azaltacağı öngörüldü. Ek olarak, bu çalışmada uyku bozukluklarının ölçümü, aktigrafi veya polisomnografi gibi daha fazla objektif değerlendirme olmaksızın, yalnızca kendi kendine bildirim anketlerine dayandırılmıştır. Hastaların sosyodemografik verilerinin ve klinik psikopatolojilerinin benzer olması çalışmanın daha homojen bir grupta uygulanmış olmasını sağladı. Literatüre baktığımızda şizofrenide uyku bozukluklarını, frontal lob işlevlerini, sosyal işlevselliği ayrı ayrı araştıran ve afektif bozukluklarda kronotipleri, biyolojik ritimleri araştıran pek çok çalışma vardır. Ancak çalışmamız şizofrenide kronotipin daha az araştırılmış bir alan olması ve kronotiplerin frontal lob işlevlerine ve sosyal işlevselliğe olan etkisi ve uyku ile etkileşimini değerlendirmesi açısından önemlidir. Çalışma sonuçlarımızın daha büyük örneklemli ve prospektif dizaynlı uzunlamasına çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Mevcut araştırmamızda akşamlılık tipte yer alan remisyondaki şizofreni hastalarında depresif semptomlarının hem ara tipte hem de sabahlılık tipte yer alan hastalardan daha yüksek olduğu saptandı.

-Benzer şekilde akşamlılık tipte yer alan remisyondaki şizofreni hastalarında sosyal işlevsellik düzeylerinin hem ara tipte hem de sabahlılık tipte yer alan hastalardan daha düşük olduğu saptandı. Akşamcıl tipte yer alan hastalarda sosyal işlevselliğin bir alt tipi olan kişisel ve sosyal ilişkilerin hem ara tipte hem de sabahçıl tipte yer alan hastalardan daha çok bozulma gösterdiği görüldü. Buna ek olarak akşamcıl tipte yer alan hastaların özbakım becerilerinin ara tipte yer alan hastalara göre daha kötü olduğu bulundu.

- Ayrıca akşamlılık tipte yer alan remisyondaki şizofreni hastaların hem ara tipte hem de sabahlılık tipte yer alan hastalara göre daha dürtüsel olduğu, uyku kalitesi ve psikolojik iyi oluşlarının daha kötü olduğu saptandı

-Kronotipten bağımsız olarak uyku kalitesi açısından gruplar değerlendirildiğinde ise uyku kalitesi iyi olan ve olmayan grubun frontal lob işlevleri haricinde değerlendirmeye alınan tüm klinik antiteler (depresif yakınmalar, sosyal işlevsellik, hastalığın klinik şiddeti, psikolojik iyi oluş, dürtüsellik) açısından farklılaştığı saptandı.

-Remisyonda olan şizofreni hastalarında sosyal işlevselliğin kronotip özellikleri, uyku hijyeni, psikolojik iyi oluş, biyolojik ritim, depresif belirtiler ve dürtüsellik ile ilişkili olduğu bulundu.

- Sonuç olarak, mevcut çalışmada tamamı remisyonda olan şizofreni hastaları incelenmiş olmasına karşın kronotip özelliklerinin birçok klinik görünüm ve komorbid durumlar üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda elde edilen

bulgular, günlük psikiyatri pratik uygulamalarında kronotip özelliklerinin sorgulanmasının ne denli önemli olduğunu vurgulamaktadır. Bu bağlamda kronotip özelliklerinin şizofreni hastalarının tedavisindeki öneminin farkında olmak, bu açıdan hastaları sorgulamak ve gerekli müdahalelerde bulunmak şizofreni hastalarında esas tedavi hedeflerinden biri olan işlevsellik alanında düzelme sağlama potansiyeline sahip olabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Lauriello, J., Bustillo, J. R., & Keith SJ. Schizophrenia: scope of the problem. In B. J. Sadock, & V. A. Sadock (Eds.), Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. (pp. 1345–1354); 2005.

2. Bernert, R.A., Hasler, B.P., Cromer, K.R., Joiner Jr. TE. Diurnal preferences and circadian phase: a meta-analysis.Sleep 29, A54–A55; 2006.

3. Does abnormal sleep impair memory consolidation in schizophrenia ? Neurosci H. 2009;1–8.

4. Cohrs S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia: Impact and effect of antipsychotics. CNS Drugs.22(11):939–62; 2008.

5. Haffmans PMJ, Hoencamp E, Knegtering HJ, van Heycop ten Ham BF. Sleep disturbance in schizophrenia. Br J Psychiatry.165(5):697–8; 1994.

6. Van Cauter E, Linkowski P, Kerkhofs M, Hubain P, L'hermite Balériaux M, Leclercq R, et al. Circadian and Sleep-Related Endocrine Rhythms in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 48(4):348–56; 1991.

7. Yetk S, Aydin H, Bozkurt A. Şizofreni Hastalarında Uyku Yapısı •.22(1):1–9; 2011.

8. Benson KL, Zarcone VP. Rapid Sleep Schizophrenia. 2015.

9. Lauer CJ, Schreiber W, Pollmächer T, Holsboer F, Krieg JC. Sleep in schizophrenia: A polysomnographic study on drug-naive patients. Neuropsychopharmacology.16(1):51–60; 1997.

10. Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. Nat Rev Neurosci.11(8):589–99; 2010.

11. Sawamura N, Ando T, Maruyama Y, Fujimuro M, Mochizuki H, Honjo K, et al. Nuclear DISC1 regulates CRE-mediated gene transcription and sleep homeostasis in the fruit fly. Mol Psychiatry.13(12):1138–48; 2008.

12. Young CE, Arima K, Xie J, Hu L, Beach TG, Falkai P, et al. SNAP-25 deficit and hippocampal connectivity in schizophrenia. Cereb Cortex.8(3):261–8; 1998.

13. Bromundt V, Köster M, Georgiev-Kill A, Opwis K, Wirz-Justice A, Stoppe G, et al. Sleep - Wake cycles and cognitive functioning in schizophrenia. Br J Psychiatry.198(4):269–76; 2011.

14. Harrison Y, Horne JA. The impact of sleep deprivation on decision making: A review. J Exp Psychol Appl. 6(3):236–49; 2000.

15. Taub JM, Berger R. Acute Shifts in the Sleep-Wakefulness Cycle : Effects on Performance and Mood An assumption underlying many stud- ies of behavior following sleep depriva- tion has been that a fixed quota of sleep is essential for meeting some invariant biological need . .;36(2); 1974.

16. Taub JM, Berger RJ. The effects of changing the phase and duration of sleep. J Exp Psychol Hum Percept Perform.;2(1):30–41; 1976.

17. Bakanli LIK, Hastaneler YEK, Hastaneler K, Sekreterl G, Osman M, Sa RUH, et al. Vaka yönetiminin şizofreni hastalarinin klinik belirtileri, sosyal işlevselliği ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri. 2016.

18. Ünal EKŞ, Aydin ET, Mete L. Ş izofrenide Sosyal İş levselli ğ i Yordayan Etmenler.;20(4):313–21; 2009.

19. Taillard J, Philip P, Chastang JF, Bioulac B. Validation of Horne and Ostberg Morningness-Eveningness Questionnaire in a Middle-Aged Population of French Workers. J Biol Rhythms. 2004;19(1):76–86.

20. Işık E, Taner E, Işık USoygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC HH. Güncel Psikiyatri. Ankara: Yayıma Hazırlık: Asimetrik Paralel; 81–115 p 2008.

21. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC HH. Şizofreni Kavramına Tarihsel Bir Bakış. Soygür H, Erkoç Ş, Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. No:6; Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi –;. 1-13. p; 2007.

22. Moskowitz A, Heim G. Eugen Bleuler's Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias (1911): A centenary appreciation and reconsideration. Schizophr Bull. 37(3):471–9; 2011.

23. Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. In: Hirsch SR, Weinberger DR, eds. Schizophrenia, 2nd ed.

24. Binbay T, Ulaş H, Elbi H AK. Turkiye'de Psikoz Epidemiyolojisi: Yaygınlık Tahminleri ve Başvuru Oranları Uzerine Sistematik Bir Gozden Gecirme. Turk Psikiyatri Dergisi; 40–52 p 2011.

25. McGrath J, Saha S, Chant D WJ. Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiologic Reviews.; 67–76. p. 2008.

26. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC HHsMA. Şizofreni Epidemiyolojisi. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar 13–28. p. 2007.

27. Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths [Internet]. Vol. 30, Psychiatric Clinics of North America. Psychiatr Clin North Am; p. 323–38.2007.

28. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. 356–359 p.

29. DF. L. Molecular genetics of schizophrenia: A review of the recent literature. Curr Opin Psychiatry. 16:157–70; 2003.

30. Mirnics K, Middleton FA, Stanwood GD, Lewis DA, Levitt P. Disease-specific changes in regulator of G-protein signaling 4 (RGS4) expression in schizophrenia. Mol Psychiatry . 6(3):293–301; 2001.

31. Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev M V., et al. Genetic variation in the 6p22.3 Gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. Am J Hum Genet. 71(2):337–48; 2002.

32. Karamustafalıoğlu O. Temel ve Klinik Psikiyatri. Güneş Tıp Kitabevi,; 201–269 p; 2018.

33. Ceylan ME ÇM. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri şizofreni. 1.cilt, 3.

34. Köroğlu E GC. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara. Hekimler Yayın Birliği. s. 184-205. p; 2007.

35. Kaplan and Sadock S. Kaplan and Sadock. 300–323 p 2004 .

36. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment: Meta-analysisof imaging studies. Arch Gen Psychiatry. 69(8):776–86; 2012.

37. Kaalund SS, Newburn EN, Ye T, Tao R, Li C, Deep-Soboslay A, et al. Contrasting changes in DRD1 and DRD2 splice variant expression in schizophrenia and affective disorders, and associations with SNPs in postmortem brain. Mol Psychiatry.19(12):1258–66; 2014.

38. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway. Vol. 35, Schizophrenia Bulletin. Schizophr Bull; p. 549–62. 2009.

39. Mundo E, Altamura AC, Vismara S, Zanardini R, Bignotti S, Randazzo R, et al. MCP-1 gene (SCYA2) and schizophrenia: A case-control association study. Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet. 132 B(1):1–4; 2005.

40. Javitt DC, Zukin SR, Heresco-Levy U, Umbricht D. Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia. Schizophr Bull.38(5):958–66; 2012.

41. Aniline O, Pitts FN. Phencyclidine (PCP): A review and perspectives [Internet]. Vol. 10, Critical Reviews in Toxicology. Informa Healthcare; p. 145–77 , 1982.

42. Haldun S, Alptekin K, Atbaşoğlu C HH. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 16;8. 2007.

43. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000;157(1):16–25.

44. Öztürk O. Ruh sağlığı ve bozuklukları. nobel tıp kitabevleri. 2015.

45. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: A 15-year followup of a Dutch incidence cohort. Schizophr Bull. 24(1):75–85. 1998.

46. J, Waterhouse, N Abacıoğlu HZ (Ed). Introduction to chronobiology in Fundamentals of Chronobiology and Chronotherapy. Ankara: Palme Yayıncılık; 1999.

47. Selvi Y, Beşiroğlu L AA. Kronobiyoloji ve Duygudurum Bozuklukları. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar; 368–86 p. 2011.

48. Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. Vol. 19, Nature Reviews Neuroscience. Nature Publishing Group; p. 453–69; 2018.

49. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks. Vol. 72, Annual Review of Physiology. Annu Rev Physiol; p. 517–49. 2009.

50. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals. Annu Rev Neurosci. 35(1):445–62; 2012.

51. Challet E. Keeping circadian time with hormones. Diabetes, Obes Metab. 2015;17(S1):76–83.

52. Evans JA, Davidson AJ. Health consequences of circadian disruption in humans and animal models. In: Progress in Molecular Biology and Translational Science. Elsevier B.V.; p. 283–323. 2013.

53. Korczak AL, Martynhak BJ, Pedrazzoli M, Brito AF, Louzada FM. Influence of chronotype and social zeitgebers on sleep/wake patterns. In: Brazilian Journal of Medical and Biological Research . Associacao Brasileira de Divulgacao Cientifica; 2008. p. 914–9.

54. Werner H, LeBourgeois MK, Geiger A, Jenni OG. Assessment of chronotype in four- to eleven-year-old children: Reliability and validity of the Children's ChronoType Questionnaire (CCTQ). Chronobiol Int. 2009;26(5):992–1014.

55. Randler C, Bilger S, Díaz-Morales JF. Associations among sleep, chronotype, parental monitoring, and pubertal development among German adolescents. J Psychol Interdiscip Appl.143(5):509–20; 2009.

56. Carrier J, Monk TH, Buysse DJ, Kupfer DJ. Sleep and morningness-eveningness in the "middle" years of life (20-59 y). J Sleep Res. 1997;6(4):230–7.

57. Soehner AM, Kennedy KS, Monk TH. Personality correlates with sleep-wake variables. Chronobiol Int. 24(5):889–903; .2007.

58. Taillard J, Philip P, Bioulac B. Morningness/eveningness and the need for sleep. J Sleep Res.8(4):291–5; 1999.

59. Baehr EK, Revelle W, Eastman CI. Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: With an emphasis on morningness-eveningness. J Sleep Res.9(2):117–27; 2000.

60. Hasler BP, Allen JJB, Sbarra DA, Bootzin RR, Bernert RA. Morningness-eveningness and depression: Preliminary evidence for the role of the behavioral activation system and positive affect. Psychiatry Res. 76(2–3):166–73; 2010.

61. Giannotti F, Cortesi F, Sebastiani T, Ottaviano S. Circadian preference, sleep and daytime behaviour in adolescence. J Sleep Res.11(3):191–9; 2002.

62. ADAN A. Chronotype and personality factors in the daily consumption of alcohol and psychostimulants. Vol. 89, Addiction. Addiction; 455–462 p. 1994.

63. Gau SSF, Merikangas KR. Similarities and differences in sleep-wake patterns among adults and their children. Sleep 27(2):299–304; . 2004.

64. Selvi Y, Aydin A, Boysan M, Atli A, Agargun MY, Besiroglu L. Associations between chronotype, sleep quality, suicidality, and depressive symptoms in patients with major depression and healthy controls. Chronobiol Int.27(9–10):1813–28; 2010.

65. Sato-Mito N, Shibata S, Sasaki S, Sato K. Dietary intake is associated with human chronotype as assessed by both morningnesseveningness score and preferred midpoint of sleep in young Japanese women. Int J Food Sci Nutr.62(5):525–32; 2011.

66. Kim KR, Jung YC, Shin MY, Namkoong K, Kim JK, Lee JH. Sleep disturbance in women with eating disorder: Prevalence and clinical characteristics. Psychiatry Res.2010;176(1):88–90.

67. Kitamura S, Hida A, Watanabe M, Enomoto M, Aritake-Okada S, Moriguchi Y, et al. Evening preference is related to the incidence of depressive states independent of sleep-wake conditions. Chronobiol Int. 27(9–10):1797–812; 2010.

68. Hidalgo MP, Caumo W, Posser M, Coccaro SB, Camozzato AL, Chaves MLF. Relationship between depressive mood and chronotype in healthy subjects. Psychiatry Clin Neurosci. 2009;63(3):283–90.

69. Manoach DS, Stickgold R. Does abnormal sleep impair memory consolidation in schizophrenia? Front Hum Neurosci. 3(SEP):1–8; 2009.

70. Poulin J, Daoust AM, Forest G, Stip E, Godbout R. Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naive patients with schizophrenia. Schizophr Res. 62(1–2):147–53; 2003.

71. Zarcone VP, Benson KL. BPRS symptom factors and sleep variables in schizophrenia. Psychiatry Res. 7;66(2–3):111–20; 1997.

72. Kajimura N, Kato M, Okuma T, Sekimoto M, Watanabe T, Takahashi K. Relationship between delta activity during all-night sleep and negative symptoms in Schizophrenia: A Preliminary Study. Biol Psychiatry. 1996 Mar 15;39(6):451–4.

73. Göder R, Boigs M, Braun S, Friege L, Fritzer G, Aldenhoff JB, et al. Impairment of visuospatial memory is associated with decreased slow wave sleep in schizophrenia. J Psychiatr Res. 2004 Nov;38(6):591–9.

74. Tandon R, Shipley JE, Taylor S, Greden JF, Eiser A, DeQuardo J, et al. Electroencephalographic Sleep Abnormalities in Schizophrenia: Relationship to Positive/Negative Symptoms and Prior Neuroleptic Treatment. Arch Gen Psychiatry. 1992;49(3):185–94.

75. Taylor SF, Tandon R, Shipley JE, Eiser AS, Goodson JA. Sleep onset REM periods in schizophrenic patients. Biol Psychiatry . 1991 Jul 15;30(2):205–9.

76. Goldman M, Tandon R, DeQuardo JR, Taylor SF, Goodson JA, McGrath M. Biological predictors of 1-year outcome in schizophrenia in males and females. Schizophr Res. 1996 Aug 23;21(2):65–73.

77. Benson KL, Sullivan E V., Lim KO, Lauriello J, Zarcone VP, Pfefferbaum A. Slow wave sleep and computed tomographic measures of brain morphology in schizophrenia. Psychiatry Res. 1996 Mar 29;60(2–3):125–34.

78. Keshavan MS, Cashmere JD, Miewald J, Yeragani VK. Decreased nonlinear complexity and chaos during sleep in first episode schizophrenia: A preliminary report. Schizophr Res. 2004 Dec 1;71(2–3):263–72.

79. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. Prim Care Companion J Clin Psychiatry [Internet]. 2004;6(Suppl 2):3–7.

80. Krystal AD, Thakur M, Roth T. Sleep disturbance in psychiatric disorders: Effects on function and quality of life in mood disorders, alcoholism, and schizophrenia. Ann Clin Psychiatry. 2008;20(1):39–46.

81. Gottlieb DJ, O'Connor GT, Wilk JB. Genome-wide association of sleep and circadian phenotypes. BMC Med Genet. 2007;8(SUPPL. 1):1–8.

82. Tomppo L, Hennah W, Lahermo P, Loukola A, Tuulio-Henriksson A, Suvisaari J, et al. Association Between Genes of Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) Interactors and Schizophrenia Supports the Role of the DISC1 Pathway in the Etiology of Major Mental Illnesses. Biol Psychiatry. 2009;65(12):1055–62.

83. McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. Pharmacol Ther. 2007;114(2):222–32.

84. Takao T, Tachikawa H, Kawanishi Y, Mizukami K, Asada T. CLOCK gene T3111C polymorphism is associated with Japanese schizophrenics: A preliminary study. Eur Neuropsychopharmacol.17(4):273–6; 2007.

85. Ding JM, Chen D, Weber ET, Faiman LE, Rea MA, Gillette MU. Resetting the biological clock: Mediation of nocturnal circadian shifts by glutamate and NO. Science (80-). 1994;266(5191):1713–7.

86. Pritchett D, Wulff K, Oliver PL, Bannerman DM, Davies KE, Harrison PJ, et al. Evaluating the links between schizophrenia and sleep and circadian rhythm disruption. J Neural Transm. 119(10):1061–75; 2012.

87. Waite F, Sheaves B, Isham L, Reeve S, Freeman D. Sleep and schizophrenia: From epiphenomenon to treatable causal target. Schizophr Res. 221:44–56; 2020.

88. Luthringer R, Staner L, Noel N, Muzet M, Gassmann-Mayer C, Talluri K, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study evaluating the effect of paliperidone extended-release tablets on sleep architecture in patients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol. 22(5):299–308; 2007.

89. Mishra A, Maiti R, Mishra BR, Jena M, Nath S, Sahu P. Effect of add-on ramelteon therapy on sleep and circadian rhythm disruption in patients with schizophrenia: A randomized controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. ;31:109–18; 2020.

90. Kraepelin, E. REK. Dementia Praecox and Paraphenia. 1971.

91. Bleuler E. Dementia praecox or the group of schizophrenias. . 1950.

92. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic Dysfunction of Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia: I. Regional Cerebral Blood Flow Evidence. Arch Gen Psychiatry.43(2):114–24; 1986.

93. Hollander E, Evers M. New developments in impulsivity. Vol. 358, Lancet. Elsevier Limited; p. 949–50; 2001.

94. Lima CF, Meireles LP, Fonseca R, Castro SL, Garrett C. The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. J Neurol. 255(11):1756–61; . 2008.

95. D.Ş. B. Yönetici iş levler, Frontal Lob ve Demans. Karakaş S, İrkeç C, Yüksel N. Beyin ve Nöropsikoloji. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi; 123–133 p; 2003.

96. Baddeley A. Recent developments in working memory. Curr Opin Neurobiol. 1998;8(2):234–8.

97. Van Der Linden M. The relationships between working memory and long-term memory. Comptes Rendus l'Academie des Sci - Ser III. 1998;321(2–3):175–7.

98. Barch DM. Cognition in Schizophrenia. Curr Dir Psychol Sci. 2003 Aug 22;12(4):146–50.

99. Laws KR, McKenna PJ. Psychotic symptoms and cognitive deficits: What relationship? Neurocase. 3(1):41–9; 1997.

100. S. Ç. Şizofreni ve Kognitif Bozukluklar, Klinik Psikiyatri 11(Ek 1). 2008. 9–16 p.

101. Palmer BW, Heaton RK, Kuck J, Braff D, et al. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? Neuropsychology. 1997;11(3):437–46.

102. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Cognitive dysfunction in schizophrenia followed up over 5 years, and its longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia. Psychol Med. 1990;20(4):835–42.

103. Heaton R, Paulsen JS, McAdams LA, Kuck J, Zisook S, Braff D, et al. Neuropsychological Deficits in Schizophrenics: Relationship to Age, Chronicity, and Dementia. Arch Gen Psychiatry. 1994;51(6):469–76.

104. Mockler D, Riordan J, Sharma T. Memory and intellectual deficits do not decline with age in schizophrenia. Schizophr Res. 1997 Jul 25;26(1):1–7.

105. Szöke A, Trandafir A, Dupont ME, Méary A, Schürhoff F, Leboyer M. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: Meta-analysis. Vol. 192, British Journal of Psychiatry. Br J Psychiatry; 2008. p. 248–57.

106. Karakaş S, İrkeç C İE. Kognitif Nörobilimler. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı Yayınları; 2008.

107. Goldberg TE, Ragland JD, Torrey EF, Gold JM, Bigelow LB, Weinberger DR. Neuropsychological Assessment of Monozygotic Twins Discordant for Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1990;47(11):1066–72.

108. Işık E. Güncel Şizofreni. Ankara: G.M. Matbaacılık ve Ticaret A.Ş; 2007.

109. Weickert TW, Goldberg TE. First- and second-generation antipsychotic medication and cognitive processing in schizophrenia. Vol. 7, Current Psychiatry Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2005. p. 304–10.

110. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, et al. Neuropsychological Deficits in Neuroleptic Naive Patients with First-Episode Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1994;51(2):124–31.

111. Vishnu Gopal Y, Variend H. First-episode schizophrenia: Review of cognitive deficits and cognitive remediation. Vol. 11, Advances in Psychiatric Treatment. 2005. p. 38–44.

112. Cornblatt BA, Keilp JG. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. Schizophr Bull. 20(1):31–46. 1994.;

113. Gleißner U, Helmstaedter C, Elger CE. Right hippocampal contribution to visual memory: A presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry.65(5):665–9; 1998.

114. Sözen D. SBST SÖZEL BELLEK VE WMS GÖRSEL BELLEK TESTLER ARASINDAK LŞKNN NCELENMES. 2005.

115. Paulsen JS, Heaton RK, Sadek JR, Perry W, Delis DC, Braff D, et al. The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. J Int Neuropsychol Soc. 1995 May 1;1(1):88–99.

116. Krueger JM, Obal F. Sleep function [Internet]. Vol. 8, Frontiers in Bioscience. Frontiers in Bioscience; 2003.

117. BuzsÁk G. Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. J Sleep Res. 7(S1):17–23; 1998.

118. Reid KJ, McGee-Koch LL, Zee PC. Cognition in circadian rhythm sleep disorders. 1st ed. Vol. 190, Progress in Brain Research. Elsevier B.V.; 3–20 p.; 2011.

119. Pocivavsek A, Rowland LM. Basic Neuroscience Illuminates Causal Relationship between Sleep and Memory: Translating to Schizophrenia. Schizophr Bull. 44(1):7–14; 2018.

120. Monti JM, BaHammam AS, Pandi-Perumal SR, Bromundt V, Spence DW, Cardinali DP, et al. Sleep and circadian rhythm dysregulation in schizophrenia. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 43(2013):209–16; 2013.

121. Bersani G, Garavini A, Iannitelli A, Quartini A, Nordio M, Di Biasi C, et al. Reduced pineal volume in male patients with schizophrenia: No relationship to clinical features of the illness. Neurosci Lett. 329(2):246–8; 2002.

122. Findikli E, Inci MF, Gökçe M, Findikli HA, Altun H, Karaaslan MF. Pineal gland volume in schizophrenia and mood disorders. Psychiatr Danub. 27(2):153–8; 2015.

123. Sandyk R, Kay SR. Pineal calcification in schizophrenia. Relationship to age of onset and tardive dyskinesia. Schizophr Res.5(1):85–6; 1991.

124. Sahbaz C, Özer OF, Kurtulmus A, Kırpınar I, Sahin F, Guloksuz S. Evidence for an association of serum melatonin concentrations with recognition and circadian preferences in patients with schizophrenia. Metab Brain Dis. 34(3):865–74; 2019.

125. Tripathi A, Kar SK, Shukla R. Cognitive deficits in schizophrenia: Understanding the biological correlates and remediation strategies. Clin Psychopharmacol Neurosci. 16(1):7–17; 2018.

126. Ragland JD, Ranganath C, Harms MP, Barch DM, Gold JM, Layher E, et al. Functional and neuroanatomic specificity of episodic memory dysfunction in schizophrenia: A functional magnetic resonance imaging study of the relational and item-specific encoding task. JAMA Psychiatry. 72(9):909–16; 2015.

127. Miller CL, Llenos IC, Dulay JR, Weis S. Upregulation of the initiating step of the kynurenine pathway in postmortem anterior cingulate cortex from individuals with schizophrenia and bipolar disorder. Brain Res. 1073–1074(1):25–37; 2006.

128. Anderson G, Maes M. Melatonin: An overlooked factor in schizophrenia and in the inhibition of anti-psychotic side effects. Metab Brain Dis. 27(2):113–9; 2012.

129. Erol A. ÜE. A. Şizofrenide Sosyal İşlevselliği Yordayan Etmenler. 2009;

130. Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD. Reliability , validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. Psychiatry Res. 161(2):213–24; 2008.

131. Taillard J, Philip P, Chastang J, Bioulac B. Journal of Biological Rhythms. 2004.

132. Davidson M, Keefe RSE. Cognitive impairment as a target for pharmacological treatment in schizophrenia. Schizophr Res.17(1):123–9; 1995.

133. Albrecht GL FR. Sociological perspective on health-related qulaity of life research, In: Albrecht GL, Fitzpatrick R, (Eds). Advanced in Medical Sociology, Quality of life in health care. London, Greenwich CT, Jai Press, 120-121; 1994.

134. Katschnig H. Schizophrenia and quality of life. Acta Psychiatr Scand. 102(407):33–7; 2000.

135. Katschnig H. Quality of life in mental disorders: challenges for research and clinical practice. World Psychiatry. 5(3):139–45; 2006.

136. Chan S, Yu IW. Quality of life of clients with schizophrenia. J Adv Nurs. 2004 Jan;45(1):72–83.

137. Bobes J, Garcia-Portilla MP, Bascaran MT, Saiz PA, Bouzoño M. Neuropsychiatric Manifestations of Neurodegenerative Disease. Vol. 9, Dialogues in Clinical Neuroscience. Servier International; 2007,. p. 215.

138. Khalesi Z, Jetha MK, Poole KL, Goldberg JO, Van Lieshout RJ, Schmidt LA. Shyness, hormones, and quality of life among adults with schizophrenia. Int J Neurosci. 2019 May 4;129(5):470–80.

139. DEVECİ A, ESEN DANACI A, YURTSEVER F, DENİZ F, GÜRLEK-YÜKSEL E. Şizofrenide psikososyal beceri eğitiminin belirti örüntüsü, içgörü, yaşam kalitesi ve intihar olasılığı üzerine etkisi. Türk Psikiyatr Derg. 19(3):266–73; 2008.

140. Menezes PR, Mann AH. The social adjustment of patients with schizophrenia: implications to the mental health policy in Brazil. Rev Saude Publica. 1993;27(5):340–9.

141. Addington J, Saeedi H, Addington D. Facial affect recognition: A mediator between cognitive and social functioning in psychosis? Schizophr Res. 85(1–3):142–50; 2006 .

142. Usall J, Haro JM, Ochoa S, Márquez M, Araya S. Influence of gender on social outcome in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 106(5):337–42; 2002.

143. Saraswat N, Rao K, Subbakrishna DK, Gangadhar BN. The Social Occupational Functioning Scale (SOFS): A brief measure of functional status in persons with schizophrenia. Schizophr Res. 81(2–3):301–9; 2006 .

144. Thorup A, Petersen L, Jeppesen P, Ohlenschlæger J, Christensen T, Krarup G, et al. Gender differences in young adults with first-episode schizophrenia spectrum disorders at baseline in the Danish OPUS study. J Nerv Ment Dis. 195(5):396–405; 2007.

145. Lewine R. At issue: Sex and gender in schizophrenia. Schizophr Bull. 2004;30(4):755–62.

146. Scholten MRM, Aleman A, Montagne B, Kahn RS. Schizophrenia and processing of facial emotions: Sex matters. Schizophr Res. 78(1):61–7; 2005.

147. Green MF KRBDMJ. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff"? Schizophr Bull DHHS Public Heal Serv 2000;26:119-36.

148. Norman RMG, Malla AK, McLean T, Voruganti LPN, Cortese L, McIntosh E, et al. The relationship of symptoms and level of functioning in schizophrenia to general wellbeing and the Quality of Life Scale. Acta Psychiatr Scand. 102(4):303–9; 2000.

149. Carpiniello B, Lai G, Pariante CM, Carta MG, Rudas N. Symptoms, standards of living and subjective quality of life: A comparative study of schizophrenic and depressed out-patients. Acta Psychiatr Scand. 96(4):235–41; 1997.

150. Kasckow JW, Twamley E, Mulchahey JJ, Carroll B, Sabai M, Strakowski SM, et al. Health-related quality of well-being in chronically hospitalized patients with schizophrenia: Comparison with matched outpatients. Psychiatry Res. 103(1):69–78; 2001.

151. Tomotake M. Quality of life and its predictors in people with schizophrenia. Vol. 58, Journal of Medical Investigation. University of Tokushima; p. 167–74; 2011.

152. Huppert JD, Weiss KA, Lim R, Pratt S, Smith TE. Quality of life in schizophrenia: Contributions of anxiety and depression. Schizophr Res. 51(2–3):171–80; 2001.

153. Marwaha S, Johnson S, Bebbington P, Angermeyer MC, Brugha T AJ. Correlates of subjective quality of life in people with schizophrenia: findings from the EuroSC study. J Nerv Ment Dis. 196(EuroSC Study Group.):196:87-94; 2008.

154. Górna K JKWLRF. Quality of life and depression in schizophrenic patients - PubMed [Internet]. Suppl 1:108–11. 2007 .

155. Addington J, Van Mastrigt S, Addington D. Patterns of premorbid functioning in first-episode psychosis: Initial presentation. Schizophr Res. 62(1–2):23–30; 2003 .

156. Malla AK, Norman RMG, Manchanda R, Townsend L. Symptoms, cognition, treatment adherence and functional outcome in first-episode psychosis. Psychol Med. 32(6):1109–19; 2002.

157. Smith TE, Hull JW, Huppert JD, Silverstein SM. Recovery from psychosis in schizophrenia and schizoaffective disorder: Symptoms and neurocognitive rate-limiters for the development of social behavior skills. Schizophr Res. 2002 Jun 1;55(3):229–37.

158. Cervellione KL, Burdick KE, Cottone JG, Rhinewine JP, Kumra S. Neurocognitive deficits in adolescents with schizophrenia: Longitudinal stability and predictive utility for short-term functional outcome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 46(7):867–78; 2007.

159. Øie M, Sundet K, Ueland T. Neurocognition and Functional Outcome in Early-Onset Schizophrenia and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A 13-Year Follow-Up. Neuropsychology. 25(1):25–35; 2011.

160. Nuechterlein KH, Subotnik KL, Green MF, Ventura J, Asarnow RF, Gitlin MJ, et al. Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. Schizophr Bull. 2011.

161. Fujii DE, Wylie AM. Neurocognition and community outcome in schizophrenia: long-term predictive validity. Schizophr Res. 2003 Feb ;59(2–3):219–23.

162. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. In: Schizophrenia Research. Schizophr Res; p. 21–8; 2004.

163. Van Dongen HPA, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: Dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. Sleep. 26(2):117–26; 2003.

164. Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg JC. Sleep deprivation and pain perception. Vol. 10, Sleep Medicine Reviews. Sleep Med Rev; p. 357–69; 2006.

165. Waterhouse J, Nevill A, Finnegan J, Williams P, Edwards B, Kao SY, et al. Further assessments of the relationship between jet lag and some of its symptoms. Chronobiol Int. 22(1):121–36; 2005.

166. Ford DE. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? JAMA J Am Med Assoc. 1989 Sep 15;262(11):1479–84.

167. Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M, Kim K, Shibui K, et al. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. Psychiatry Res. 97(2–3):165–72;2000.

168. Van Kammen DP, Van Kammen WM, Peters J, Goetz K NT. Decreased slow-wave sleep and enlarged lateral ventricles in schizophrenia. In Neuropsychopharmacology.; p. 1:265–271; 1988.

169. Chouinard S, Poulin J, Stip E, Godbout R. Sleep in untreated patients with schizophrenia: A meta-analysis. Schizophr Bull 30(4):957–67; 2004.

170. Martin JL, Jeste D V., Ancoli-Israel S. Older schizophrenia patients have more disrupted sleep and circadian rhythms than age-matched comparison subjects. J Psychiatr Res. 39(3):251–9; 2005.

171. Hofstetter JR, Lysaker PH, Mayeda AR. Quality of sleep in patients with schizophrenia is associated with quality of life and coping. BMC Psychiatry. 5(1):13; 2005.

172. Ritsner M, Kurs R, Ponizovsky A, Hadjez J. Perceived quality of life in schizophrenia: Relationships to sleep quality. Qual Life Res. 13(4):783–91; 2004.

173. Damiola F, Le Minli N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. Genes Dev. 14(23):2950–61; 2000.

174. Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, et al. The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence [Internet]. Vol. 14, Sleep Medicine Reviews. Sleep Med Rev; p. 19–31; 2010.

175. Mueser KT, Pratt SI, Bartels SJ, Forester B, Wolfe R, Cather C. Neurocognition and social skill in older persons with schizophrenia and major mood disorders: An analysis of gender and diagnosis effects. J Neurolinguistics. 23(3):297–317; 2010.

176. Aleman A, Hijman R, De Haan EHF, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: A meta-analysis. Am J Psychiatry . 156(9):1358–66; 1999.

177. Twamley EW, Jeste D V., Bellack AS. A review of cognitive training in schizophrenia [Internet]. Vol. 29, Schizophrenia Bulletin. DHHS Public Health Service; p. 359–82; 2003.

178. Burns T, Patrick D. Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies [Internet]. Vol. 116, Acta Psychiatrica Scandinavica. Acta Psychiatr Scand; p. 403–18; 2007.

179. Helldin L, Kane JM, Karilampi U, Norlander T, Archer T. Remission in prognosis of functional outcome: A new dimension in the treatment of patients with psychotic disorders. Schizophr Res. 93(1–3):160–8; 2007.

180. Schooler N. Relapse prevention and recovery in the treatment of schizophrenia - PubMed. j clin psychiatry. p. 19–23; 2006.

181. Ensari H, Gültekin BK KD ve ark. Bolu Toplum Ruh Sağlığı Merkezi hizmetlerinin şizofreni hastalarındaki yaşam kalitesi, yeti yitimi, genel ve sosyal işlevsellik üzerine etkisi: Bir yıllık izleme sonuçları. Anadolu Psikiyatri Derg 4. p. 108–14; 2013.

182. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 13(2):261–76; 1987.

183. Kostakoğlu E, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. Vol. 14, Türk Psikoloji Dergisi. p. 23–32; 1999.

184. Addington J. rating scale for schizophrenics report and observer reports of depression. 1990;3.

185. Atmaca GD, Durat G. Şizofreni hastalarında intihar olasılığının depresyon ve iç görüyle ilişkisi. Anadolu Psikiyatr Derg. 2017;

186. Patrick DL, Burns T, Morosini P. No Cop t yri Un f gh au or di o r S sp i z a vie s e o m w pro r an h i C a d bit o UK Lim sin th rc gl oris ia l ite op d u D y f se is Reliability , validity and ability to detect change of the clinician-rated Personal and Social Performance scale in pa. 25(2):325–38; 2009.

187. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social funtioning. Acta Psychiatr Scand. 101(4):323–9; 2000.

188. Juckel G, Schaub D, Fuchs N, Naumann U, Uhl I, Witthaus H, et al. Validation of the Personal and Social Performance (PSP) Scale in a German sample of acutely ill patients with schizophrenia. Schizophr Res. 104(1–3):287–93; 2008.

189. Aydemir Ö, Üçok A, Esen-danac A, Canpolat T, Karaday G, Emiro B, et al. Bireysel ve Sosyal Performans Ölçe ¤ i ’ nin Türkçe Sürümünün Geçerlilik ve Güvenilirlik Çal › flmas ›. 93–100; 2009.

190. Horne JA, Ostberg O. A self assessment questionnaire to determine Morningness Eveningness in human circadian rhythms. Vol. 4, International Journal of Chronobiology. p. 97–110; 1976.

191. Pündük Z, Gür H, Ercan İ. Sabahçıl-Akşamcıl Anketi Türkçe Uyarlamasında Güvenilirlik Çalışması. Türk Psikiyatr Derg. 16(1):40–5; 2005.

192. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. Neurology. 55(11):1621–6; 2000.

193. Güleç H, Kavakçi Ö, Güleç MY, Lu KO. fiizofreni Hastalar › nda Frontal De ¤ erlendirme Bataryas › Türkçe Uyarlamas › n › n Psikometrik Özellikleri. 2007;151–7.

194. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk

TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989;28:193–213. 1989;

195. Ağargün MY, Kara H AÖ. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliği ve Güvenirliği. Türk Psikiyatr Derg. 1996;

196. Journal HU, Telef B, Momentler P. Psikolojik İyi Oluş Ölçeği: Türkçeye Uyarlama, Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Derg. 2013;28(28–3):374–84.

197. Spinella M. Normative data and a short form of the Barratt Impulsiveness Scale. Int J Neurosci. 117(3):359–68; 2007.

198. Güleç H, Yazici M, Güleç H, Tamam L, Güleç MY, Turhan M, et al. Psychometric Properties of the Turkish Version of the Barratt Impulsiveness Scale-11 Evaluation of the CYP polymorphisms in psychiatry patients View project Is Anxiety and Depression Related with Personality in Caregivers for Patients with Bipolar Disorder? Vol. 18, Clinical Psychopharmacology. 2008

199. Güleç H, Karataş G, Ünivertsitesi Ç, Fakültesi T, Dalı A, Ruh E, et al. Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu (BIS-11-KF) Türkçe Uyarlama Çalışması. 2012.

200. Aydemir Ö, Akkaya C, Altinbaş K, Kora K, SüCüllüoglu 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):256–61.

201. Yates NJ. Schizophrenia: The role of sleep and circadian rhythms in regulating dopamine and psychosis. Rev Neurosci . 27(7):669–87; 2016.

202. Hofstetter JR, Mayeda AR, Happel CG, Lysaker PH. SLEEP AND DAILY ACTIVITY PREFERENCES IN SCHIZOPHRENIA: ASSOCIATIONS WITH NEUROCOGNITION AND SYMPTOMS. J Nerv Ment Dis [Internet]. 2003 Jun 1;191(6):408–10.

203. Fares S, Hermens DF, Naismith SL, White D, Hickie IB, Robillard R. Clinical correlates of chronotypes in young persons with mental disorders. Chronobiol Int. 2015 Oct 21;32(9):1183–91.

204. Lemoine P, Zawieja P, Ohayon MM. Associations between morningness/eveningness and psychopathology: Anepidemiological survey in three in-patient psychiatric clinics. J Psychiatr Res. 2013;47(8):1095–8.

205. Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS. Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. Bipolar Disord. 2008 Mar 1;10(2):271–5.

206. Mansour HA, Wood J, Chowdari K V., Dayal M, Thase ME, Kupfer DJ, et al. Circadian phase variation in bipolar I disorder. Chronobiol Int. 22(3):571–84;2005.

207. Feinberg I, Braun M, Koresko RL, Gottlieb F. Stage 4 Sleep in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1969 Sep 1;21(3):262–6.

208. Afonso P, Figueira ML, Paiva T. Sleep-wake patterns in schizophrenia patients compared to healthy controls. World J Biol Psychiatry. 15(7):517–24;2014

209. Afonso P, Brissos S, Figueira ML, Paiva T. Schizophrenia patients with predominantly positive symptoms have more disturbed sleep-wake cycles measured by actigraphy. Psychiatry Res [Internet]. 2011 Aug 30;189(1):62–6.

210. Drennan MD, Klauber MR, Kripke DF, Goyette LM. The effects of depression and age on the Horne-Ostberg morningness-eveningness score. J Affect Disord. 23(2):93–8; 1991.

211. Chelminski I, Ferraro FR, Petros T V., Plaud JJ. An analysis of the "eveningness-morningness" dimension in "depressive" college students. J Affect Disorder. 52(1–3):19–29;1999.

212. Jankowski KS. Is the shift in chronotype associated with an alteration in well-being? Biol Rhythm Res [Internet]. 2015 Mar 4 [cited 2021 Feb 16];46(2):237–48.

213. Gulec M, Selvi Y, Boysan M, Aydin A, Oral E, Aydin EF. Chronotype effects on general well-being and psychopathology levels in healthy young adults. Biol Rhythm Res. 44(3):457–68; 2013.

214. Randler C. Morningness - Eveningness and satisfaction with life. Soc Indic Res. 86(2):297–302; 2007.

215. Taillard J, Philip P, Chastang JF, Diefenbach K, Bioulac B. Is self-reported morbidity related to the circadian clock? J Biol Rhythms. 16(2):183–90; 2001.

216. Lunsford-Avery JR, Gonçalves B da SB, Brietzke E, Bressan RA, Gadelha A, Auerbach RP, et al. Adolescents at clinical-high risk for psychosis: Circadian rhythm disturbances predict worsened prognosis at 1-year follow-up. Schizophr Res 189:37–42.; 2017.

217. Jones CR, Campbell SS, Zone SE, Cooper F, Desano A, Murphy PJ, et al. Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans. Nat Med. (9):1062–5; 1999.

218. Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. J Clin Endocrinol Metab. 81(7):2468–73; 1996.

219. Emilien G MJ. Circadian system and sleep anomaly in depression. Ir J Psych Med. (16):18–23; 1999.

220. Hajak G LM. Time and depression:when the internal clock does not work. Medicographia. (32):146-151; 2010.

221. Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson BP, Hlastala SA, Luther JF, Sherrill JT, et al. Social rhythm disruption and stressful life events in the onset of bipolar and unipolar episodes. Psychol Med. 2000;30(5):1005–16.

222. Selvi Y, Aydin A, Atli A, Boysan M, Selvi F, Besiroglu L. Chronotype differences in suicidal behavior and impulsivity among suicide attempters. Chronobiol Int. 2011 Mar;28(2):170–5.

223. Stolarski M, Ledzińska M MG. Morning is tomorrow, evening is today: relationships between chronotype and time perspective. Biol Rhythm Res. 44(2):181–96; 2013.

224. Randler C. Association between morningness-eveningness and mental and physical health in adolescents. Psychol Heal Med. 2011;16(1):29–38.

225. Adan A, Natale V, Caci H, Prat G. Relationship between circadian typology and functional and dysfunctional impulsivity. Chronobiol Int. 27(3):606–19; 2010.

226. Shur-Fen Gau S, Soong W-T, Merikangas KR. INTRODUCTION SLEEP IS ONE OF THE BASIC COMPONENTS OF HUMAN BIO-LOGIC REGULATION. Recent studies reveal that the majority of ado-lescents suffer from insufficient sleep Correlates of Sleep-Wake Patterns among Children and Young Adolescents in Taiwan. Vol. 27, SLEEP. 2004.

227. Roberts RD, Kyllonen PC. Morningness-eveningness and intelligence: Early to bed, early to rise will likely make you anything but wise! Pers Individ Dif. 1999 Dec;27(6):1123–33.

228. Monk TH, Buysse DJ, Potts JM, DeGrazia JM, Kupfer DJ. Morningness-eveningness and lifestyle regularity. Chronobiol Int . 2004;21(3):435–43.

229. Benson KL, Faull KF, Zarcone VP. Evidence for the role of serotonin in the regulation of slow wave sleep in schizophrenia. Sleep. 14(2):133–9; 1991.

230. Neylan, van Kammen, Kelley P. Sleep in Schizophrenic Patients On and Off Haloperidol Therapy Clinically Stable vs Relapsed zophreni c. 2015.

231. Keshavan MS, Miewald J, Haas G, Sweeney J, Ganguli R, Reynolds CF. Slow-wave sleep and symptomatology in schizophrenia and related psychotic disorders. J Psychiatr Res. 29(4):303–14; 1995.

232. Keshavan MS, Reynolds CF, Miewald J, Montrose D. Slow-wave sleep deficits and outcome in schizophrenia and schizoaffective disorder. Acta Psychiatr Scand. 91(5):289–92; 1995.

233. Foster C, Bowers L, Nijman H. Aggressive behaviour on acute psychiatric wards: Prevalence, severity and management. J Adv Nurs [Internet]. 2007 Apr;58(2):140–9.

234. Nijman HLI, Merckelbach HLGJ, Allertz WFF, À Campo JMLG. Prevention of aggressive incidents on a closed psychiatric ward. Psychiatr Serv. 1997;48(5):694–8.

235. Posternak MA, Zimmerman M. Anger and aggression in psychiatric outpatients. J Clin Psychiatry [Internet]. 2002 [cited 2021 Feb 6];63(8):665–72.

236. Eronen M, Angermeyer MC, Schulze B. The psychiatric epidemiology of violent behaviour. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 1998 .

237. Hodgins S. Mental Disorder, Intellectual Deficiency, and Crime: Evidence from a Birth Cohort. Arch Gen Psychiatry. 49(6):476–83; 1992.

238. Huzmeli S. İki Uçlu Bozuklukta Biyolojik Ritim Örüntüsü ile Uyku Kalitesi Arasındaki İlişki. Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Psikiyatri Anabilim Dalı,; 2014.

239. Morin CM. Measuring outcomes in randomized clinical trials of insomnia treatments [Internet]. Vol. 7, Sleep Medicine Reviews. W.B. Saunders Ltd; p. 263–79; 2003.

240. Gau SSF, Shang CY, Merikangas KR, Chiu YN, Soong WT, Cheng ATA. Association between morningness-eveningness and behavioral/emotional problems among adolescents. In: Journal of Biological Rhythms. J Biol Rhythms; p. 268–74; 2007.

241. Lindberg N, Tani P, Appelberg B, Stenberg D, Naukkarinen H, Rimón R, et al. Sleep among Habitually Violent Offenders with Antisocial Personality Disorder. Neuropsychobiology 47(4):198–205; 2003.

242. Kamphuis J, Dijk DJ, Spreen M, Lancel M. The relation between poor sleep, impulsivity and aggression in forensic psychiatric patients. Physiol Behav. 123:168–73; 2014.

243. Mittal S, Patel V, Dave D, Tiwari D, Parmar M. Prevalence of Aggression and its correlation to psychopathology of first episode of Schizophrenia Spectrum Disorder: Study of 100 cases. J Res Med Dent Sci. 2(2):57; 2014.

244. Yesavage JA, Werner PD, Becker J, Holman C, Mills M. Inpatient evaluation of aggression in psychiatric patients. J Nerv Ment Dis. 169(5):299–302; 1981.

245. Tardiff K SA. Assaultive behavior among chronic psychiatric inpatients. Am J Psychiatry. (139):212–5; 1982.