



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

**ŞİZOFRENİ TANILI BİREYLERİN, ETKİLENMEMİŞ
KARDEŞLERİNİN KRONOTİP TERCİHİ VE PSİKOZ İÇİN
YÜKSEK RİSK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ,
PSİKOZ İÇİN YÜKSEK RİSK İLE KRONOTİP TERCİHİ
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Özge GÜCEOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

**ŞİZOFRENİ TANILI BİREYLERİN, ETKİLENMEMİŞ
KARDEŞLERİNİN KRONOTİP TERCİHİ VE PSİKOZ İÇİN
YÜKSEK RİSK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ,
PSİKOZ İÇİN YÜKSEK RİSK İLE KRONOTİP TERCİHİ
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Özge GÜCEOĞLU

Tez Danışmanı: Başasistan Dr. Gülsüm Zuhul KAMIŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde ilgisi ve desteğini devamlı yanımda hissettiğim, mesleki gelişimimizde eğitici ve yol gösterici olan kıymetli hocamız, idari ve klinik şefimiz Prof. Dr. Erol Göka'ya,

Uzmanlık eğitimimin her sürecinde yanımda olan, destekleyen, akademik ve klinik hayatıma büyük katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Uğurlu'ya ,

Birlikte çalışmaktan gurur duyduğum tez sürecimin tüm aşamalarında ilgi ve desteğini esirgemeyen, tez danışmanım olduğu için kendimi şanslı ve mutlu hissettiğim Başasistan Dr.Gülsüm Zuhal Kamış'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli katkılarıyla beni meslek hayatıma hazırlayan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım kıymetli hocalarım Prof. Dr. İhsan Tuncer Okay, Prof. Dr. Görkem Karakaş Uğurlu, Prof. Dr. Serdar Süleyman Can, Doç. Dr. Rabia Nazik Ekinci, Doç. Dr. Derya Güliz Mert, Doç. Dr. Hasan Kaya'ya ve Dr. Öğr. Üyesi Esra Kabadayı Şahin'e,

Dostluğuyla tez sürecinde ve her zaman yanımda olan, yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım Ayşe Mavi'ye ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, uzman, hemşire, psikolog ve diğer klinik çalışanlarımıza,

Hayatımın her anında desteğini ve sevgisini hissettiren, bugüne kadar üzerimde sonsuz emekleri olan biricik annem, babam ve kardeşlerime,

Varlığı şükür sebebim olan, sevgisini her daim hissettiren, yol arkadaşım, kıymetli eşim Erdal Güceoğlu'na,

Son olarak; bana sonsuz sevginin anlamını öğreten, canımdan öte canıma, biricik oğlum Dağhan'ıma

En içten duygularım ve tüm samimiyetimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özge GÜCEOĞLU

Ankara / 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Şizofreni	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tarihçe.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Risk Etmenleri.....	6
2.1.5. Etiyoloji.....	7
2.1.6. Tanı.....	10
2.1.7. Prognoz ve Klinik Gidiş	11
2.2. Şizofreni Risk Sendromları	12
2.3. Biyolojik Ritimler ve Kronotip	15
2.3.1. Kronotipler	17
2.3.2. Kronotipin Değerlendirilmesi	19
2.3.3. Kronotip ve Psikiyatrik Bozukluklar.....	20
2.4. Şizofreni ve Kronotip	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Araştırmanın Türü ve Kapsamı	23
3.2. Araştırmanın Örnekleme.....	23
3.3. Araştırmanın Aşamaları	26
3.4. Gereçler	27
3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu	27
3.4.2. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5).....	29

3.4.3. Münih Kronotipi Anketi (MKA).....	30
3.4.4. Sabahçılık-Akşamcılık Anketi (SAA).....	31
3.4.5. Toplumda Psişik Yaşantıları Değerlendirme Ölçeği- TPYÖ-42 (CAPE 42 - Community Assessment of Psychic Experiences).....	32
3.4.6. Hasta Sağlık Anketi-9 (HSA-9).....	33
3.4.7. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) (Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS).....	33
3.4.8. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ).....	34
3.4.9. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI).....	34
3.4.10. Duygudurum Bozuklukları Ölçeği (DDBÖ)	35
3.4.11. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ).....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	52
5.1. Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Veriler ve Klinik Değişkenler	53
5.2. Klinik Özellikleri.....	56
5.3. Uyku ile İlişkili Ölçekler.....	58
5.4. Kronotip Tercihi ile İlişkili Bulgular	60
5.5. UON Değişkenliği ve İlişkili Bulgular.....	62
5.6. Sirkadiyen Ritim Düzenlenmesi ve Sigara, Çay, Kahve İlişkisi.....	64
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	72
7. SONUÇ- ÖNERİLER	74
KAYNAKLAR	77

KISALTMALAR

%	: Yüzde
ARAS	: Asendan Retiküler Aktive Edici Sistem
AT	: Ara Tip
ATY	: Akşamcıl Tipe Yakın
BPRS	: Brief Psychiatric Rating Scale
CAPE-42	: Community Assessment of Psychic Experiences-42
CDI	: Calgary Depression Index
CŞDÖ	: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği
DDBÖ	: Duygudurum Bozuklukları Ölçeği
DLMO	: Dim Light Melatonin Onset
DRN	: Dorsal Raphe Nucleus
dUON	: Düzeltilmiş Uyku Orta Noktası
GWAS	: Genome Wide Association Studies
HSA-9	: Hasta Sağlık Anketi-9
ICD-11	: International Statistical Classification of Diseases-11
KAT	: Kesinlikle Akşamcıl Tip
KPDÖ	: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
KST	: Kesinlikle Sabahcıl Tip
LH	: Lateral Hipotalamus
M.Ö.	: Milattan Önce
MCQ	: Munich Chronotype Questionnaire
MDQ	: Mood Disorder Questionnaire
MEQ	: Morningness-Eveningness Questionnaire
MKA	: Münih Kronotip Anketi
MSFsc	: Sleep-Corrected Midsleep on Free Days
N	: Sayı
NRXN	: Neurexin
Ort	: Ortalama
p	: Anlamlılık Düzeyi
PHQ-9	: Patient Health Questionnaire-9
PSQI	: Pittsburgh Sleep Quality Index

PUKİ	: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
RELN	: Reelin
SAA	: Sabahcılık Akşamcılık Anketi
SCID-5	: Structured Clinical Interview for DSM-5
SCN	: Suprachiasmatic Nucleus
SJL	: Sosyal Jet Lag
ss	: Standart Sapma
SSRI/SNRI	: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/ Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor
STY	: Sabahcıl Tipe Yakın
töUON-Z	: Tanı öncesi Uyku Orta noktası Değişkenliği
TPYÖ-42	: Toplumda Psişik Yaşantıları Değerlendirme Ölçeği-42
UON	: Uyku Orta Noktası
VLPO	: Ventro Lateral Preoptik Çekirdek
YMDÖ	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği
YMRS	: Young Mania Rating Scale

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1.	Tüm Grupta Tanımlayıcı İstatistik Tablosu.....	36
Tablo 4.2.	Üç Grubun Sosyodemografik Klinik Özellikleri (SDKÖ) ve SDKÖ Açısından Karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.3.	Üç Grubun Klinik Ölçek Puan Ortalamaları ve Gruplar Arası Karşılaştırılması	41
Tablo 4.4.	Üç Grubun Uyku Ritmi ile İlişkili Olabilecek Diğer Değişkenler Açısından Karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.5.	Üç Grubun Uyku ile İlgili Ölçek Puan Ortalamaları ve Gruplar Arası Karşılaştırılması	43
Tablo 4.6.	Gruplara Göre Kronotip Dağılımları	44
Tablo 4.7.	Türkiye İçin Bildirilen Kesme Değerleri Baz Alınarak Son 1 aydaki UON'a göre Belirlenen Kronotip Oranları.....	45
Tablo 4.8.	Türkiye İçin Bildirilen Kesme Değerleri Baz Alınarak Tanı Öncesi UON'a Göre Belirlenen Kronotip Oranları.....	45
Tablo 4.9.	SAA ve MKA'ya göre Kronotip Sınıflandırması	46
Tablo 4.10.	UON Radyan Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması	46
Tablo 4.11.	Uyku Orta Noktalarına Göre Gruplar Arası Varyans	47
Tablo 4.12.	Hasta Grubunun Tanı Öncesi ve Son 1 Ay Uyku Orta Noktası Değişkenliği İlişkisi	47
Tablo 4.13.	Son 1 Ay Uyku Orta Noktası Değişkenliği	48
Tablo 4.14.	Tanı Öncesi Uyku Orta Noktası Değişkenliği	49
Tablo 4.15.	Hasta Grubunun Tanı Öncesi ve Son 1 Ay Uyku Orta Noktası Değişkenliğinin Karşılaştırılması	49
Tablo 4.16.	Tüm Grupta Uyku Orta Noktası Değişkenliğine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi	50
Tablo 4.17.	Şizofreni Hasta Grubunda Uyku Orta Nokta Değişkenliğine etki eden faktörler	50
Tablo 4.18.	Kardeş ve Sağlıklı Kontrol grubunda TPYÖ puanları ve UON-Z Ölçümleri Arasındaki İlişki Tablosu.....	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1.	Uyku Orta Noktası Değişkenliği (Son 1 Ay).....	48
Şekil 4.2.	Uyku Orta Noktası Değişkenliği (Tanı öncesi)	49



ŞİZOFRENİ TANILI BİREYLERİN, ETKİLENMEMİŞ KARDEŞLERİNİN KRONOTİP TERCİHİ VE PSİKOZ İÇİN YÜKSEK RİSK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ, PSİKOZ İÇİN YÜKSEK RİSK İLE KRONOTİP TERCİHİ İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda şizofreni hastalarında, hastaların etkilenmemiş kardeşlerinde ve sağlıklı kontrollerde kronotip tercihlerinin belirlenmesi; kronotip tercihleriyle ve uyku ile ilişkili olabilecek çeşitli klinik ve sosyodemografik özelliklerin belirlenmesi ve gruplar arasında karşılaştırılması; bu değişkenlerin kronotip tercihleri ve uyku kalitesi üzerine etkilerinin saptanması; kardeş grubu ve sağlıklı kontrol grubunda psikoz yüksek riskinin değerlendirilmesi ve bununla kronotip tercihi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde yatarak ve ayaktan takip ve tedavi edilmekte olan DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış, dışlama ve dahil etme kriterlerini karşılayan şizofreni tanılı hastalar, herhangi bir psikiyatrik hastalığı bulunmayan, dışlama ve dahil etme kriterlerini karşılayan bu hastaların kardeşleri ve halen psikiyatrik hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubu olmak üzere üç gruptan oluşan toplam 178 kişi alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen her üç gruba sosyodemografik veri formu, DSM-5 (Şizofreni tanısı için), SCID-5-CV (DSM 5 Eksen 1 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme), Münih Kronotipi Anketi (MKA), Sabahcılık Akşamcılık Anketi (SAA), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), ayrıca hasta gruba Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ), kardeş ve kontrol gruplarına ise Toplumda Psikik Yaşantıları Değerlendirme Ölçeği (TPYÖ-42) ve Hasta Sağlık Anketi-9 (HSA-9) uygulanmıştır.

Bulgular: Sabahcılık Akşamcılık Anketi (SAA)'ne göre 3 (sabahçıl, ara, akşamcıl tip) ve 5 (sabahçıl, sabahçıla yakın, ara, akşamcıla yakın, akşamcıl tip) gruba ayrılarak yapılan kronotip sınıflaması dikkate alındığında; kronotip dağılımları arasında üç grup arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Münih Kronotip Anketi

(MKA)'ne göre standart kronotip sınıflamasında sabahçılık ve akşamcılık oranı hasta grubunda tanı öncesi ve son 1 aylık dönemde kontrol grubundan anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$). Dairesel veri analizi ile uyku orta noktalarına göre gruplar arası varyansın anlamlı biçimde farklı olduğu saptandı ($p<0,001$), yani grupların uyku orta noktalarının her bir grup içinde anlamlı biçimde farklı dağıldığı saptandı. Katılımcıların uyku orta noktası değişkenlikleri için Z skoru hesaplandı. Hasta grubunun tanı öncesi ve son 1 ay uyku orta noktası değişkenliğinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0,894$). Son 1 aydaki uyku orta noktası değişkenliği Z değerleri ile karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). Sağlıklı kontrol-kardeş ($p=0,489$) ve kardeş-hasta grupları arasında ($p=0,076$) uyku orta nokta değişkenliği benzer bulundu. Tüm katılımcılarda uyku orta nokta değişkenliğini etkileyen faktörlerden; hasta grubunda olmak ve akşam sigara sayısı anlamlı ölçüde; şizofreni kardeşi olmak ve yaş ise anlamlılığa yakın ölçüde etkili yordayıcılar olduğu değerlendirildi. Şizofreni hastalarında uyku orta nokta değişkenliği ile tüketilen sigara ve çay miktarı ilişkili bulundu. TPYÖ-depresyon alt ölçek puanı ile uyku orta noktası değişkenliği arasında sağlıklı kontrol grubunda negatif yönde zayıf anlamlı korelasyon bulunmasına rağmen bu ilişki kardeş grubunda saptanmadı. Çalışmamızda TPYÖ-bizar alt ölçek puanları kontrol grubunda kardeş grubundan yüksek, TPYÖ-avolüsyon, sosyal içe çekilme ve TPYÖ-negatif alt ölçek puanları kardeş grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. PUKİ'ye göre şizofreni grubunun uyku süresi ve uyku latansı daha uzun, uyku ilacı kullanımı kardeş ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak yüksek saptandı.

Sonuç: Çalışmamız, şizofreni hastalarının sirkadiyen ritmi düzenleme ile ilgili endojen bir zorluk yaşadığı, kardeşlerde de hastalar kadar olmasa da benzer zorluklar bulunduğunu düşündürmektedir. Şizofreni hastalarının sirkadiyen ritimlerindeki endojen düzensizlikle baş edebilmek için sigara ve çay gibi maddeleri sirkadiyen ritmi düzenleyici (zeitgeber) olarak kullandıklarının saptanması dikkat çekicidir. Şizofreni hastalarında görülen kronotip değişkenliğinin, bu bozukluğa ait bağımsız bir fenomen olabileceği, alevlenme dönemlerinden bağımsız olması, tanı öncesi ve son 1 aylık dönemle tutarlı olması nedeniyle bu fenomenin riskli bireylerin değerlendirilmesi sırasında dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir. Şizofreni hastalarında ve psikoz açısından riskli bireylerde sirkadiyen ritim değişkenliğinin göz önünde

bulundurulması, sirkadiyen ritimdeki düzensizliklerle baş edebilmek için kullanılan sigara ya da aşırı çay-kahve tüketimi gibi yöntemler yerine sirkadiyen ritmi düzenleyebilecek farklı tedavi seçeneklerine yönelmede bir yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Kronotipi, Kardeş, Psikoz Yüksek Riski, Sirkadyen Ritim, Sabahçıl-Akşamcıl.



**EVALUATION OF UNAFFECTED SIBLINGS OF INDIVIDUALS
DIAGNOSED WITH SCHIZOPHRENIA IN TERMS OF CHRONOTYPE
PREFERENCE AND HIGH RISK FOR PSYCHOSIS, EXAMINATION OF
THE RELATIONSHIP BETWEEN HIGH RISK FOR PSYCHOSIS AND
CHRONOTYPE PREFERENCE**

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to determine chronotype preferences in schizophrenia patients, unaffected siblings of patients and healthy controls; to determine various clinical and sociodemographic characteristics that may be related to chronotype preferences and sleep and to compare them between groups; to determine the effects of these variables on chronotype preferences and sleep quality; to evaluate the high risk of psychosis in the sibling group and healthy control group and to examine the relationship between chronotype preferences and sleep quality.

Materials and Methods: A total of 178 people were included in our study, divided into three groups as patients diagnosed with schizophrenia according to DSM-5 diagnostic criteria who met the exclusion and inclusion criteria, consecutive siblings of these patients who met the exclusion and inclusion criteria and who did not have any psychiatric disorder, and healthy control group, who were being followed up and treated as inpatients and outpatients in the Psychiatry Clinic of Ankara Bilkent City Hospital. Sociodemographic data form, DSM-5 (for the diagnosis of schizophrenia), Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID-5), Morningness & Eveningness Scale (MEQ), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ) were applied to all three groups included in the study, In addition, BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), Young Mania Rating Scale (YMRS), Calgary Depression Index (CDI) were administered to the patient group, and CAPE-42 (Community Assessment of Psychic Experiences-42) and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) were administered to the sibling and control groups.

Results: Considering the chronotype classification according to the Morningness Eveningness Questionnaire (MEQ) divided into 3 (morning, intermediate, evening type) and 5 (morning, near morning, intermediate, near evening, evening type) groups; no difference was found between the three groups in chronotype

distributions ($p>0.05$). In the standardized chronotype classification according to the Munich Chronotype Questionnaire (MCQ), the proportion of morningness and eveningness was significantly higher in the patient group than in the control group before diagnosis and in the last 1-month period ($p<0.05$). Circular data analysis revealed that the variance between groups was significantly different according to sleep midpoints ($p<0.001$), meaning that the sleep midpoints of the groups were significantly differently distributed within each group. A Z score was calculated for the sleep midpoint variability of the participants. No significant difference was found between the pre-diagnosis and last 1 month sleep midpoint variability of the patient group ($p=0.894$). When sleep midpoint variability in the last 1 month was compared with Z values, a significant difference was found between the patient and control groups ($p=0.001$). Sleep midpoint variability was similar between healthy control-sibling ($p=0.489$) and sibling-patient groups ($p=0.076$). There was no significant difference between the pre-diagnosis and last 1 month sleep midpoint variability of the patient group ($p=0.894$). When sleep midpoint variability in the last 1 month was compared with Z values, a significant difference was found between the patient and control groups ($p=0.001$). The measurement of sleep midpoint variability was similar between healthy control-sibling ($p=0.489$) and sibling-patient groups ($p=0.076$). Among the factors affecting sleep midpoint variability in all participants, being schizophrenia patient and the number of cigarettes smoked in the evening were found to be significant predictors, while having a sibling with schizophrenia and age were found to be effective predictors close to significance. The amount of cigarettes, tea and coffee consumed was found to be associated with sleep midpoint variability in schizophrenia patients. Although a weak negative correlation was found between the CAPE-depression subscale score and sleep midpoint variability in the healthy control group. This relationship was not found in the sibling group. In our study, CAPE-bizar subscale scores were higher in the control group than in the sibling group, and CAPE-avolition, social withdrawal and CAPE-negative subscale scores were statistically higher in the sibling group than in the control group. According to PSQI, sleep duration and sleep latency were longer in the schizophrenia group and use of sleep medication was statistically higher in the sibling and control groups.

Conclusion: Our study suggests that patients with schizophrenia have an endogenous difficulty in regulating circadian rhythm and siblings have similar difficulties, although not as much as patients. It is noteworthy that schizophrenia patients were found to use substances such as cigarettes and tea as circadian rhythm regulators (zeitgeber) to cope with the endogenous irregularity in their circadian rhythms. Since the chronotype variability seen in schizophrenia patients may be an independent phenomenon of this disorder, is independent of exacerbation periods, and is consistent with the pre-diagnosis and last 1-month period, it suggests that this phenomenon should be taken into consideration during the evaluation of risky individuals. Consideration of circadian rhythm variability in patients with schizophrenia and in individuals at risk for psychosis may be a guide in turning to different treatment options that can regulate circadian rhythm instead of methods such as smoking or excessive tea and coffee consumption used to cope with irregularities in circadian rhythm.

Key Words: Schizophrenia, Chronotype, Sibling, High Risk of Psychosis, Circadian Rhythm, Morningness-Eveningness

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, çoğunlukla erken erişkinlik döneminde başlayan, bilişsel, emosyonel, algısal ve davranışsal alanlarda bozukluklarla seyreden, yıkıcı ve kronik seyirli bir ruhsal bozukluktur [1]. Aile öyküsü şizofreni gelişimi için en güçlü risk faktörüdür. Genel popülasyondaki ~%1 yaygınlık ile karşılaştırıldığında, şizofrenili bir bireyin akrabalarında bozukluğun gelişme riski önemli ölçüde yüksektir; yani bir akraba ile şizofrenili bir birey arasındaki ilişki ne kadar yakınsa, o kadar fazla gen paylaşılır, risk o kadar artar [2]. Son yıllarda şizofreninin etiyolojisi ve seyrinde sirkadiyen ritimlere olan ilgi artarken, sirkadiyen ifade ve kronotip tercihinine ilişkin hipotezlerin vurgulanması dikkat çekmektedir. Bir bireyin günlük aktivite ve uyku-uyanıklık zamanlamaları için sirkadiyen tercihinin ifade eden “kronotip”in ruh sağlığı ile ilişkisi artık bilinmekte [3], özellikle akşamcıl kronotip ile ruhsal bozukluklar arasındaki ilişki kabul görmektedir [4]. Kronotip altta yatan sirkadiyen ritmikliğın davranışsal bir tezahürüdür [5]. Kronotipler genellikle üçe ayrılmaktadır: sabah kronotipi (sabahçılık), akşam kronotipi (akşamcılık) ve ara kronotip (nötr veya tipsiz). Sabah kronotipi bireyler; erken yatıp erken kalkar ve en yüksek zihinsel ve fiziksel performanslarına sabah saatlerinde ulaşır. Akşam kronotipindeki bireyler daha geç kalkıp daha geç yatar ve en iyi performanslarına akşam saatlerinde ulaşırlar. Ara kronotip sabah veya akşam tercihi olamayan, yatma kalkma zamanları bu iki kronotip arasında olan bireylerdir [6].

Kronotiple ilgili ikiz çalışmaları sabah-akşam değişkenliğinin %40-%50'sinin genetik faktörlere bağlı olduğunu göstermektedir [7]. Akşam kronotipi, uyku kaybına ve sirkadiyen ritimlerin senkronizasyonunun bozulmasına yol açabilir. Akşam kronotipinin (sirkadiyen faz gecikmesi) ağır psikiyatrik hastalıklar için bir risk faktörü olduğu önceki çalışmalarla ortaya konulmuştur [4]. Yapılan araştırmalar, şizofreni hastalarında yüksek akşamcılık seviyeleri olduğunu [8-10], klinik [8] ve klinik olmayan örnekleme [11] akşam kronotiplerinin daha yüksek psikotik semptom şiddeti gösterdiğini bildirmektedir. Akşam kronotipinin yalnızca düzensiz uykuyu değil, aynı zamanda depresif ve pozitif semptomları, daha düşük uyku kalitesini, daha yüksek gündüz uykululuğunu ve düzensiz bir sosyal ritmi öngördüğü şizofrenisi olan ve olmayan kişilerde gözlemlenmiştir [12]. Yapılan bir çalışmada Lemoine ve

arkadaşları psikoz tanıılı hastaların sabahçıl kronotipte olduğunu [13], Hofstetter ve arkadaşları şizofreni tanıılı hastaların akşamcıl kronotipte olduğunu [8], Şahbaz ve arkadaşları ise ara tip kronotipte olduğunu [14] bildirmiştir. 2021’de yayınlanan bir metaanalizde şizofreni tanıılı hastaların sağlıklı kontrollere göre akşamcıl tipte olmaya eğilimli olduğu bildirilmiştir [15]. Şizofreni hastalarında sirkadiyen uyumsuzluk ve ciddi uyku-uyanıklık ritmi bozuklukları hastaların stabil dönemlerinde bile ortaya çıktıklarından [16], günlük işlevlerle açıklanamaz, bu da bu bozuklukların yalnızca bir hastalık belirtisi değil, aynı zamanda ruhsal bozukluktan bağımsız ortaya çıkan bireysel bir özellik olabileceğini düşündürmektedir [15]. Şizofreni hastalarında ortaya çıkan böyle bir özelliğin hastalık için bir risk göstergesi olup olmadığı araştırılmaya değerdir.

Şizofreni veya psikoz için riskli olarak değerlendirilebilecek çeşitli gruplar vardır. Psikoz yüksek risk grubu, temelde şüpheli düşünce, sosyal izolasyon, bilişsel işlevlerde bozulma ve eşik altı psikotik belirtiler ile ortaya çıkan psikoz öncesi bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Yapılan bir gözden geçirme çalışmasında klinik olarak psikoz yüksek riskine sahip bireylerin %12’sinin psikoz öyküsü olan birinci derece bir akrabası olduğu belirtilmiştir [17]. Bu nedenle psikoz için riskin değerlendirileceği herhangi bir çalışmanın şizofreni hastalarının aile bireylerinde yapılması riskli bireylerin tespiti açısından önemlidir. Yapılan çalışmalarda psikoz için klinik olarak yüksek risk taşıyan bireylerin, akşamcılığa karşı daha büyük bir eğilim ve depresif bozukluğu olan bireylerle benzer bir kronotip tercihi gösterdiği bildirilmiştir [18]. Bu eğilimin depresif belirtilerle mi psikoz riski ile mi ilgili olduğu merak uyandırıcıdır.

Şizofreni hastalarında daha fazla akşamcılık tercihi, hastalığın seyrini kötüleştiren, günlük işlevselliği ve sağlığı çeşitli şekillerde etkileyen bir faktör olabilir. Kronotip tercihinin şizofrenide klinik sonuçlara katkıda bulunabileceği ve şizofreni gelişiminde risk faktörü olarak potansiyel rolü nedeniyle, psikoz gelişmeden önceki sürecin ve psikoz için yüksek risk altındaki bireylerin kronotip tercihlerinin ele alınması önem arz eder. Kronotip psikiyatrik hastalık patogenezinde rol oynuyorsa ve bu saptanabilirse psikiyatrik hastalığı önlemek veya tedavi etmek için tasarlanacak olan terapötik müdahaleler için bir hedef olabilir. Şizofreni hastalarında kronotip tercihlerinin belirlenmesi ve kronotip tercihlerinin klinik değişkenlerle arasındaki ilişkinin incelenmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması bu konuda bilgi verici

olabilir. Ayrıca hastalanmamış kardeşlerin kronotip tercihlerinin belirlenmesi ve psikoz riski ile ilişkisinin incelenmesi kronotip tercihinin psikoz riskine işaret eden bir belirteç olup olmadığının aydınlatılması açısından değerli olabilir.

Bu nedenle bu çalışmada kronotipin şizofreni hastaları için tutarlı bir özellik olup olmadığının araştırılması, kronotip tercihinin psikoz riskine işaret eden bir belirteç olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla şizofrenide, onların etkilenmemiş kardeşlerinde ve sağlıklı kontrollerde kronotip tercihlerinin belirlenmesi; kronotip tercihleriyle ve uyku ile ilişkili olabilecek çeşitli klinik ve sosyodemografik özelliklerin belirlenmesi ve gruplar arasında karşılaştırılması; bu değişkenlerin kronotip tercihleri ve uyku kalitesi üzerine etkilerinin incelenmesi; kardeş grubu ve sağlıklı kontrol grubunda psikoz yüksek riskinin karşılaştırılması ve psikoz riski ile kronotip tercihi arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni

2.1.1. Tanım

Şizofreni, geç ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkan ve algı, duygulanım, yürütücü bilişsel işlevler ve sosyal ilişkilerde önemli bozulmalara yol açan, etiyolojisinde birçok faktörün yer aldığı bir ruhsal bozukluktur[19]. Sanrılar, varsanılar, dezorganize düşünme veya konuşma, büyük ölçüde dezorganize veya anormal motor davranış ve negatif belirtiler olmak üzere beş alanın bir veya daha fazlasındaki anormallikler ile karakterizedir [20]. Psikopatolojinin temel belirti kümeleri; pozitif belirtiler (sanrılar ve halüsinasyonlar da dahil olmak üzere gerçeklikle temasın bozulduğu psikotik bulgular), negatif belirtiler (motivasyon bozukluğu, spontan konuşmanın azalması, sosyal geri çekilme) ve bilişsel bozulmadır [21]. Pozitif semptomlar tekrarlama ve hafifleme eğilimindedir ancak bazı hastalarda uzun süreli olabilir. Negatif ve bilişsel semptomlar sıklıkla kroniktir ve sosyal işlevselliği olumsuz yönde etkileyebilir [22]. Şizofreni hastaları sıklıkla sosyal ilişkileri devam ettirebilme, belli bir işte sebat edebilme ve bağımsız yaşama becerisi gibi günlük yaşamın birçok alanında ciddi zorluklarla karşılaşır [23].

2.1.2. Tarihçe

Şizofreni ile ilgili ilk bilgiler M.Ö. yaklaşık 1400'e kadar uzanan Hint Veda metinlerine dayanmaktadır. Bu metinlerde ciddi öz bakım eksikliği yaşayanlardan, çıplak dolaşanlardan, kendini tanrı sananlardan, kaos ve boşluk içinde yaşayanlardan, dine aşırı karışanlardan bahsedilir [24]. M.Ö. 400'lü yıllarda Hipokrat, ruhsal bozuklukların aslında tıbbi durumlar olduğu ve vücut sıvılarının dengesizliğinin bir sonucu olduğunu öne sürmüştür [25]. Fransa'da Morel “démence précoce” terimini kullandı ve İskoçya'da Clouston “ergen deliliği” kavramını geliştirdi. Almanya'da Kahlbaum “katatonik sendrom” terimini, öğrencisi Hecker ise “hebefreni” terimini tanımladı [26]. 1896 yılında Emil Kraepelin, erken yaşlardan itibaren demansa dönüşen hastalığı “dementia praecox” olarak tanımladı. Kraepelin, hastalığın kronik olduğunu ve seyrinin çok kötü olduğunu vurgulamıştır [27]. Eugen Bleuler, dikkatini hastalığın ilerleyişi, belirtileri ve semptomlarına odaklamış ve Kraepelin'in ilk tanımını önemli ölçüde revize etmiştir. Bunu yaparken “Dementia praecox” terimini

kullanmak yerine, zihnin bölünmesini veya bölünmesini ifade eden “şizofreni” terimini icat etmiştir. Bleuler ayrıca şizofreninin tam anlamıyla bir hastalık olarak sınıflandırılmayacağını da savunmuştur. Bunun yerine, şizofreninin daha çok, farklı şekillerde ortaya çıkan bir grup hastalığa benzediğini savunmuştur [28]. Bleuler temel semptomları 4 gruba ayırmıştır. Bunlar çağrışım bozuklukları (association), iradede iki değerliliği (ambivalence), anormal duygulanımı (affect) ve gerçeklikten kopmanın yanı sıra otistik düşünce ve davranışları (autism) içerir.

Şizofreni tanı kriterleri, 1952 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan ilk Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nda (DSM) oluşturulmuştur. En son 2013 yılında düzenlenerek yayınlanan DSM-5'te şizofreni, "Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikozlar" başlığı altında tanımlanmıştır [29].

Bu tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir. Dolayısıyla şizofreni, 6 aydan uzun süren bir grup pozitif ve negatif semptomdan oluşan bir sendrom olarak tanımlanabilir ve farklı etiyolojileri, klinik tipleri ve farklı seyirleri olan bir grup hastalığı temsil eder.

2.1.3. Epidemiyoloji

Şizofreni, başlangıç yaşı, yaygınlığı ve ortaya çıkan yeti yitimi nedeniyle önemli ve tüm dünyada yaygın olan bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye Hıfzıssıhha Enstitüsü'ne göre şizofreni engelliliğe neden olan ilk 10 hastalık arasında yer alır [30]. Dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen, engelliliğin önde gelen nedenidir[31]. Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı %1'den azdır, nokta yaygınlığı %0,30-0,66'dır, yıllık görülme sıklığı 15,2/100.000'dir ve belirlenen yaygınlık coğrafi olarak beş kata kadar değişebilir [32]. Türkiye'de şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı 8,9/1000'dir [33]. Yaygınlık verileri göç tarihi, coğrafya veya sosyoekonomik durum gibi değişkenlere göre değişiklik gösterir [32, 34]. Şizofreni cinsiyetler arasında da farklı şekilde dağılmaktadır: Erkeklerin yaşam boyu şizofreni geliştirme riski kadınlara göre 1,4 kat daha fazladır [35].

Erkeklerde başlangıç yaşı kadınlara göre daha erken olup, erkeklerde 15-25 yaşlarında, kadınlarda ise 25-35 yaşlarında daha sık ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda 40 yaş civarı ve premenopozal dönem olmak üzere iki dönemde pik yaparak bimodal dağılım gösterir [36]. Ancak başlangıç yaşında cinsiyet farkı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [35].

Şizofreni genellikle genç erişkinlik döneminde başlasa da, farklı zamanlarda başlayan formları ayırt edilebilir: çocuklukta başlangıçlı, erken başlangıçlı, geç başlangıçlı. Çocukluk çağında başlayan ve 13 yaşından önce ortaya çıkan nadir vakalara “çok erken başlangıçlı şizofreni”, daha az görülen, 13-18 yaşları arasında başlayan vakalara ise "erken başlangıçlı şizofreni" adı verilir. Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü'ne (NIMH) göre, çok erken başlangıçlı şizofreni gibi çok erken şizofreni formlarının görülme sıklığı yalnızca % 0,04 civarındadır. İleri yaş başlangıçlı şizofreni konusunda ise hastalık 40-60 yaşları arasında başlıyorsa “Geç Başlangıçlı Şizofreni”, 60-65 yaşları arasında başlıyorsa “Çok Geç Başlangıçlı Şizofreni” olarak adlandırılmaktadır [35].

2.1.4. Risk Etmenleri

Şizofreni biyopsikososyal bir hastalık olmakla beraber, genetik yatkınlıklardan ve çevresel faktörlerden oluşan çok faktörlü bir etiyolojiden bahsedilmektedir. Bozukluğun oluşabilmesi için çeşitli risk faktörlerinin bir arada bulunması gerekir; riski artıran faktörler tek başına olduğunda şizofreniye neden olmaz. Belirli risk faktörlerinin bozukluğun gelişimine katkıda bulunabilmesi için bu risk faktörlerinin ne zaman ortaya çıktığı önemlidir. Poligenetik risk faktörlerinin varsayıldığı biyolojik duyarlılık ve gen-çevre etkileşimlerine ek olarak, hamileliğin ilk iki trimesteri ve ergenlik, beyin gelişiminin özellikle hassas dönemleridir. Doğum öncesi risk faktörlerinin çoğu genetik özellikler gösterir ve çevresel risk faktörlerinin etkisi sınırlıdır. Şizofreni için en önemli risk faktörü hastanın ailesinde ve birinci derece akrabalarında ruhsal hastalık öyküsü bulunmasıdır. Aile çalışmaları, ebeveynlerden birinin şizofreni hastası olması durumunda, bunu kalıtsal olarak alma şansının %13 olduğunu göstermektedir. Her iki ebeveyn de etkileniyorsa oran %20'dir. Tek yumurta ikizleri arasında yaşamları boyunca şizofreniye yakalanma olasılığı yüzde 80 iken çift yumurta ikizlerinde bu oran yüzde 40'tır [37, 38]. Birinci derece akrabada herhangi bir ruhsal hastalık bulunması, şizofreni gelişme riskini 2-3 kat artırır [39]. Araştırmalar, yaşla birlikte spermden meydana gelen de novo mutasyonlara bağlı olarak ileri baba yaşı ile şizofreni arasında bir ilişki olduğunu bildirmektedir [40]. Araştırmalar, doğası gereği çoğunlukla çevresel olan perinatal risk faktörlerinin, çocukların nörogelişimini olumsuz etkileyerek şizofreniye katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Annenin stresi, annenin yetersiz beslenmesi/açlık atakları, hamilelik sırasındaki enfeksiyonlar,

hamilelik sırasındaki komplikasyonlar (kanama, prematürite), doğum komplikasyonları/doğum travması, fetal hipoksi ve fetal oluşumu etkileyen faktörlerdir [41]. Kış ve ilkbahar doğumlarının şizofreni riskini artırdığı, gebelikte geçirilen enfeksiyonların, mevsime bağlı anne stresinin artmasının ve coğrafi farklılıkların bunda payı olabileceği öne sürülmektedir [42, 43].

Doğum sonrası ve çocukluk çağı travmaları, göç, zorbalık gibi çevresel risk faktörlerinin şizofreni gelişiminde rol oynadığı, genlerin ve çevrenin etkileşimi ile riskin arttığı bildirilmektedir. Ebeveyn kaybı, ebeveyn ayrılığı ve şizofreni arasında risk ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [44]. Ergenlik gibi beyin gelişiminin hassas aşamalarında, çevresel stres etkenleri kortizol salgısının artmasına neden olabilir ve bu da şizofreni riskini artırır. Kentsel ortamlarda büyüyen insanların şizofreni geliştirme riski, kırsal ortamlarda büyüyenlere göre yaklaşık üç kat daha fazladır [45]. Göçmenlik ve sosyal azınlık olma psikoz için risk faktörleridir[46].

Esrar kullanımı ile psikoz gelişme riski %40 artar. Her ne kadar kullanılan miktar, içilen ürünün etkisi ve kullanım süresi de şizofreninin gelişiminde rol oynasa da araştırmalar şizofreni hastalarının esrar kullanma olasılığının 4,6 kat daha fazla olduğunu göstermektedir [47]. Yetişkinliğin ilerleyen dönemlerinde emeklilik, ölüm ve hormonal değişiklikler gibi psikososyal risk faktörleri şizofreni gelişimi için önemlidir.

Gelişimin erken dönemindeki bireysel risk faktörleri, yaşamın ilerleyen dönemlerinde olduğundan daha şiddetli bir hastalık seyrine yol açabilir [35].

2.1.5. Etiyoloji

Şizofreni, klinik olarak çeşitli belirtiler ve semptom şiddetiyle ortaya çıkan, bugüne kadar birçok etiyolojik mekanizmanın araştırıldığı heterojen bir hastalıktır. Şizofreninin nedeninin net şekilde bilinmediğini ve birçok genetik ve genetik olmayan faktörün etkileşimi sonucu ortaya çıktığını, genetik yatkınlık ile çevresel faktörler arasındaki etkileşimi yansıttığını biliyoruz. Dolayısıyla günümüzde kabul edilen görüşlere göre şizofreninin etiyolojisine ilişkin birbirini tamamlayan ya da örtüşen çok sayıda teori bulunmaktadır. Mevcut kanıtlar şizofreninin çok faktörlü nörogelişimsel patogenezi desteklemektedir [48]. Her ne kadar sporadik, ailesel olmayan şizofreni

vakaları yaygın olsa da, aile öyküsü şizofreni gelişimi için en güçlü ve en tekrarlanabilir risk faktörü olmaya devam etmektedir [49].

Şizofreni hastalarının akrabalarında hastalığa yakalanma riski önemli ölçüde daha yüksektir. Şizofreni hastasının birinci derece akrabalarında ise %10-15, ikinci derece akrabalarında şizofreni gelişme riski %2-4 arasında değişmekte olup, yakınlık derecesi arttıkça risk de artacaktır [50]. Monozigot ikizlerde hastalık konkordansı %33-78 oranında değişirken, dizigot ikizlerde oran %8-28 arasında değişir. Aile çalışmaları, ebeveynlerden birinin şizofreni hastası olması durumunda, bunu kalıtsal olarak alma şansının %13 olduğunu göstermektedir. Her iki ebeveyn de etkileniyorsa oran %50'dir [51]. Şizofreni hastalarının kardeşlerinin hastalığa yakalanma riski genel nüfusa göre 8-10 kat daha fazladır [52]. Genetik çalışmalarda şizofreniyle ilişkilendirilen birçok gen ve kromozomal bölge keşfedilmiş, hastalığın Mendelyen hastalıklarda olduğu gibi tek bir genle geçmediği, birçok gene bağlı olduğu belirlenmiştir [53]. Genetik çalışmalarda genomlarının tamamını paylaşan tek yumurta ikizlerinin uyum oranı yalnızca %45'tir [54]. Bu, genetiğin güçlü bir rolünü desteklese de, genetik faktörler şizofreni patofizyolojisinin yalnızca belirli bir bölümünü açıklayabildiğinden, şizofreninin gelişimini destekleyen başka çevresel ve diğer faktörlerin de olduğu varsayılabilir.

Şizofreni gelişiminde çeşitli nörotransmitter sistemlerindeki bozukluklar rol oynamaktadır. Dopamin antagonistleriyle başarılı tedavi sayesinde şizofreninin dopamin sisteminin bir hastalığı olduğu varsayılmaktadır. Şizofrenideki baskın olan biyolojik teoriler, pozitif semptomların başlangıcında aşırı striatal presinaptik dopamin sentezinin rolünü vurgulamaktadır [55, 56]. Şizofrenide dopamin hipotezi, şizofreninin negatif belirtilerinden prefrontal kortikal dopamin azalmasının (dopaminerjik hipofonksiyon); pozitif belirtilerden ise mezolimbik dopamin artışının (dopaminerjik hiperfonksiyon) sorumlu olduğunu öne sürer. Ayrıca dopamin hipotezi şizofreniyle ilgili çeşitli risk faktörlerinin “son yolak” olarak dopaminerjik sistemi etkilediği [57], bunun sonucunda subkortikal dopaminin presinaptik bölgede artarak aşırı dopamin nörotransmisyonuna yol açtığı öne sürülmüştür. Artan dopaminerjik aktivite, semptom boyutlarının, özellikle de psikotik semptomların artmasıyla ilişkilidir. Ancak bu bağlamda ele alınırsa yalnızca şizofreni ile sınırlı değildir; şizofreninin henüz tam olarak ortaya çıkmadığı prodromal dönemde de

görülebilmektedir [58]. Şizofreni hastalarında yapılan in vivo görüntüleme çalışmalarında da striatal dopamin düzeylerinde artış bulunmuştur. Bu bulgu sadece şizofreni hastalarında değil, şizofreni riski taşıyan bireylerde de gözlenmiştir[59].

Serotoninin dopaminerjik sistem üzerindeki inhibitör etkisi ve serotonerjik halüsinogenlerin algısal bozukluklara, halüsinasyonlara, dikkat azalmasına, duygusal değişkenliğe ve düşünce bozukluklarına neden olması, şizofreni patofizyolojisinde serotoninin rolüne vurgu yapmıştır[60]. Mevcut teoriler aşırı serotoninin şizofreninin negatif ve pozitif semptomlarının gelişiminde rol oynadığını öne sürmektedir. GABA'nın dopamin aktivitesi üzerinde düzenleyici etkisi vardır ve inhibitör GABAerjik nöronların kaybı, dopaminerjik nöronların aşırı aktivitesine yol açar[25].

Şizofrenide etkilenen bir diğer nörotransmitter sistem ise negatif ve bilişsel belirtilerle ilişkili olan glutamaterjik sistemdir. Fensiklidin veya ketamin gibi NMDA reseptörlerine antagonist olan maddelerin ve azalmış NMDA reseptör fonksiyonunun şizofreninin psikotik semptomlarına katkıda bulunduğu hipotezini destekleyen güçlü kanıtlar vardır [61, 62]. Diatesis-stres modeli, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin, dopamin sinyallemedeki değişiklikler de dahil olmak üzere nöral devre fonksiyon bozukluğuna yol açacağını öne sürmektedir [63]. Epidemiyolojik çalışmalar psikozun başlangıcında stres/kortizolün anahtar rolünü desteklemektedir[64]. Veriler göç [65], işitme bozukluğu [66], çocuklara kötü muamele [67], yetersiz ebeveyn bakımı [68] ve yüksek striatal dopamin sentezi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Esrarın aktif maddesi olan tetrahidro kannabidiolün akut uygulamasının dopamin salınımını arttırdığı bildirilmiştir [69]. Bununla birlikte, paradoksal olarak, uzun süreli esrar kullanımı [70] ve zor erken doğum [71] striatal dopaminin azalmasıyla ilişkilidir. Dopamin reseptörlerinin strese duyarlılığı veya düzensizliği, farklı maruziyetlerin genetik yatkınlıklarla etkileşime girerek daha yüksek şizofreni riski oluşturmalarının bir yolu olabilir [55]. Şizofreninin nörogelişimsel hipotezi, erken gebelikte başlayan patolojik nörogelişimsel süreçlerin, sıklıkla ciddi biyolojik ve psikolojik strese yanıt olarak psikotik semptomların ortaya çıkmasına katkıda bulunan nöronal devrelerle sonuçlandığını bildirmektedir[72].

Yapısal nörogörüntüleme çalışmalarında şizofreni hastalarında kortikal bölgelerde gri madde hacminde azalma gözlenmiştir. Özellikle duygu, davranış kontrolü ve hafıza ile ilgili bilişsel işlevlerde rol oynayan frontal ve limbik bölgelerde

incelme rapor edilmiştir. Hastalığın başlangıcında gri ve beyaz madde kaybı beyinde küçülmeye neden olur, ancak tanı sonrasında gri madde kaybı artarken beyaz madde sabit kalmaktadır [73]. Kortikal doku kaybına lateral ventriküllerin genişlemesi eşlik etmekte ve bu genişlemenin ilerleyici olduğu belirtilmektedir[74].

2.1.6. Tanı

Şizofreni tanısı koymak için iki kılavuz kullanılmaktadır. Bunlar, Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından 2022 yılında güncellenen Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı gözden geçirilmiş 5. baskısı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition Text revision) (DSM-5-TR) ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2019 yılında yayınlanan Hastalıkların Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 11. revizyonudur (International Statistical Classification of Diseases) (ICD-11).

DSM-5-TR'ye göre şizofreni tanı kriterleri şunlardır:

A. Aşağıdaki belirtilerden en az ikisi (ya da daha fazlası), bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az biri sanrılar, varsanılar veya dezorganize konuşma olmalıdır.

1. Sanrı
2. Varsanı
3. Dezorganize konuşma
4. Dezorganize ya da katatonik davranış
5. Negatif semptomlar (aloji, avolüsyon veya küntleşmiş duygulanım)

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 başarıyla 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 eşik altı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoaffektif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon ve bipolar bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak major 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 ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa şizofreni tanısı konulabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra, belirgin sanrılar ya da varsanılar en az bir aylık bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.

Şizofreni A tanı kriterlerinin en az bir gün, ancak 1 aydan daha kısa sürdüğü ve en sonunda hastalık öncesi işlevselliğe geri dönüldüğü durumda kısa psikotik bozukluk; en az 1 ay ancak 6 ayda daha kısa sürdüğü durumda ise şizofreniform bozukluk tanısı konmaktadır.

2.1.7. Prognoz ve Klinik Gidiş

Şizofreni, yeti yitimine neden olan, akut alevlenmeler ve iyileşme dönemleriyle giden kronik bir bozukluktur. Hastalar prodromal dönem olarak adlandırılan hastalık öncesi süreçte şizoid veya şizotipal kişilik özellikleri sergileyebilir; bu dönemde içe kapanma, ilgi ve istekte azalma, bilişsel değişiklikler, işlevsellikte bozulma gibi belirti ve bulgular ortaya çıkabilir [75]. Her akut alevlenmede hastada giderek artan bilişsel ve işlevsel bozulma gözlenmekte ve hastalığın kronikleşme olasılığı artmaktadır. Hastalığın ilk 5 yılındaki seyri hastalığın genel seyrini öngörebilmektedir [75, 76]. Hastaların %10-20'sinde hafif belirtiler görülürken, %40-60'ında yaşamı tehdit eden bozukluk mevcuttur [75].

Normal zeka, orta-yüksek sosyoekonomik düzey, kadın, evli, doğum öncesi komplikasyon olmaması, ailede şizofreni öyküsü olmaması, 20'li yaşlarda veya daha

sonra başlamış olması, akut başlangıç, strese bağlı başlangıç, hastalığın başlangıcında konfüzyon ve atipik belirtilerin varlığı, düşünce bozukluğu, negatif ve bilişsel belirtilerin olmaması, depresif belirtilerin varlığı, hastanın tedaviye iyi uyumu iyi prognostik göstergelerdir [77]. Şizofreni tedavisinin en önemli hedefleri akut semptomların kontrolü, yeni atakların önlenmesi ve sosyal uyum ve işlevselliğin artırılmasıdır. Şizofreni tedavisinde temel yöntem ilaç tedavisidir ve antipsikotik ilaçlar şizofreni tedavisinin temelini oluşturur[77]. Şizofreni hastalarına yönelik psikososyal tedavi ve farmakoterapi birbirini tamamlar ve yaşam kalitesi ve işlevsellik üzerinde olumlu etkiye sahiptir.

2.2. Şizofreni Risk Sendromları

Son 30 yılda şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların erken tanınması ve risk altındaki bireylerin belirlenmesi psikiyatrik klinik hizmetlerin ana odak noktası olmuştur. Şizofreni kronik ve sakatlığa neden olan bir hastalıktır ve ne kadar erken teşhis edilir ve tedaviye başlanırsa prognoz da o kadar iyi olur. İlk psikotik atak geçiren hastaların çoğunun geriye dönük incelenmesi, eşik altı veya spesifik olmayan semptomlar ve/veya işlevsellik kaybıyla karakterize edilen, açık semptomların başlamasından birkaç yıl önce prodromal bir dönem olduğunu göstermektedir[78]. Hastaların büyük bir kısmının bu prodromal evreyi yaşıyor olması, şizofreni başlangıcından ve ilk psikotik atak öncesinde hastalığa sahip risk altındaki bireylerin tespit edilip edilemeyeceği ve psikoz başlangıcında yer alan risk faktörlerine ve etiyolojik mekanizmaların anlaşılmasına yönelik bir pencere olup olmayacağı ve önleyici müdahale fırsatlarının olup olmadığı sorularını akla getirmektedir. Bu bağlamda alan yazında şizofreni için risk sendromlarını belirlemeye yönelik girişimlerde bulunulmuştur. Psikoz için risk durumların; birinci derece akrabalarda psikoz öyküsü, şizotipal kişilik bozukluğu (aile öyküsü olmaksızın), psikoz benzeri deneyimler, psikotik olmayan non-spesifik psikiyatrik belirtiler ve negatif belirtiler olduğu rapor edilmiştir. Aile yükü, yaklaşık %80 oranında yüksek kalıtsallığa sahip olan şizofrenide en tutarlı risk faktörü olarak belirlenmiştir[79]. Akrabalık arttıkça risk artmaktadır. Eşhastalanma riski tek yumurta ikizlerinde %44-52, şizofreni hastalarının çocuklarında %10, kardeşlerde ise %7-8'dir[80].

Bu kalıtsallık nedeniyle “*aileseel yüksek risk*”ten bahsedilmektedir. “*Aileseel yüksek risk*” terimi tipik olarak psikoz öyküsü olan birinci derece bir akrabaya sahip olmak olarak tanımlanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar *aileseel yüksek riskli* grupların psikoz için en önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir[17]. Psikoz için başka bir risk tanımı, psikoz için “*linik yüksek risk*” durumudur. “*linik yüksek risk*”, semptomların süresi ve şiddetinin şizofreni kriterlerini karşılamadığı ve bilişsel işlevin bozulabileceği eşik altı semptomlarla karakterize, açık psikoz riskini belirten bir klinik sendromdur[81]. Psikoz yüksek risk yaklaşımı, büyük ölçüde psikotik belirtilerin şiddet ve süre açısından bir eşğin altında olmasına dayanır. Kısa bir süre içinde (örneğin bir veya iki yıl) psikozla ilerlemenin beklendiği, klinik olarak psikoz açısından yüksek riskli bir durumu “(Clinical High Risk, CHR)” tanımlar. Günümüzde psikoz için klinik yüksek riskli koşulları tanımlamaya yönelik iki tamamlayıcı yaklaşım vardır: “*Çok yüksek risk (ultra high risk, UHR) kriterleri*” ve “*Temel semptom kriterleri*” [82].

Klinik yüksek riskli durumların tanısı, spesifik klinik kriterlere dayanmaktadır. Bunlardan klinik olarak yüksek riskli bireyleri değerlendirmek için “*Çok yüksek risk (ultra high risk, UHR) kriterleri*” tanısı;

- 1) Hafif psikotik belirtiler (attenuated psychotic symptom, APS), yani son 12 ay içinde eşik altı şiddette pozitif belirtiler;
- 2) Kısa süreli, sınırlı ve aralıklı psikotik belirtiler(brief limited intermittent psychotic symptom, BLIPS), yani kendiliğinden kaybolabilen bir haftadan kısa süreli tipik psikotik belirtiler;
- 3) Genetik risk ve işlevsellikte azalma (genetic risk and functional decline, GRFD)

Bu kriterlerden en az birinin varlığı ile karakterize edilir [81, 83-87].

“*Temel semptom kriterleri*” için Bonn Temel Belirtilerin Değerlendirilmesi adında, yaklaşık 5 yıl içinde klinik olarak şizofreni kliniğine geçiş yapabilecek bireylerin belirlenmesinde kullanılan, düşünce, dil, algı ve motor bozukluklar, duygu ve duygulanımdaki bozulmadan, strese bozulmuş yanıt ve duygusal tepkisellikteki artışa kadar pek çok alanı değerlendiren bir ölçek kullanılır [88]. Psikoz gelişiminki

riskleri mümkün olduğu kadar erken, ideal olarak işlevsel bozulma ortaya çıkmadan önce tespit etmek için geliştirilmiştir.

Psikotik bir epizod ("psikoza geçiş") riski, klinik olarak yüksek riskli gruplarda genel popülasyonla karşılaştırıldığında 400 kattan fazla artar ve tanıdan sonraki ilk 2-3 yıl içinde zirveye ulaşır[89]. Yüksek riskli bireylerde psikoza dönüşümlerin %50'si, yüksek riskli popülasyona dahil edildikten sonraki 8 ay içinde meydana gelmiştir [90]. Psikoz açısından yüksek risk taşıyan kişilerin zaman içinde açık psikoz gelişimi açısından farklı risk oranlarına sahip olduğu rapor edilmiştir. Bir çalışma, insanların bir yıl içinde psikoza geçme oranının yaklaşık yüzde 40 olduğunu bildirmiştir (81). Bazı çalışmalar, "yüksek psikoz riski" tanısından sonraki 6 ila 36 ay içinde psikoza dönüşme oranlarının %9 ila %36 arasında değiştiğini bildirmiş [91] ve yeni bir meta-analizde üç yıl içinde psikoza dönüşme oranı %20 olarak revize edilmiştir[92]. Bir gözden geçirme çalışmasında, klinik olarak risk altındaki bireylerin %12'sinin psikoz öyküsü olan birinci derece bir akrabası olduğu bildirilmiştir [17].

Hem ailesel hem de klinik olarak yüksek riskli bireyler şüphecilik, pozitif belirtiler ve negatif belirtiler açısından karşılaştırıldığında, yalnızca klinik riskli olan ve birinci derece akrabasında ruhsal bozukluk tanısı bulunmayan bireylere göre klinik belirtilerde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir[17]. Kapsamlı bir gözden geçirme çalışmasında, yüksek riskli bireylerde psikoza dönüşümün en iyi yordayıcıları şunlardı: Başlangıçta hafif(attenue) psikotik belirtiler, negatif belirtiler ve işlevsellik kaybı, nörobilişsel bozukluklar (özellikle sözel bellek), nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik belirteçler gibi klinik özellikler yüksek düzeyde kanıtlarla desteklenmektedir.

Çeşitli sosyodemografik (cinsiyet, yaş) ve çevresel (yaşam durumu, istihdam, perinatal komplikasyonlar) faktörlerin travmada rol oynadığı, esrar bağımlılığı, dezorganize semptomlar ve elektrofizyolojik belirteçlerin (örn. Mismatch negatifliği) potansiyel bir rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak bu son faktörler daha az sayıda çalışmaya dayanmaktadır [93]. Yüksek riskli gruplarda önleyici müdahalelerle psikoza geçişin azaltılabileceği veya geciktirilebileceği bildirilmektedir [94, 95].

Şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde bugüne kadar üçüncül önleyici müdahalelere, yani hastalığın başlangıcından sonraki yeti yitimini ve

komplasyonları azaltmayı amaçlayan müdahalelere odaklanılmıştır. Sağlıklı bireylerde hastalığın gelişmesini engellemeyi amaçlayan birincil önleme müdahaleleri şizofrenide rasyonel görünmemektedir. Ancak şizofrenide hastalık açısından risk altında olanların belirlenmesi ve hastalığa dönüşümün engellenmesine yönelik ikincil korunma çalışmaları önemli olabilir, erken tanı, erken tedavi, yeti yitiminin azaltılması, hastalık süresinin kısaltılması kapsamında ikincil koruyucu müdahalelere odaklanılabilir. Bu amaçla yüksek riskli grupların önceden belirlenmesi önemlidir. Ayrıca psikoz risk grubuna dahil olan ancak psikoza ilerlemeyen olguların %43'ünün ilk yılın sonunda en az bir eşik altı psikotik belirti yaşadığı, mesleki ve sosyal işlevselliklerinin kontrollerin gerisinde kaldığı bildirilmiştir [96]. Bu gruptakiler de desteğe ihtiyaç duymaktadır. Ancak bu gruba müdahalenin amacı sadece psikoza önlemek değil, aynı zamanda psikoz başlangıcına yönelik risk faktörlerini araştırarak psikoz spektrumunun hafif ucundaki bireyleri tespit etmek ve etiyojolojiyi aydınlatmaktır [25].

2.3. Biyolojik Ritimler ve Kronotip

İnsan doğası zamansal bileşenlere sahiptir. Ritimler, tek hücrelerden sosyal davranışlara kadar organizasyonun her düzeyinde bulunabilir; aslında neredeyse tüm fizyolojik ve psikolojik işlevler döngüsel değişikliklere uğrar. Kronobiyojoloji, organizmaların güneş ve ay ritimlerine adaptasyonu gibi döngüsel olaylar da dahil olmak üzere zaman süreçlerini inceleyen biyojoloji alanıdır (*chrónos*=time=zaman) [97]. Biyolojik ritimlerle ilgili keşifler 18. ve 19. yüzyıllara kadar uzanır. Kronobiyojolojinin babası olarak bilinen Jürgen Aschoff, hayvanlar ve insanlar üzerinde yaptığı ritim çalışmalarının sonuçlarına dayanarak "zeitgeber" terimini tanımladı. "Zeitgeber", sirkadiyen saate zamanla ilgili ipuçları sağlayan çevresel bir uyarıcılardır (örneğin ışık, ses, sosyal aktivite gibi). "Zeitgeber" kavramının yerleşik bir Türkçe çevirisi bulunmadığından bu metinde tercihen "zamanlayıcı" kelimesi kullanılacaktır. 2017 Nobel Tıp Ödülü'nü kazanan Amerikalı bilim insanları Hall, Rosbash ve Yang'ın "Biyolojik Saat" başlıklı çalışması da bu alana katkı sağladı [98, 99]. Tekrarlayan biyolojik süreçleri ifade eden bazı biyolojik ritimler sirkadiyen saatler olarak tanımlanır. İnsan biyolojik ritimleri döngünün süresine göre sınıflandırılır. Yaygın kullanılan gruplamalar infradien, sirkadien ve ultradien ritimlerdir. Infradien, 24 saatten daha uzun bir süre boyunca meydana gelen değişiklikleri ifade ederken,

ultradien, 24 saatten daha kısa bir süre içinde meydana gelen ritimleri ifade eder. Sirkadiyen ritimler yaklaşık olarak her 24 saatte bir gerçekleşen döngüleri tanımlar. Sirkadiyen ritim, biyolojik ritimler arasında en çok araştırılanıdır. [100]. Bir gün içindeki döngü anlamına gelen "sirkadiyen ritim" terimi, "circa" ("yaklaşık") ve "die or diem" ("bir gün") olarak ayrıştırılabilir [101]. İnsanlarda birçok fizyolojik parametre, davranışsal performans ve bilişsel işlevler, günün 24 saati boyunca sürekli olarak değişir. Sirkadiyen ritimler, hormon seviyeleri, vücut ısı ve uyku-uyanıklık düzenleri gibi çok çeşitli moleküler ve davranışsal süreçleri etkiler.

Sirkadiyen ritimler, sirkadiyen saati senkronize edebilen endojen osilatörler (suprakiazmatik çekirdek, epifiz bezi ve periferik osilatörler gibi) ve dış faktörler (aydınlık/karanlık döngüleri, sosyal yaşam ve uyku-uyanıklık döngüleri gibi) tarafından yönlendirilir. "Zeitgeber" veya "*zamanlayıcı*" denen periyodik ekzojen faktörler, sirkadiyen ritimleri senkronize edebilen/sürükleyebilen çevresel zaman ipuçlarıdır [102]. Sirkadiyen osilatör ile faz veya periyotta senkronize olan bir *zamanlayıcı* arasındaki ilişkiye sürüklenme adı verilir. Endojen osilatörün periyodu tam olarak 24 saat olmadığından sürüklenme gerekli bir süreçtir [103]. Ana saat veya sirkadiyen osilatör olarak bilinen hipotalamik suprakiazmatik çekirdek (SCN), organizmalar içindeki sirkadiyen ritimlerin üretilmesinden ve koordine edilmesinden sorumludur. SCN, *zamanlayıcı*lardan bilgi almak ve birleştirmekten, diğer beyin bölgelerinin ve organlarının işlevlerini düzenlemekten ve dış çevreyle tutarlı ritimleri sürdürmek için vücudu koordine etmekten sorumludur [104, 105]. İnsanlarda iki endojen osilatör, sirkadiyen osilatör ve homeostatik osilatör, uykunun iki yönünü (sırasıyla uyku süresi ve yatma zamanı) düzenler [106]. Sirkadiyen osilatör, gün boyunca artan ve günün sonunda maksimum yoğunluğa ulaşan uyanma dürtüsünü ve gece boyunca artan ve gece sonunda maksimum yoğunluğa ulaşan uyku dürtüsünü üretir [107]. Bu osilatör yatma zamanını düzenler ancak uykunun süresini düzenlemez. Homeostatik osilatörler, uyanıklık sırasında artan ve uyku sırasında azalan homeostatik uyku basıncını üretir. Uyku basıncının mekanizmasına ilişkin hipotez, nörotransmitterlerin (adenozin gibi) birikmesinin uyanıklık sırasında nöronların aktivasyonuna yol açmasıdır. Bu osilatör öncelikle uykunun derinliğini ve uzunluğunu düzenler. Biyolojik bir gün boyunca uyku basıncı, uyanık kalma dürtüsüyle dengelenir. Uykuya daldıktan sonra uyku basıncı azalmaya başlar, ancak etkilerinin

yerini sirkadiyen uyku dürtüsünde bir artış alır ve bu da uyku süresini uzatır. Uyku dürtüsünün dağılması uyanma arzusuna yol açar. Sirkadiyen ritimler nörodavranışsal (örneğin dikkat veya ruh hali), hormonal (örneğin melatonin veya kortizol salgılanması) ve fizyolojik (örneğin kalp atış hızı veya vücut sıcaklığı) süreçleri içerir [108]. Uyku açısından sirkadiyen ritim, kişinin yüksek veya düşük uyuma eğiliminin doğal olarak salınan doğasını ifade eder [109].

Ayrıca, endojen sirkadiyen ritim ile dış saat zamanı arasındaki faz ilişkisi bireyler arasında önemli ölçüde farklılık gösterebilir, bu da insanları kronotiplerine göre sınıflandırmaya yardımcı olur[110]. Burada kronotip, sirkadiyen ritmin altında yatan fiziksel sürecin davranışsal tezahürüdür. Kronotip, sirkadiyen ritmin günlük ifadesidir[111] ve genellikle uyku-uyanıklık döngüsünün tercih edilen zamanlamasındaki bireysel değişkenlik olarak tanımlanır[112]. Sirkadiyen ritim ifadesi (kronotip) öncelikle genetik ve çevresel etkilere, yaş ve cinsiyetten etkilenir. Daha doğrusu kronotip, *sürüklenme* aşamasındaki bireysel değişkenliği yansıtır ve vücut ısısı ritmi, hormon salgılanması gibi fizyolojik yapılardaki değişikliklerle ilişkilidir [4].

2.3.1. Kronotipler

Kronotipler sabahdan akşama kadar bir süreklilik üzerinde yer alsa da genellikle sabahçıl ve akşamcıl olmak üzere iki uç kronotip ve ara tip şeklinde sınıflandırılırlar.

Yakın zamanlı bazı araştırmalar bu kronotipleri beş türe ayırmıştır: sabah kronotip (orta derecede sabah kronotipi ve kesin sabah kronotipi), akşam kronotip (orta derecede akşam kronotipi ve kesin akşam kronotipi) ve ara kronotip [113]. Genellikle sabahları aktif olmayı seven sabah tipi (veya "tarla kuşu"), erken yatar ve erken kalkar; geceleri aktif olmayı seven akşam tipi (veya "baykuş") ise geç yatar ve geç kalkar, bu iki uç arasında belirgin farklar vardır. Erken veya geç tercihinin sahip olmayan bireyler ara (nötr) tip olarak sınıflandırılır. Orijinal Horne ve Östberg puanlama kriterlerine dayanan epidemiyolojik çalışmalar, popülasyonun %50-60'ının sabah tipi, %2-6'sının akşam tipi ve geri kalanının bu iki uç arasında yer alan ara tip olduğunu göstermiştir[114]. Sabah kronotipi bireyler, uyandıktan sonraki erken saatlerde en iyi fiziksel ve zihinsel performanslarına ulaşırlar. Buna karşılık, akşam kronotipe sahip

bireyler uykuya dalmadan önce optimum zihinsel ve fiziksel performansa sahiptir [115]. Akşam kronotipleri, uyku-uyanıklık alışkanlıklarında daha fazla değişkenlik gösterir ve daha fazla kafein tüketir [116]. Kronotipler arasındaki farkları açıklayan iki ana hipotez vardır. Birincisi, kronotipler arasındaki endojen içsel periyod farkıdır. *Clock* genlerindeki tek mutasyonlar, endojen içsel periyodiklikte önemli farklılıklara yol açabilir [117]. İçsel periyodun veya endojen osilatörün periyodu tam olarak 24 saat değildir ve “*zamanlayıcı*” tarafından her gün sürüklenir. Daha kısa endojen periyod daha hızlı biyolojik saatle ilişkilendirilir ve bu da zamanla faz ilerlemesine neden olur ve sabah kronotipi ile sonuçlanır. Buna karşılık, daha uzun endojen periyod, akşam kronotipine yol açar [107]. Endojen periyot uzunlukları akşam kronotipi için 24.3 saat ile sabah kronotipinde 24.1 saat arasında değişmektedir [118]. Bu sonuçlar sirkadiyen osilatörün özellikleri (içsel intrinsik sirkadiyen periyod) ile kronotip (sirkadiyen fazın değişkenliği) arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir [119]. Aslında bu hipotez, farklı kronotipler arasındaki davranışsal farklılıkları etkileyebilecek iki faktörü içerir: “*genetik ve zamanlayıcılar*”. Ayrıca, homeostatik osilatör etkisiyle uyku basıncı birikimindeki kinetik farklılıklar ikinci bir olası mekanizmadır. Akşam kronotipi, uyanırken uyku basıncında daha yavaş bir artış, uyku sırasında ise uyku basıncında daha yavaş bir azalma gösterir, bu da uykululuk ritminde göreceli bir gecikmeye neden olur [120]. Kronotipler arasındaki bu kinetik farklılıklar, uyku parametrelerinde, özellikle de öznel uykululuğun yoğunluğunda farklılıklara yol açmaktadır. Birçok araştırmacı, akşam kronotipin, sabah kronotipe göre daha yüksek düzeyde öznel uykululuk ile ilişkili olduğunu belirtmiştir [116].

Ergenlerde, akşam kronotipi, daha geç uyanma eğilimindedirler çünkü sabah kronotipe göre daha yüksek öznel uykululuk (5-9 saat) yaşarlar [118]. İlginç bir şekilde, akşam kronotipi daha fazla öznel uykululukla ilişkilendirilse de, gündüz nesnel uyanıklığı ve aktivite performansı açısından kronotipler arasında herhangi bir farklılık yoktur [121]. Sirkadiyen saatin kendine özgü mekanizmaları, sirkadiyen süreçler (genetik ve *zamanlayıcı*’dan etkilenir) ile uyku homeostatik süreçleri (nörotransmitterlerin birikimi ve dağılımı tarafından yönlendirilen) arasındaki karmaşık etkileşimleri içerir ve kronotip, bireyin sabit, istikrarlı, kararlı durumunu yansıtır [5]. Zamanlayıcıdan etkilenmesine rağmen o kadar güçlüdür ki, ışık maruziyeti kalktığında kronotip nükseder, eski özüne döner [122]. Buna göre,

kronotipin, bağımsız olarak özellik(trait) şeklinde var olduğu öne sürülmektedir. Modern çağda, iş/okul yaşamının, vardiyalı çalışmanın, sosyal aktivitelerin ve bireysel uyku-uyanıklık döngülerinin ritimleri tutarsız olabilir ve sirkadiyen düzensizlik veya sosyal jet lag (SJL) olarak bilinen normal sirkadiyen ritimlerin bozulmasına yol açabilir. Özellikle sosyal jetlag yalnızca biyolojik ve sosyal saatlerin sirkadiyen uyumsuzluğunu ölçer[123]. Akşam kronotipi bireyler, daha fazla sosyal jetlag sergiler çünkü iş günü boyunca daha fazla uyku borcu biriktirirler ve bu da uyku yoksunluğuna yol açar. Hafta sonları daha geç ve daha fazla süre uyuyarak bu durumu telafi ederler [5]. Akşam kronotipinin sirkadiyen uyumsuzluğu gösterme olasılığı daha yüksektir ve insanlarda ruhsal sağlık sorunlarıyla daha fazla ilişkilidir.

2.3.2. Kronotipin Değerlendirilmesi

Kronotiplerle ilgilenen araştırmacılar, kronotiplerin tanımlanmasına yardımcı olan çeşitli yöntem ve araçları tanımlamıştır. Çekirdek vücut ısısı, loş ışıkta melatonin başlangıcı (DLMO), uyku günlüğü [124], bilek ivmeölçeri (akselerometre) ve aktigraflar kronotipi ölçmenin nispeten objektif yöntemleridir [125, 126]. Normalde melatonin yatmadan yaklaşık 2 saat önce salgılanmaya başlar, çekirdek vücut sıcaklığı gece en düşük seviyededir (uyanmadan 2-3 saat önce). Araştırmacılar, kronotipler arasında bireysel melatonin ritimlerinde spesifik farklılıklar bulmuştur. Yani, akşam kronotipin melatonin ritmi daha geç, ortalama ve zirve seviyeleri daha düşüktür [118]. Bir sirkadiyen faz belirteci olan loş ışıkta melatoninin başlangıcı, kronotipler arasında yaklaşık iki saat farklılık gösterir [121] ve kronotiple ilişkili etkilere sahiptir. Çoğu çalışma, çekirdek sıcaklığı veya melatoninini ölçerek, sabah kronotipin sirkadiyen fazının akşam saati tipinden iki ila üç saat daha ileride olduğunu göstermektedir [127-129]. Bunun yanı sıra kronotipi belirlemeye yönelik çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. “Sabahçılık Akşamcılık Anketi (Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ)) [113] bunun beş maddeye indirgenmiş versiyonu olan “İndirgenmiş Sabahçılık-Akşamcılık Anketi (rMEQ)” [130] ve “Münih Kronotip Anketi (Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ))”[131] bu amaçla sıklıkla kullanılan öz bildirime dayalı değerlendirme araçlarıdır. Münih Kronotipi Anketi kullanılarak hafta içi ve hafta sonu arasındaki uyku süresinin orta nokta farkının mutlak değeri belirlenerek Sosyal Jat Lag hesaplanabilir[132].

2.3.3. Kronotip ve Psikiyatrik Bozukluklar

Sirkadiyen ritimlerin kararlılığı, insan sağlığı için temel bir önkoşuldur ve insanların kararlı bir durumu olarak kronotip, psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Uyku ve sirkadiyen ritim bozukluklarının psikiyatrik bozuklukların başlangıcı ve klinik seyri ile ilişkili olduğuna dair giderek artan kanıtlar vardır [133-135]. Akşam kronotipinin psikopatoloji yaşama riski sabah kronotipine göre daha yüksektir [3, 4]. Son gözden geçirme çalışmaları, kronotipin depresyon, bipolar bozukluk, anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozuklukları ve yeme bozukluklarında önemli bir rol oynadığını göstermektedir [4, 105]. Depresyon muhtemelen kronotiple en yakından ilişkili bozukluktur: akşam kronotipi depresyon için bir risk faktörü iken sabah kronotipi koruyucu bir faktördür [136, 137]. Akşam kronotipe sahip olan bipolar bozukluğu olan bireyler daha şiddetli semptomlar ve komorbiditeler gösterirler. Kronotipi bipolar bozuklukta lityum tedavisi için potansiyel bir biyobelirteç olabilir [138]. Anksiyete bozukluğu tanısı konan araştırmalarda kanıt yetersizliği nedeniyle akşam kronotip yalnızca anksiyete belirtileriyle ilişkilendirilmiştir [139]. Akşam kronotipi bireylerde madde kullanım bozukluğu oranları daha yüksektir. Akşam kronotipinin madde kullanım bozukluğunun başlangıcı ve devamı için bir risk faktörü olduğu görülürken, sabah kronotipinin koruyucu bir faktör olduğu düşünülmektedir. Akşam kronotipi ile yeme bozuklukları, özellikle de tıknırcasına yeme bozukluğu arasında bir bağlantı bulunmuştur. Diğer çalışmalarda akşam kronotipi, depresyon ve anksiyete belirtileri, alkol ve sigara kullanımı ve artan intihar riskiyle ilişkilendirilmiştir [140, 141]. Akşam kronotipi demans, fibromiyalji [142, 143] ve epilepsi [144] gibi nöropsikiyatrik bozukluklarla veya obezite [145] gibi fizyolojik faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar akşam kronotipini psikotik bozukluklar ile ilişkilendirmiştir [4, 105].

2.4. Şizofreni ve Kronotip

Nispeten az sayıda çalışma, şizofreni spektrumundaki kişilerin kronotip tercihlerini değerlendirmiştir. Kanıtlara rağmen kronotipi ile şizofreni arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır.

Şizofreni hastalarında uyku-uyanıklık ritim bozuklukları sık görülür. Şizofreni hastalarının geceleri uyanık olmayı, gündüzleri ise uykuyu tercih ettikleri görülmüştür [146]. Bir vaka kontrol çalışması, şizofreni hastalarının sağlıklı katılımcılara göre

akşam kronotipe sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir [147]. Şizofreni hastaları uyku ve aktivite zamanlamalarında daha fazla değişkenlik ve melatonin ve uyku döngülerinde düzensizlik gösterir [16]. Şizofrenide uyku bozukluğu ve sirkadiyen ritim bozulması, artan psikotik semptomlar, nüksetme ve nörobilişsel bozulma ile ilişkilidir [16, 148]. Şizofrenide 24 saatlik olmayan dönemler ve faz ilerlemeleri ve gecikmeleri dahil olmak üzere ciddi sirkadiyen uyumsuzluk bildirilmiştir. Buna paralel olarak, vücut ısı ve ritmik hormon üretimi gibi fizyolojik sirkadiyen parametrelerde değişiklikler vardır. Moleküler düzeyde, çekirdek saat genlerinin ritmik ekspresyonundaki değişiklikler, şizofrenili bireylerde işlevsiz bir sirkadiyen saate işaret etmektedir. Ayrıca, genetik ilişkilendirme çalışmaları, birkaç *clock* genindeki mutasyonların daha yüksek şizofreni riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir [31].

Şizofrenide ortaya çıkan dopamin sinyalizasyonundaki değişikliklerin bu rolün merkezinde olması muhtemeldir. Dopaminin uyku/uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde rol oynadığı iyi belgelenmiştir; bu döngüde uyanıklığı teşvik etmek için hareket eder, öyle ki yüksek dopamin seviyeleri uykuyu bozabilir. Dopaminin, suprakiazmatik çekirdekteki (SCN) ana saatin düzenlenmesi gibi sirkadiyen saat üzerindeki etkisine dair kanıtlar da vardır ve dopamin sinyalinin kendisi sirkadiyen kontrol altındadır. Bu nedenle dopamin uyku ve sirkadiyen sistemle yakından bağlantılıdır; şizofreni patogeneğinde karmaşık, çift yönlü bir ilişkiye sahip oldukları görülmektedir, öyle ki birindeki bozukluklar diğerindeki anormallikleri şiddetlendirmektedir.

Şizofreni hastalarının ruh hali ve duygudurumun stabil olduğu dönemlerde bile sirkadiyen senkronizasyon bozukluğu ve ciddi uyku-uyanıklık ritmi bozuklukları yaşaması, bu durumun yalnızca hastalığın bir belirtisi olmayıp bireysel özellikte olduğunu, duygudurumdan bağımsız olarak ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir [16]. Yeni araştırmalar, şizofreni hastalarında daha yüksek düzeyde akşam kronotipin [8, 10] gözlemlendiğini, klinik [8] ve klinik olmayan [11] örneklerde daha şiddetli psikotik belirtileri desteklediğini ileri sürmektedir. Çalışmalar akşam kronotipin şizofreni hastalarında uyku bozukluklarını, depresif ve pozitif belirtileri, daha kötü uyku kalitesini, gündüz uykululuğunun daha yüksek olmasını ve düzensiz sosyal ritimleri öngördüğünü bulmuştur [149]. Sirkadiyen ritim bozukluğunun hastalığın

başlangıcını ve semptomların şiddetini etkilemesi nedeniyle şizofreni için risk faktörü olabileceği ileri sürülmektedir [150]. Şizofreninin başlangıcı çoğunlukla erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar ve akşam kronotipi, ergenlik döneminde paranoid düşünceler, halüsinasyon deneyimleri ve hipomanik duygudurum gibi sendrom altı psikiyatrik semptomlarla ilişkilidir [151]. Bir çalışma, psikoz riski yüksek olan kişilerin, psikiyatrik olmayan kontrollere göre daha uygun bir gece uykusu kronotipine sahip olduğunu göstermiştir [18]. Psikoz açısından yüksek risk altındaki popülasyonlarda uyku ve sirkadiyen ritim anormalliklerinin özellikleri üzerine mevcut araştırmalar, aynı zamanda kötü uyku kalitesini, gecikmiş uyku zamanlamalarını ve düzensiz uyku-uyanıklık döngülerini vurgulamaktadır. Boylamsal çalışmalarda, bu özellikler, psikoz açısından yüksek risk altındaki gençlerde psikotik belirtilerin arttığını öngörmekte ve uyku ve sirkadiyen ritim bozukluklarının, psikozun patogeneğinde rol oynadığı belirtilmektedir[152]. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), kronotipin şizofreni ile ilişkili olduğunu (Lane ve ark., 2016) ve sabah kronotipe sahip kişilerin şizofreni riskinin daha düşük ve öznel refahının daha yüksek olduğunu belirtmiştir [153]. Yakın tarihli bir GWAS çalışmasında, NRXN (neurexin) ve RELN (reelin) gibi kronotiple ilişkili genleri içeren birçok lokusun, iyi bilinen şizofreni lokusları olduğu ve kronotip ile şizofreni riski arasındaki ortak biyolojik mekanizmaları açıklamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir [154, 155]. Bu nedenle şizofreni hastalarının akşam kronotipinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olması beklenebilir ve şizofreni hastalarında akşamcı kronotipin ve uyku sorunlarının, hastalığın alevli olmadığı zamanlarda dahi sebat eden bir özellik olduğu öne sürülebilir. Akşam kronotipi, hastalık ortaya çıkmadan önce psikoz riski taşıyan bireylerde dahi risk faktörü olarak saptanabilir.

Bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmada; sirkadiyen ifade olan kronotipin psikoz gelişimi için bir risk faktörü olup olmadığının anlaşılması ve sirkadiyen uyku/uyanıklık bozukluklarının psikoz patolojisine katkıda bulunup bulunmadığının araştırılması için tasarlanmıştır. Bu amaçla şizofreni hastalarının son 1 aydaki ve hastalığın başlangıcından önceki dönemdeki kronotip tercihlerinin yanı sıra şizofreni hastalarının etkilenmemiş kardeşlerinin kronotip tercihlerini araştırmak ve bunları sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak kronotip tercihi ile psikoz riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü ve Kapsamı

Araştırmaya Ağustos 2023-Kasım 2023 tarihleri arasında SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Psikiyatri Kliniğine başvuran DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5)'e göre şizofreni tanı kriterlerini karşılayan, çalışmaya katılmaya yazılı ve sözlü olur veren SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvurmuş/ psikiyatri servisinde yatan 18-65 yaş arası ve dahil edilme kriterlerini taşıyan ardışık 63 hasta, çalışmaya alınan Şizofreni hastalarının dahil edilme kriterlerini taşıyan etkilenmemiş 56 kardeşi ve halen herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 63 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Yapılan değerlendirme sırasında sağlıklı gönüllü grubundaki 4 katılımcının halen herhangi bir yakınması olmamakla beraber Anksiyete Bozukluğuna yönelik SSRI/SNRI kullanıyor olmaları nedeniyle bu dört katılımcı çalışmadan çıkarılarak analizlere 59 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu ile devam edilmiştir.

Araştırma Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından incelenerek 12/07/2023 tarihinde onaylanmıştır (Sayı: E1-23-3762).

3.2. Araştırmanın Örneklemi

Hasta Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri

- 18-65 yaş arası olmak
- En az ilkokul mezunu olmak
- DSM-5'e göre şizofreni tanı kriterlerini karşılıyor olmak
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra katılmayı kabul etmesi ve aydınlatılmış onam formuna kendisi ve vasisi/ yasal temsilcisi imza beyan etmesi
- Uygulanan testlerin, ölçeklerin ve vaka rapor formunun eksiksiz doldurulmuş olması
- Görüşmeye koopere olabilmek

Hasta Grubu İçin Dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olması
- DSM-5'e göre şizofreni tanı kriterlerini karşılamıyor olması
- Okur-yazar olmamak
- İlkokul 5. sınıf altında eğitim düzeyine sahip olması
- Çalışmaya katılmayı reddetmek
- Uygulanan testlerde, ölçeklerde ve sosyodemografik veri formunda eksik bulunması
- KPDÖ taşkınlık maddesinden 3 puan ve üzerinde puan alması (Görüşmeye koopere olmasına ve ölçekleri doldurmasına engel olabileceğinden)
- Geçmişte ve halen alkol ve madde kötüye kullanım kriterlerini karşılıyor olmak
- Eşlik eden zeka geriliğı, demans, organik mental bozukluk ve zihinsel süreçleri etkileyebilecek herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik hastalığa sahip olmak
- Tanısal amaçlı psikiyatrik görüşmenin yapılmasına veya testleri anlamasına engel olacak düzeyde dil probleminin olması
- Vardiyalı bir işe sahip olmak

Şizofreni tanılı hastaların kardeşleri için dahil edilme kriterleri

- Şizofreni tanılı katılımcının kardeşı olmak
- 18-65 yaş arası olmak
- En az ilkokul mezunu olmak
- Okur-yazar olmak
- Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul etmek
- SCID-5 görüşmesi ile herhangi bir psikotik bozukluk tanısının dışlanmış olması

Şizofreni tanılı hastaların kardeşleri için dışlanma kriterleri

- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak
- Okur-yazar olmamak
- Çalışmaya katılmayı reddetmek
- SCID-5 görüşmesi ile herhangi bir psikotik bozukluk tanısının konması
- Eşlik eden zeka geriliği, demans, organik mental bozukluk ve zihinsel süreçleri etkileyebilecek herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik hastalığa sahip olmak
- Geçmişte ve halen alkol ve madde kötüye kullanım kriterlerini karşılıyor olmak
- Tanısal amaçlı psikiyatrik görüşmenin yapılmasına veya testleri anlamasına engel olacak düzeyde dil problemine sahip olmak
- Vardiyalı bir işe sahip olmak

Sağlıklı gönüllüler için dahil edilme kriterleri

- 18-65 yaş arası olmak
- Okur-yazar olmak
- Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul etmek
- SCID-5 görüşmesi ile psikiyatrik hastalık tanısının dışlanmış olması.

Sağlıklı gönüllülerin çalışmadan dışlanma ölçütleri

- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak
- Çalışmaya katılmayı reddetmek
- SCID-5 görüşmesi ile psikiyatrik hastalık tanısının konması
- Eşlik eden zeka geriliği, demans, organik mental bozukluk ve zihinsel süreçleri etkileyebilecek herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik hastalık olması
- Geçmişte ve halen alkol ve madde kötüye kullanım kriterlerini karşılıyor olması

- Tanısal amaçlı psikiyatrik görüşmenin yapılmasına veya testleri anlamasına engel olacak düzeyde dil probleminin olması

- Vardiyalı bir işe sahip olmak

3.3. Araştırmanın Aşamaları

Araştırma kesitsel, gözlemsel nitelikte bir çalışmadır.

Bu araştırma Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca 12/07/2023 tarih ve E1-23-3762 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalara, bu hastaların kardeşlerine ve kontrollere çalışmanın amacı açıklanarak uygulanacak ölçekler konusunda bilgilendirme yapılmıştır, dileyen gönüllünün istediği zaman herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebileceği veya araştırmadan çekilebilecekleri hakkında bilgilendirilerek çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair yazılı onamları alınmıştır. Şizofreni tanısı SCID-5 kullanılarak konulmuştur. Klinik görüşme yapılarak sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Sağlıklı kontroller ve etkilenmemiş kardeş grubu, ardışık olarak çalışmaya dahil edilmiş, SCID-5 görüşmesi ile değerlendirmeleri yapılarak psikiyatrik bozukluklar dışlanmıştır. Sağlıklı kontrol olarak çalışmaya alınan 63 katılımcının 4'ü halen psikiyatrik yakınması olmamakla beraber anksiyete bozukluğu tanısıyla SSRI/SNRI kullanıyor olmaları nedeniyle çalışmadan dışlanmış, 59 kişilik kontrol grubu ile çalışmaya devam edilmiştir.

Hastalar için sosyodemografik veri formu doldurulup, “Münih Kronotipi Anketi”, “Sabahçıl-Akşamcıl Anketi”, “Calgary Depresyon Ölçeği”, “Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)”, “Young Mani Ölçeği”, “Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi” uygulanmıştır.

Hastaların etkilenmemiş kardeşleri ve sağlıklı kontrol grubuna sosyodemografik veri formu doldurulup, “Münih Kronotipi Anketi”, “Sabahçıl-Akşamcıl Anketi”, “Hasta Sağlık Anketi-9”, “Duygudurum Bozuklukları Ölçeği”, “Toplumda Psişik Yaşantıları Değerlendirme Ölçeği” ve “Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi” uygulanmıştır.

Bahsi geçen ölçek ve formlar SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 'ne başvurmuş olan gönüllülere verilmiş, Dr. Özge Güceoğlu tarafından değerlendirilmiş, dahil edilme/dışlama kriterlerine göre çalışmaya alınmıştır, çalışmadan elde edilen veriler IBM SPSS Statistics v26.0 for Mac programına girilerek analizler yapılmıştır.

3.4. Gereçler

3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu

Sosyodemografik ve klinik veri toplama formu araştırmacı tarafından oluşturulmuş olup, tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum gibi sosyodemografik verilerini ve şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşı, tanı alma yaşı, klinik seyri gibi özellikleri, kullanılan psikotrop ve diğer tedavileri, geçmiş hastane yatışları, suisid girişimleri, komorbid ruhsal ve tıbbi bozukluklar gibi psikiyatrik ve organik hastalıklara ilişkin bilgileri edinmeyi amaçlamaktadır.

Aşağıdaki parametreler hastaların sosyodemografik ve klinik bilgi veri formuna kaydedilmiştir:

I. Sosyodemografik Özellikler

- Yaş
- Cinsiyet
- Medeni durum
- Kardeş sayısı
- Kendisinin kaçınıcı kardeş olduğu
- Eğitim durumu
- Yaşadığı yer
- Kimlerle yaşadığı
- Çalışma durumu

II. Alışkanlıklara ilişkin bilgiler

- Sigara, alkol ve madde kullanımı
- Çay, kahve, kola gibi kafeinli tüketimi

- Günlük ekran maruziyeti
- Akşam yeme alışkanlıkları

III. Sağlık Durumuna İlişkin Bilgiler

- Beden Kitle İndeksi
- Bilinen kronik hastalıklar
- Sürekli ve düzenli kullandığı ilaçlar

IV. Psikiyatrik Hastalığına İlişkin Klinik Bilgiler

- Şimdiki klinik durumu
- Hastalığın başlangıç yaşı
- Tedavisiz geçen hastalık süresi
- Toplam hastalık süresi
- Tedavinin başlanma yaşı
- Geçmişte hastanede yatış sayısı
- İntihar girişimi öyküsü
- Şu anda ve geçmişte kullandığı ilaçlar
- En son kullandığı düzenli tedavinin süresi
- Ek tıbbi hastalık

V. Ailede Nörolojik/Psikiyatrik Hastalık Varlığına İlişkin Bilgiler

- Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü

Sağlık gönüllülerin ve etkilenmemiş kardeşlerin sosyodemografik veri formunda şu parametreler kaydedilecektir:

I. Sosyodemografik Özellikler

- Yaş
- Cinsiyet
- Medeni durum

- Kardeş sayısı
- Kendisinin kaçınıcı kardeş olduğu
- Eğitim durumu
- Yaşadığı yer
- Kimlerle yaşadığı
- Çalışma durumu

II. Alışkanlıklara ilişkin bilgiler

- Sigara, alkol ve madde kullanımı
- Çay, kahve, kola gibi kafeinli içecek tüketimi
- Günlük ekran maruziyeti
- Akşam yeme alışkanlıkları

III. Sağlık Durumuna İlişkin Bilgiler

- Beden Kitle İndeksi
- Bilinen kronik hastalıklar
- Sürekli ve düzenli kullandığı ilaçlar

IV- Psikiyatrik Öyküye İlişkin Bilgiler

- Daha önceki psikiyatri başvurusu, tanısı ve tedavisi

V- Ailede Nörolojik/Psikiyatrik Hastalık Varlığına İlişkin Bilgiler

- Ailede bilinen nörolojik/psikiyatrik hastalık varlığı, tanısı ve tedavisi

3.4.2. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5)

DSM-5 tanı kriterlerine göre psikiyatrik bozuklukların tanısını belirlemek için tasarlanmış yarı yapılandırılmış bir görüşmedir. Bu görüşme sayesinde çalışmaya katılan hasta grubunun tanıları belirlenmekte ve çalışmaya katılan sağlıklı kontrol grubunda herhangi bir psikiyatrik bozukluğun bulunmadığı netleştirilmektedir. First ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, Elbir ve arkadaşları tarafından Türkçeye uyarlanmıştır [156, 157].

3.4.3. Münih Kronotipi Anketi (MKA)

Bireysel sirkadiyen tercihleri değerlendirmek için çalışmamızda Münih Kronotip Anketi (MKA) kullanılmıştır.

Münih Kronotip Anketi, Roenneberg ve arkadaşları (2003) tarafından geliştirilmiştir ve uyku-uyanıklık davranışı hakkında iş ve iş dışı günler için ayrı ayrı basit sorular sormakta, bireyin coğrafi konumuna uygun yerel saate göre değerlendirebilmektedir [131].

Çeşitli çalışmalarda sirkadiyen saatin aktimetri ve biyokimyasal ölçümlerine karşı doğrulanmıştır [158-160]. Münih kronotip anketi 2003 yılından bu yana kullanılmakta ve böylece bireylerin uyku-uyanıklık davranışları hakkında büyük miktarda değerli bilgi üretmektedir (Münih kronotip anketi veri tabanı şu anda 300.000'e yakın giriş içermektedir ve bu çalışmada örneklem ve popülasyon verilerini karşılaştırmak için kullanılmıştır). Uyku zamanlamasını, bir bireyin sirkadiyen durumunu veya kronotipini tahmin etmek için kullanır.

Hafta içi (iş günüde) olası uyku yoksunluğu dikkate alınarak yapılan düzeltmeye dayanan MSFsc (düzeltilmiş Uyku Orta Noktası) değişkeni ile melatonin (Dim Light Melatonin Onset: DLMO), kortizol gibi biyokimyasal işaretleyiciler ve aktigrafiyle ölçülen uyku davranışı gibi fizyolojik ölçümler arasında yüksek korelasyon olduğu rapor edilmiştir [160]. Çalışılmayan günlerin, belirli programlar veya sosyal talepler nedeniyle uyku zamanlaması üzerindeki kısıtlamalardan daha az etkilendiği düşünülmektedir. Bu nedenle, çalışılmayan bir günde uyku başlangıcı ile uyku bitişi arasındaki orta nokta, çalışma haftası boyunca biriken olası uyku borcu için daha da düzeltilerek, kronotipi temsil etmek üzere düzeltilmiş Uyku Orta Noktası hesaplanır. Ankette katılımcılara uyku-uyanıklık düzenlerinin temel yönlerinin nasıl düzenlendiği (örneğin yatma zamanı, uykuya dalmak için geçen süre, uyanma zamanı, kalkmak için geçen süre) sorulmakta ve bu sorular iş günleri ve serbest günler (yani programın sosyal olarak dayatılan saat tarafından kısıtlanmadığı günler) için farklı şekilde raporlanmaktadır. Anket, katılımcılardan yatma zamanlarını, uyku gecikmelerini ve uyanma zamanlarını bildirmelerini istemekte ve bunlardan uykunun orta noktası ('uykunun ortası') hesaplanmaktadır.

Münih Kronotip Anketi; kişisel bilgiler, iş programı (1 madde), iş detayları (6 madde), iş günlerindeki uyku zamanı (8 madde), tatil günlerindeki uyku zamanı (8 madde), iş ve tatil günlerinde açık alanda geçirilen zaman (2 madde) ve uyarıcı kullanımı (6 madde) olmak üzere 7 alt bölümden oluşan öz bildirime dayalı bir ölçektir. Ölçekte üç temel parametre kullanılmaktadır. Bunlar: a) iş günlerindeki uykunun başlangıç ve bitiş saatlerinin orta noktası b) tatil günlerindeki uykunun başlangıç ve bitiş saatlerinin orta noktası c) iş günlerindeki uyku yoksunluğunu dikkate alan bir düzeltmeyle tatil günlerindeki uykunun başlangıç ve bitiş saatlerinin orta noktasıdır (sleep-corrected midsleep on free days: MSFsc). Bu çalışmada, düzeltilmiş Uyku Orta Noktası (dUON) çalar saat kullanmayan katılımcılarla hesaplanmıştır, çünkü dUON hesaplanması belirli (iş) programlarına göre geçirilmeyen boş günlere dayanmaktadır. Sosyal jetlag, çalışma ve çalışılmayan günler arasındaki uyku zamanlaması farkını tanımlamaktadır.

Münih kronotip anketi Almanca-İngilizce [112] Japonca [160] Lehçe [161] ve Korece [162] gibi pek çok farklı dile uyarlanmış dolayısıyla son 10 yılda kullanımı ve kullanım alanları oldukça yaygınlaşmış bir kronotip ölçeğidir. MKA-TR'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Erdoğan ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılmıştır [163]. Bu çalışmada katılımcıların uyku orta noktalarının hesaplanması ve kronotiplerinin sınıflandırılması amacıyla kullanılmıştır.

3.4.4. Sabahçılık-Akşamcılık Anketi (SAA)

1976 yılında Horne ve Ostberg tarafından geliştirilen ölçekte bireylerin uyku-uyanıklık, fiziksel ve psikolojik verimlerinin zamanlamasına yönelik sorular bulunmaktadır[113]. Kronotipin belirlenmesi amacıyla sirkadiyen ritmi subjektif olarak belirler ve literatürde “Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ)” adıyla kullanılmaktadır.

Sabahçıl Akşamcıl Anketi (Horne & Östberg, 1976), alışılmış kalkma ve yatma saatleri, tercih edilen fiziksel ve zihinsel performans zamanları ve kalktıktan sonra ve yatmadan önce öznel uyanıklıkla ilgili 19 maddeden oluşur. Likert tipi(4-6'lı) toplam 19 sorudan oluşan ankette toplam skora göre bireyleri ‘kesinlikle sabahçı’, ‘sabahçı tipe yakın’, ‘ara tip’, ‘akşamcı tipe yakın’ ve ‘kesinlikle akşamcı’ şeklinde 5 kategoriye ayırır. Toplam puan 16-86 arasında değişmektedir. Toplam puan 59-86 arasında ise

“Sabah Tipi”; 32-58 arasında ise “Ara Tip”, 16-31 ise “Akşam Tipi” olarak değerlendirilerek 3 kategori de kullanılabilir. Daha yüksek toplam puanlar daha fazla sabahçılığa işaret etmektedir.

Kronotipi beşe ayıran sınıflama için ölçekten, 70-86 arasında puan alanlar kesinlikle sabahçıl tip (KST); 59-69 arasında puan alanlar sabahçıl tipe yakın (STY); 42-58 arasında puan alanlar ara tip (AT); 31-41 arasında puan alanlar akşamcıl tipe yakın (ATY); 16-30 arasında puan alanlar kesinlikle akşamcıl tip (KAT) olmak üzere 5 farklı kronotip sınıflaması yapmaktadır [113].

Çalışmamızda kronotip grupları öncelikle üç hem de beş kategoride ayrı ayrı incelenmiştir (sabahçı-ara tip-akşamcı). SAA'nın fizyolojik parametrelerle yüksek korelasyon gösteren Münih Kronotipi Anketi-TR ile hesaplanan düzeltilmiş uyku orta noktası ile korelasyonunun $r=-0,627$ derecede olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) yapılmıştır [163]. Bu çalışmada katılımcıların kronotiplerinin sınıflandırılması amacıyla kullanılmıştır.

Ölçeğin Türkiye’de geçerlik ve güvenirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Cronbach alfa güvenirlik katsayısının 0,81 bulunması ve 19 sorunun puanları ile SAA'nın toplam puanı arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon olması SAA'nın Türkçe versiyonunun iç tutarlılığının istenen düzeyde olduğunu göstermiş, Türkçe formun da geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir[164].

3.4.5. Toplumda Psişik Yaşantıları Değerlendirme Ölçeği- TPYÖ-42 (CAPE 42 - Community Assessment of Psychic Experiences)

TPYÖ-42, genel popülasyonda psikotik benzeri deneyimlerin yaşam boyu yaygınlığını ve klinik ve araştırma ortamlarında psikoza yatkınlığı değerlendirmek için geliştirilmiş bir ölçektir. Van Os ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, Stefanis ve arkadaşları tarafından psikometrik özellikleri incelenmiş güvenilir, kapsamlı ve geçerli bir öz bildirim anketidir [165]. Ölçek pozitif, negatif ve depresif olmak üzere üç alt boyutu kapsayan 42 madde içermektedir.

Pozitif, negatif ve depresif alt ölçeklerin her biri için toplam puan elde edilebilmektedir. Pozitif alt ölçekte (TPYÖ pozitif); kötülük görme düşünceleri (2, 6, 7, 10, 22, 26, 28), algısal tuhaflıklar (31, 33, 34, 41, 42), bizar yaşantılar (5, 15, 17, 20, 24, 30) ve grandiyöz düşünceler (11, 13) ile ilgili maddeler yer almaktadır. TPYÖ

negatif alt ölçekte; avolüsyon ve sosyal içe çekilme (3, 4, 16, 18, 21, 23, 25, 29, 32, 35, 36, 37. maddeler) ile duygusal küntlük (8, 27. maddeler) ile ilgili maddeler yer almaktadır. TPYÖ depresif alt ölçeğinde ise depresyonla ilgili (1, 9, 12, 14, 19, 38, 39, 40) maddeler yer almaktadır. Bu üç boyut yeterli ayırt edici geçerliliğe sahiptir [165]. Ölçek Şizofrenide Gen-Çevre Etkileşimi Çalışması İçin Avrupa Şizofreni Ağı Dahilinde Türkiye Şizofreni Ağı Çalışması kapsamında Türkçe'ye çevrilmiş, geçerlik güvenirlik çalışması Sevi ve arkadaşları tarafından yapılmış, cronbach alfa güvenirlik katsayısı 0,91 olarak hesaplanmış, Türkçe formun da geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir [166].

3.4.6. Hasta Sağlık Anketi-9 (HSA-9)

Hasta Sağlık Anketi-9, Hasta Sağlık Anketinden türetilen ve DSM-IV kriterlerine göre depresyonun 9 belirtisini sorgulayan bir öz-bildirim ölçeğidir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Yunus Emre Sarı ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılmıştır. Ölçeğin Her bir maddesinde “Hiçbir zaman”, “Bazı günler”, “Günlerin yarısından fazlasında” ve “Hemen hemen her gün” seçenekleri bulunmaktadır ve ölçek 0 ile 27 arasında bir değere sahip olacak şekilde puanlanabilir. Değerlendirmede 1-4 arası puanlar minimal, 5-9 hafif, 10-14 orta, 15-19 orta şiddetli, 20-27 puan aralığı şiddetli depresyon olarak değerlendirilir. Testte dokuz tanı sorusunun yanı sıra, “Herhangi bir sorunu işaretlediyseniz, bu sorunlar işinizi yapmanızı, ev işlerinizi halletmenizi veya başkalarıyla iyi geçinmenizi ne kadar zorlaştırdı?” gibi bir soru daha bulunur. Ancak bu soru puanlamaya dahil değildir [167, 168]. Bu çalışmada kardeş ve kontrol grubunun depresif belirti şiddetinin değerlendirilmesi için kullanılmıştır.

3.4.7. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) (Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS)

KPDÖ, şizofreni hastalarında psikopatolojiyi değerlendirmede en sık kullanılan ölçeklerden biridir. 1962 yılında Overall ve Gorham tarafından geliştirilmiştir [169]. Çalışmamızda KPDÖ'nün genişletilmiş 24 maddelik versiyonu kullanılmıştır. 1'den 14'e kadar olan maddeler hastanın ifadesine göre değerlendirilir. Bunlar arasından 7., 12. ve 13. maddeler ve de 15'ten 24'e kadar olan maddeler hastanın ifadelerinin yanı sıra gözlemlenen davranış da dikkate alınarak puanlanır.

Sorgulanan belirti hastada yoksa 1 olarak puanlanır. 2 çok hafif, 7 çok ağır patolojiyi yansıtmaktadır [170]. Daha yüksek puan daha yüksek belirti şiddetini gösterir. Bu çalışmada hastaların psikotik belirti şiddetinin değerlendirilmesi için kullanılmıştır.

3.4.8. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Young ve arkadaşları tarafından 1978 yılında geliştirilen, klinisyen tarafından değerlendirilen ve maninin temel belirtilerini ayırt etmede ve derecelendirmede kullanılan bir ölçektir [171]. YMDÖ 11 maddeden oluşur, ölçeğin 7 maddesi beşli likert tipinde, diğer 4 maddesi ise dokuzlu likert tipindedir. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan ise 44'tür. Ölçekteki maddeler, hafiften ağıra doğru derecelendirecek biçimde Bipolar Bozukluğun mani nöbetinde tanımlanmış çekirdek belirtileri kapsamaktadır. Yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, iritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı ve saldırgan davranış, dış görünüm, içgörü konularını araştıran alt boyutları mevcuttur. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Karadağ ve arkadaşları (2002) tarafından yapılmıştır [172]. Bu çalışmada hastalarda subsendromal de olsa eşlik edebilecek manik belirtilerinin tespiti ve manik belirti şiddetinin değerlendirilmesi için kullanılmıştır.

3.4.9. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

Özbildirime dayalı uyku kalitesini ölçmek için Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) kullanılmıştır. Buysse ve arkadaşları tarafından 1989'da geliştirilen ve son bir ay içerisindeki uyku kalitesini belirlemeye yönelik kullanılan bir araçtır [173]. Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı 0.80 olarak saptanmıştır.

Uyku bozukluğunun tipi ve şiddeti hakkında bilgi verir. Ölçekteki 24 sorudan 19'u öz bildirim sorusudur. Kalan 5 soru ise kişinin varsa yatak partneri veya oda arkadaşı tarafından doldurulmaktadır. Bu son 5 soru sorular klinik değerlendirme için kullanılır ve puanlamaya katılmaz. Kişi tarafından cevaplanan 19 soru ile öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlev bozukluğu olmak üzere 7 bileşen değerlendirilmektedir. Her bir bileşen 0 (hiç sıkıntı olmaması)-3(ciddi sıkıntı) puan arasında değerlendirilir. Yedi bileşenin toplam puanı ise toplam PUKİ puanını vermektedir. Her bir alt boyutun puanı 0 ile 3 arasında, toplam PUKİ puanı ise 0-21 arasında değişmektedir. "Öznel

uyku kalitesi” 6. Maddenin likert tipinde puanlamasıyla(0-3), “Uyku latansı” 2 ve 5a maddelerin likert tipinde puanlaması ile(0-3), “Uyku süresi” 4. Maddenin likert tipinde puanlamasıyla (0-3), “Uyku Bozukluğu” 5(b-j) arası maddelerin likert tipinde puanlaması ile(0-3), “Uyku ilacı kullanımı” 7. maddenin likert tipinde puanlaması ile (0-3), “Gündüz İşlev Bozukluğu” 8 ve 9. maddelerin toplamı hesaplanarak likert tipinde 0-3 arası puanlamasıyla hesaplanır. Toplam puanın 5 ve üzeri kötü uyku kalitesini, 5’in altında olması iyi uyku kalitesine işaret etmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,79 olarak bulunmuştur [174].

3.4.10. Duygudurum Bozuklukları Ölçeği (DDBÖ)

Duygudurum Bozuklukları Ölçeği (The Mood Disorder Questionnaire (MDQ)), bipolar bozuklukları taramaya ve saptamaya yarar, yurt dışında geçerlilik ve güvenilirliği Hirschfeld ve arkadaşları tarafından 2000 yılında çalışılmıştır. Duyarlılığının 0,73 ve özgüllüğünün 0,90 olduğu gösterilmiştir. Farklı ülkelerde geçerlilik çalışmaları yapılmış olup kullanılabilir psikometrik özellikler sergilediği gösterilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Konuk ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılmıştır [175]. Kesme puanı 5 alındığında duyarlılığı % 81 seçiciliği % 53; kesme puanı 6 olarak alındığında duyarlılığı % 75 seçiciliği % 63; kesme puanı 7 alındığında duyarlılığı % 64 seçiciliği % 77 olarak bulunmuştur.

3.4.11. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ)

Şizofreni hastalarını depresyon yönünden değerlendirmek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddetini ölçmek için Addington ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir [176]. Aydemir ve arkadaşları tarafından 2000 yılında Türkçe’ye uyarlanmıştır [177]. Ölçek görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir ve dörtlü Likert tipinde değerlendirilen 9 maddeden oluşmaktadır. Bu maddeler depresif duygudurum, umutsuzluk, değersizlik duygusu, suçlulukla ilgili alınma düşünceleri, patolojik suçluluk, sabah depresyonu, erken uyanma, özkıyım ve gözlenen depresyon belirtilerini içermektedir. CŞDÖ geliştirilirken ölçeğin şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerinden ya da ekstrapiramidal yan etkilerden etkilenmemesi hedeflenmiştir ve bunu sağladığına dair çalışmalar bulunmaktadır. CŞDÖ’nin Türkçe versiyonunun depresif bozukluğun eşlik ettiği şizofreni için kesme puanı 11/12 olarak belirlenmiştir [177].

4. BULGULAR

Çalışma örnekleminimize 63 şizofreni hastası, 56 bu hastaların kardeşi ve 63 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 182 kişi alındı. Sağlıklı kontrol olarak değerlendirilen 4 katılımcının Anksiyete Bozukluğu tanısıyla SSRI/SNRI kullanıyor olması nedeniyle bu 4 katılımcı çalışma dışı bırakıldı. Çalışma örnekleminiz, 63 şizofreni hastası, 56 bu hastaların sağlıklı kardeşleri, 59 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 178 kişiden oluşmaktadır. Bu bölümde araştırma sorularına yönelik bulgulara yer verilmiştir.

Tablo 4.1. Tüm Grupta Tanımlayıcı İstatistik Tablosu

		Tüm Grup n (%)
Yaş, (ort±ss)		35,9±10,76
Cinsiyet	Kadın	91(51,1)
	Erkek	87(48,9)
Kardeş sayısı, (ort±ss)		3,60±1,88
Kaçınıcı kardeş olduğu (ort+SS)		2,44±1,56
Medeni Durum	Hiç Evlenmemiş	96(53,9)
	Evli	65(36,5)
	Dul	1(0,6)
	Boşanmış/Ayrı	16(9,0)
Çocuk sayısı, (ort±ss)		0,85±1,17
Eğitim Durumu	İlkokul	14(7,9)
	Ortaokul	28(15,7)
	Lise	43(24,2)
	Üniversite	74(41,6)
	Lisansüstü	19(10,7)
Eğitim yıl, (ort±ss)		13,30±4,33
Çalışma Durumu	Çalışmıyor/İşsiz	45(25,3)
	Öğrenci	22(12,4)
	Bağımsız Çalışıyor	68(38,2)
	Destekle Çalışıyor	5(2,8)
	Ev Hanımı	23(12,9)
	Emekli	9(5,1)
	Malulen Emekli	6(3,4)
Sigara	Hiç Kullanmamış	88(49,4)
	Evet	80(44,9)
	Bırakmış	10(5,6)
Alkol	Hayır	140(78,7)
	Sosyal İçici	38(21,3)

Tablo 4.1. Tüm Grupta Tanımlayıcı İstatistik Tablosu (devamı)

		Tüm Grup n (%)
Madde	Hayır	177(99,4)
	Evet	1(0,6)
Ek Tıbbi Hastalık	Yok	142(79,8)
	Var	36(20,2)
Psikiyatrik Hastalık	Yok	110(61,8)
	Var	68(38,2)
Ailede Psikiyatrik Hastalık	Yok	93(52,2)
	Var	85(47,8)
BMI(kg/m²), (ort±ss)		26,76±5,46

Kategorik değişkenler N(%), sürekli olanlar (Ort±ss) olarak gösterilmiştir.

Tüm gruptaki katılımcıların yaş ortalaması 35,9 ve standart sapması 10,76 olarak saptandı. Katılımcıların %51,1'i kadın ve %48,9'u erkektir. Katılımcıların %53,9'u hiç evlenmemiş, %36,5i evli, %9'u ayrı ve %0,6'sı ise duldu. Hasta grubundaki katılımcıların %7,9'u ilkokul, %15,7'si ortaokul, %24,2'si lise, %41,6'sı üniversite ve %10,7'si lisansüstü eğitim düzeyindeydi. Katılımcıların eğitim yılı süresi ortalaması 13,3 ve standart sapması 4,33 olarak saptanmıştı. Katılımcıların %25,3'ü işsiz, %12,4'ü öğrenci, %38,2'si bağımsız çalışmakta, %2,8'i destekle çalışmakta, %12,9'u ev hanımı, %5,1'i emekli ve %3,4'ü malulen emekliydi. Katılımcıların %49,4'ü sigarayı hiç kullanmamış, %44,9'u sigara kullanmakta ve %5,6'sı ise sigarayı bırakmıştı. Katılımcıların %78,7'si alkol kullanmazken %22,3'ü sosyal içiciydi. Katılımcıların %99,4'ü madde kullanmazken %0,6'sı madde kullandığını belirtmişti. Katılımcıların %79,8'i için ek tıbbi hastalık yok iken %20,2'si için vardı. Katılımcıların %61,8'i için psikiyatrik hastalık yok ve %38,2'si için ise psikiyatrik hastalık vardı. Katılımcıların %52,2'si için ailede psikiyatrik hastalık yok iken %47,8'i için vardı. Tüm gruptaki katılımcıların BMI ortalaması 26,76 ve standart sapması 5.46 olarak saptandı.

Tablo 4.2. Üç Grubun Sosyodemografik Klinik Özellikleri (SDKÖ) ve SDKÖ Açısından Karşılaştırılması

	Grup	Hasta n (%)	Hasta Kardeşi n (%)	Sağlıklı n(%)	p
Yaş, (ort±ss)***		37,02±10,71	37,2±9,90	33,54±11,35	0,115
Cinsiyet**	Kadın	12(19)a	35(62,5)b	44(74,6)b	,000*
	Erkek	51(81)a	21(37,5)b	15(25,4)b	
Kardeş sayısı, (ort±ss)***		3,9±1,94	3,52±1,86	3,34±1,82	0,239
Kaçıncı kardeş, (ort±ss)***		2,86±1,88 A	2,48±1,36	1,95±1,22 B	0,005*
Medeni Durum**	Hiç Evlenmemiş	45(71,4)a	19(33,9)b	32(54,2)a,b	,000*
	Evli	8(12,7)a	31(55,4)b	26(44,1)b	
	Dul	0(0)a	1(1,8)a	0(0)a	
	Boşanmış/Ayrı	10(15,9)a	5(8,9)a,b	1(1,7)b	
Çocuk sayısı, (ort±ss)***		0,51±0,89 A	1,34±1,43 B	0,76±1,02 A	,000*
Eğitim Durumu**	İlkokul	7(11,1)a	4(7,1)a	3(5,1)a	,000*
	Ortaokul	22(34,9)a	4(7,1)b	2(3,4)b	
	Lise	15(23,8)a	17(30,4)a	11(18,6)a	
	Üniversite	17(27)a	26(46,4)a,b	31(52,5)b	
	Lisansüstü	2(3,2)a	5(8,9)a,b	12(20,3)b	
Eğitim yıl, (ort±ss)***		11,03±3,78 A	13,59±3,79 B	15,46±4,24 C	,000*
Çalışma Durumu**	Çalışmıyor/İşsiz	31(49,2)a	10(17,9)b	4(6,8)b	,000*
	Öğrenci	2(3,2)a	3(5,4)a	17(28,8)b	
	Bağımsız Çalışıyor	11(17,5)a	29(51,8)b	28(47,5)b	
	Destekle Çalışıyor	5(7,9)a	0(0)a	0(0)a	
	Ev Hanımı	4(6,3)a	12(21,4)b	7(11,9)a,b	
	Emekli	4(6,3)a	2(3,6)a,b	3(5,1)b	
	Malulen Emekli	6(9,5)a	0(0)a	0(0)a	
Sigara**	Hiç Kullanmamış	16(25,4)a	32(57,1)b	40(67,8)b	,000*
	Evet	42(66,7)a	24(42,9)b	13(22,0)b	
	Bırakmış	5(7,9)a,b	0(0)b	6(10,2)a	
Alkol**	Hayır	57(90,5)a	42(75)a,b	41(69,5)b	0,013*
	Sosyal İçici	6(9,5)a	14(25)a,b	18(30,5)b	
Madde**	Hayır	62(98,4)a	56(100)a	59(100)a	0,399
	Evet	1(1,6)a	0(0)a	0(0)a	
Psikiyatrik Hastalık**	Yok	0(0)a	51(91,1)b	59(100)b	,000*
	Var	63(100)a	5(8,9)b	0(0)b	
Ek Tıbbi Hastalık**	Yok	41(65,1)a	48(85,7)b	53(89,9)b	0,001*
	Var	22(34,9)a	8(14,3)b	6(10,2)b	
Ailede Psikiyatrik** Hastalık	Yok	35(55,6)a	1(1,8)b	57(96,6)c	,000*
	Var	28(44,4)a	55(98,2)b	2(3,4)c	
BMI(kg/m²), (ort±ss)***		28,42±6,13 A	25,90±3,86 B	25,70±5,65 B	0,010*

Kategorik değişkenler Ki-Kare analiz yöntemi; sürekli değişkenler ANOVA yöntemi ile incelendi. p<.05 anlamlı kabul edildi. Ort±ss: Ortalama±standart sapma; Farklı küçük harfler ki-kare analiz sonucunda sütunlar için oranlar arasında anlamlı farkı göstermektedir. A,B,C büyük harfler ise ANOVA sonucunda anlamlı çıkan durumlarda Bonferroni Post Hoc karşılaştırması sonucunda gruplararası farklılıkları ifade etmektedir.

Demografik sürekli değişkenlerin katılımcıların gruplarına göre karşılaştırılmasında ise ANOVA yöntemi kullanılmış olup anlamlı çıkan değişkenler için farkın hangi gruplar arasında olduğu Bonferroni çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırıldı. Katılımcıların yaşına göre grupları arasında farklılık anlamlı değildi ($p>0,05$).

Demografik kategorik değişkenler ile hasta grupları arasındaki ilişki de Ki-kare analiz yöntemi kullanıldı. Anlamlı çıkan fark Bonferroni düzeltmesi ile karşılaştırıldı. Hasta grubundaki katılımcıların %81'i erkek, %19'u kadın, kardeş grubundaki katılımcıların %62,5'i kadın, %37,5'i erkek ve sağlıklı gruptakilerin %74,6'sı kadın ve %25,4'ü erkekti. Üç grubun cinsiyet dağılım oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Kardeş ve sağlıklı kontrol grubunda kadınların oranının, hasta grubunda erkeklerin oranının daha yüksek olduğu görüldü. Gruplar arasında kardeş sayıları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Katılımcıların gruplarına göre kaçınıcı kardeş olduklarına ilişkin ölçümleri arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$) ve hasta grubu kardeş sırası olarak kontrol grubundan daha sonra geliyordu. Kardeş grubundaki katılımcıların çocuk sayısı ortalaması hasta ve sağlıklı gruptaki katılımcılardan daha yüksekti ($p<0,05$). Hasta grubundaki katılımcıların %71,4'ü hiç evlenmemiş, %12,7'si evli ve %15,9'u ise boşanmıştı. Kardeş grubundaki katılımcıların %33,9'u hiç evlenmemiş, %55,4'ü evli ve %8,9'u ayrı ve %1,8'i ise duldu. Sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların %54,2'si hiç evlenmemiş, %44,1'i evli ve %1,7'si ise boşanmıştı. Katılımcıların grubu ile medeni durumlarına ilişkin oranlar arasındaki farklılık anlamlıydı ($p<0,001$). Hasta grubunda hiç evlenmemiş katılımcıların oranı kardeş grubundakilerden daha yüksek; hasta grubunun evli olma oranı diğer gruptaki katılımcılardan daha düşük ve boşanmış olan katılımcıların oranı hasta grubunda sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılardan daha yüksekti. Katılımcıların gruplarına göre çocuk sayısı ölçümleri arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0,005$). Kardeş grubundaki katılımcıların çocuk sayısı ortalaması diğer gruplardan daha yüksekti.

Hasta grubundaki katılımcıların %11'i ilkokul, %34,9'u ortaokul, %23,8'i lise, %27'si üniversite ve %3,2'si lisansüstü eğitim düzeyindeydi. Kardeş grubundaki katılımcıların %7,1'i ilkokul, %7,1'i ortaokul, %30,4'ü lise, %46,4'ü üniversite ve %8,9'u lisansüstü eğitim düzeyindeydi. Sağlıklı gruptaki katılımcıların %5,1'i ilkokul, %3,4'ü ortaokul, %18,6'sı lise, %52,5'i üniversite ve %20,3'ü lisansüstü eğitim

düzeyindeydi. Katılımcıların grubu ile eğitim düzeyine ilişkin oranlar arasındaki farklılık anlamlıydı ($p<0,001$).

Katılımcıların gruplarına göre eğitim yılı ortalamalarına bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Sağlıklı grubundaki katılımcıların eğitim yılı ortalaması diğer gruptakilerden daha yüksek, kardeş grubundaki katılımcıların eğitim yılı ortalaması hasta grubundakilerden daha yüksekti.

Hasta grubundaki katılımcıların %49,2'si işsiz, %3,2'si öğrenci, %17,5'i bağımsız çalışmakta, %7,9'u destekle çalışmakta, %6,3'ü ev hanımı, %6,3'ü emekli ve %9,5'i malulen emekliydi. Kardeşi grubundaki katılımcıların %17,9'u işsiz, %5,4'ü öğrenci, %51,8'i bağımsız çalışmakta, %21,4'ü ev hanımı ve %3,6'sı emekliydi. Sağlıklı gruptaki katılımcıların %6,8'i işsiz, %28,8'i öğrenci, %47,5'i bağımsız çalışmakta, %11,9'u ev hanımı ve %5,1'i emekliydi. Katılımcıların grubu ile çalışma durumuna ilişkin oranlar arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,001$). Hasta grubunda işsiz olanların oranı diğer gruptakilerden daha yüksek, öğrencilerin oranı sağlıklı grupta hasta grubundakilerden daha yüksek, bağımsız çalışan katılımcıların oranı kardeş ve sağlıklı grubunda hasta grubundakilerden daha yüksek ve ev hanımı olan katılımcıların oranı kardeş grubunda hasta grubundan daha yüksekti.

Hasta grubundaki katılımcıların %25,4'ü sigarayı hiç kullanmamış, %66,7'si halen sigara kullanmakta ve %7,9'u ise sigarayı bırakmıştı. Kardeş grubundaki katılımcıların %57,1'i sigarayı hiç kullanmamış, %42,9'u halen sigara kullanmaktaydı. Sağlıklı gruptaki katılımcıların %67,8'i sigarayı hiç kullanmamış, %22'si halen sigara kullanmakta ve %10,2'si ise sigarayı bırakmıştı. Sigara kullanımı oranları açısından gruplar arasındaki farklılık anlamlıydı ($p<0,001$). Hasta grubundaki katılımcıların %90,5'i alkol kullanmazken %9,5'i sosyal içici, kardeş grubundaki katılımcıların %75'i alkol kullanmazken %25'i sosyal içici, sağlıklı gruptaki katılımcıların ise %69,5'i alkol kullanmazken %30,5'i sosyal içicidir. Katılımcıların grubu ile alkol kullanma durumuna ilişkin oranlar arasındaki farklılık anlamlıydı ($p<0,001$). Her üç grupta da Alkol Kullanım Bozukluğu tanılı katılımcı yoktu. Hasta grubunda sosyal içiciliğin oranı kontrol grubundan daha düşüktü. Hasta grubundaki katılımcıların %98,4'ü madde kullanmazken %1,6'sının madde kullanma öyküsü

mevcuttu. Madde kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grubundaki katılımcıların tümünde psikiyatrik hastalık vardı. Kardeş grubundaki katılımcıların %91,1'inde psikiyatrik hastalık yok ve %8,9'unda ise psikiyatrik hastalık vardı. Sağlıklı gruptaki katılımcıların ise hiçbirinde psikiyatrik hastalık yoktu ($p<0,001$). Psikiyatrik hastalık varlığı açısından gruplar arasındaki fark anlamlı idi.

Hasta grubundaki katılımcıların %65,1'inin ek tıbbi hastalığı yok iken %34,9'unda vardı. Kardeş grubundaki katılımcıların %85,7'sinde ek tıbbi hastalık yok iken %14,3'ünde vardı. Sağlıklı gruptaki katılımcıların %89,8'inin ek tıbbi hastalığı yok iken %10,2'sinin vardı. Ek tıbbi hastalığa sahip olma açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$). Hasta grubunda ek tıbbi hastalığı olanlar kardeş ve kontrol grubuna göre daha yüksekti. Hasta grubundaki katılımcıların %44,4'ünün, kardeş grubundaki katılımcıların %100'ünün sağlıklı gruptaki katılımcıların %3,4'ünün ailesinde psikiyatrik hastalık vardı ($p<0,01$).

Grupların BMI ortalaması arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$). Hasta grubundaki katılımcıların BMI ortalaması ise diğer gruptaki katılımcılardan daha yüksekti.

Tablo 4.3. Üç Grubun Klinik Ölçek Puan Ortalamaları ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

	Hasta Ort±ss	Kardeş Ort±ss	Sağlıklı Kontrol Ort±ss	p
HSA-9	.	7,11±5,38	6,22±3,61	0,299
TPYÖ -perseküsyon	.	11,38±3,7	10,36±2,62	0,09
TPYÖ -algısal	.	5,8±1,81	5,61±1,63	0,548
TPYÖ -bizar	.	9,45±3,61	11,17±2,71	0,004*
TPYÖ - grandiyöz	.	2,96±1,31	2,76±0,99	0,351
TPYÖ - avolüsyon, sosyal içe çekilme	.	19,71±5,97	17,54±4,34	0,027*
TPYÖ -duygusal küntlük	.	3,41±0,93	3,24±1,12	0,369
TPYÖ -depresyon	.	13,64±3,71	12,47±2,55	0,05*
TPYÖ -pozitif	.	29,59±8,83	29,9±6,42	0,83
TPYÖ -negatif	.	23,13±6,51	20,78±5,15	0,034*
TPYÖ -toplam	.	66,36±17,53	63,26±13,31	0,289
KPDÖ-toplam	21,86±9,61	.	.	.
YMDÖ	3,68±3,79	.	.	.
CŞDÖ	1,22±1,70	.	.	.

* $p<0,05$; Bağımsız gruplar t testi anlamlılık değeri p

Kardeş ve sağlıklı gruptaki katılımcıların klinik ölçekler ölçüm ortalamaları arasında fark bağımsız gruplar T testi ile incelendi. Kardeş ve sağlıklı gruptaki katılımcılara göre TPYÖ-bizar, TPYÖ-avolüsyon, sosyal içe çekilme ve TPYÖ-negatif ölçümleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Kardeş grubundaki katılımcıların TPYÖ-avolüsyon, sosyal içe çekilme ve TPYÖ-negatif alt ölçek puan ortalamaları sağlıklı gruptaki katılımcılardan daha yüksek iken TPYÖ-bizar alt ölçek puan ortalaması daha düşüktür. Kardeş ve sağlıklı gruptaki katılımcılara diğer klinik özelliklerine ilişkin değişkenlerin ölçümleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Hasta grubunun KPDÖ ölçek puanı ortalaması $21,86\pm9,61$, YMDÖ ölçek puanı ortalaması $3,68\pm3,79$ ve CŞDÖ puan ortalaması $1,22\pm1,70$ olarak saptandı.

Tablo 4.4. Üç Grubun Uyku Ritmi ile İlişkili Olabilecek Diğer Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

	Hasta ^A Ort±ss	Kardeş ^B Ort±ss	Sağlıklı Kontrol ^C Ort±ss	p	Fark
Ekran süresi	234,37±147,31	314,29±210,52	267,29±146,13	0,038*	B>A
Haftalık çalışma günü	1,54±2,49	2,88±2,85	3,71±2,34	,000*	B,C>A
İş başlangıç saati	8,51±0,94	8,35±0,7	8,1±0,57	0,076	
İş bitiş saati	17,12±0,75	17,75±1,32	16,87±0,85	0,002*	B>C
Açık alan iş günü	172,7±140,8	152,05±179,81	87,3±101,9	0,003*	A,B>C
Açık alan hafta sonu	213,41±172,4	239,57±169,89	156,19±126,14	0,013*	B>C
Günlük sigara miktarı	15,68±13,07	8,29±12,01	3,86±8,57	,000*	A>B,C
Haftalık alkol miktarı	0,14±0,53	0,53±1,68	0,47±1,13	0,157	
Günlük kahve miktarı	1,2±1,34	1,57±1,84	2,15±1,31	0,002*	C>A
Günde çay miktarı	5,68±8,04	5,07±4,19	3,3±2,93	0,047*	A>C
Akşam sigara miktarı	4,7±4,54	2,91±4,39	1,57±3,76	,000*	A>C
Akşam alkol miktarı	0,11±0,48	0,5±1,68	0,36±0,97	0,163	
Akşam kahve miktarı	0,34±0,64	0,47±0,81	0,6±0,68	0,127	
Akşam çay miktarı	1,8±1,91	2,09±1,93	1,48±1,81	0,209	
Haftalık uyku ilacı kullanımı	0,43±1,54	0,25±1,32	0,1±0,64	0,314	
Son öğün saati	17,91±4,86	19,01±0,95	19,17±1,03	0,04*	C>A

* $p<0,05$; ** Bonferroni karşılaştırılmasına göre hangi gruplar arasında anlamlı fark olduğunu göstermektedir.

Katılımcıların gruplarına göre uyku ritmi ile ilişkili olabilecek değişkenler arasında farklılaşma durumu ANOVA yöntemi ile incelendi, gerektiğinde Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

Gruplar arasında uyku ritmi ile ilişkili olabilecek değişkenlerden ekran süresi, haftalık çalışma günü, iş bitiş saati, açık alan iş günü, açık alan hafta sonu, günde tüketilen kahve ve çay miktarı, akşam tüketilen sigara miktarı ve son öğün saati

ölçümlerine göre anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Buna göre kardeş grubunda yer alan katılımcıların ekran süre ortalaması hasta grubundakilerden daha yüksekti. Kardeş ve sağlıklı gruptaki katılımcıların haftalık çalışma günü ortalaması hasta grubundakilere göre daha yüksekti. Kardeş grubunda yer alan katılımcıların iş bitiş saati ortalaması sağlıklı gruptakilerden daha yüksekti. Hasta ve kardeş grubunda yer alan katılımcıların iş gününde açık alanda vakit geçirme süre ortalaması sağlıklı gruptakilerden daha yüksekti. Kardeş grubundaki katılımcıların hafta sonu açık alanda vakit geçirme süresi ortalaması sağlıklı grubundakilerden daha yüksekti. Hasta grubundaki katılımcıların günlük tüketilen sigara miktarı ortalaması diğer gruptakilerden daha yüksekti. Sağlıklı gruptaki katılımcıların günlük tüketilen kahve miktarı ile son öğün saati ortalaması hasta grubundakilerden daha yüksekti. Hasta grubundaki katılımcıların ise günlük tüketilen çay miktarı ile akşam tüketilen sigara miktarı sağlıklı grubundakilerden daha yüksekti. Ancak katılımcıların gruplarına göre iş başlangıç saati, haftalık tüketilen alkol miktarı, akşam tüketilen alkol, kahve ve çay miktarı ile haftalık uyku ilacı miktarı arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Üç Grubun Uyku ile İlgili Ölçek Puan Ortalamaları ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

	Hasta ^A Ort±ss	Hastanın Kardeşi ^B Ort±ss	Sağlıklı ^C Ort±ss	p	Fark
Uyku Orta Noktası(Tanı Öncesi)	3:58±1:38	4:31±1:22	4:36±1:01	0,026*	C>A
Uyku Orta Noktası (Halen)	4:29±1:53	4:31±1:22	4:36±1:01	0,907	
SAA Toplam Puan	53,57±8,58	51,38±10,23	52,35±9,36	0,441	
PUKİ					
Öznel Uyku Kalitesi	0,95±0,66	1,09±0,7	1,17±0,64	0,168	
Uyku Latansı	1,43±0,98	1,02±0,84	1,02±0,85	0,014*	A>B,C
Uyku Süresi	0,11±0,44	0,5±0,83	0,4±0,73	0,006*	A>B,C
Alışılmış Uyku Etkinliği	0,11±0,36	0,05±0,3	0,03±0,25	0,316	
Uyku Bozukluğu	1,08±0,7	1,14±0,59	1,14±0,5	0,796	
Uyku İlacı Kullanımı	0,63±1,11	0,13±0,57	0,13±0,49	,000*	A>B,C
Gündüz İşlev Bozukluğu	0,81±0,93	0,82±0,97	0,9±0,91	0,827	
Toplam PUKİ	5,13±3,1	4,71±2,83	4,78±2,38	0,678	

* $p<0,05$; ** Bonferroni karşılaştırılmasına göre hangi gruplar arasında anlamlı fark olduğunu göstermektedir.

Gruplar uyku ile ilişkili ölçek puanına göre karşılaştırıldığında UON ortalamalarının her üç grup için benzer olduğu ($p>0,05$) ancak tanı öncesi UON'sının

hasta grubunda kontrol grubundan erken olduğu ($p<0,05$) görüldü. SAA toplam puan ortalaması açısından üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

PUKİ alt ölçeklerinden uyku latansı ve uyku ilacı kullanımı puanlarının hasta grubunda kontrol ve kardeşlere göre daha yüksek (sırasıyla $p=0,014$; $p=0,000$), uyku süresi puanının daha düşük ($p=0,006$) olduğu görüldü. Diğer PUKİ alt ölçek puanları üç grup arasında benzerdi ($p>0,05$).

Tablo 4.6. Gruplara Göre Kronotip Dağılımları

		Hasta n(%)	Kardeş n(%)	Sağlıklı Kontrol n(%)	p
MKA'ya göre Kronotip (Son 1 ay)	Sabahçıl	10(15,9)a	3(5,4)a,b	1(1,7)b	0,001*
	Ara tip	47(74,6)a	52(92,9)b	58(98,3)b	
	Akşamcıl	6(9,5)a	1(1,8)a,b	0(0)b	
MKA'ya göre Kronotip (Tanı Öncesi)	Sabahçıl	9(15,8)a	3(5,4)a,b	1(1,7)b	0,040*
	Ara tip	47(82,5)a	52(92,9)b	58(98,3)b	
	Akşamcıl	1(1,8)a	1(1,8)a,b	0(0)a	
SAA'ya göre Kronotip 5 Grup	Kesin akşamcıl	0(0)	4(7,1)	1(1,7)	0,173
	Akşamcıya yakın	7(11,1)	3(5,4)	7(11,9)	
	Ara tip	35(55,6)	36(64,3)	33(55,9)	
	Sabahçıya yakın	21(33,3)	12(21,4)	18(30,5)	
	Kesin sabahçıl	0(0)	1(1,8)	0(0)	
SAA'ya göre Kronotip 3 Grup	Akşamcıl	0(0)	4(7,1)	1(1,7)	0,141
	Ara tip	42(66,7)	39(69,6)	40(67,8)	
	Sabahçıl	21(33,3)	13(23,2)	18(30,5)	

* $p<.05$; **Ki-Kare analiz yöntemi kullanılmıştır.

Katılımcıların kronotipleri hem MKA'ya hemde SAA'ya göre ayrı ayrı incelendi. MKA'ya göre UON baz alınarak yapılan kronotip sınıflamasına göre gruplararası kronotip oranları açısından anlamlı fark elde edildi ($p<0,05$). Uyku orta noktası (son 1 ay)na göre belirlenen kronotip dağılımı açısından hasta grubundaki katılımcıların %74,6'sının kronotipi ara Tip, %15,9'unun sabahçıl ve %9,5'inin akşamcıl kronotipte olduğu görüldü. MKA son 1 ay'a göre kardeş grubundaki katılımcıların %92,9'unun kronotipi ara tip, %5,4'ünün sabahçıl tip ve %1,8'inin akşamcıl tip olduğu saptandı. Son olarak MKA son 1 ay'a göre sağlıklı grubundaki katılımcıların %98,3'ü ara tip ve %1,7'si ise sabahçıl tip olarak sınıflandırıldı. Üç grubun kronotip dağılımı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$). Buna göre hasta grubunda ara tip oranının her iki gruptan daha düşük olduğu, sabahçıl ve akşamcıl tipin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha

yüksek olmasından kaynaklandığı görüldü. Hasta grubunun sabahçıl kronotip oranı kardeş grubundan da daha yüksek olmakla beraber fark anlamlı saptanmadı.

Hasta grubunda MKA tanı öncesi döneme göre yapılan geriye dönük sınıflamaya göre tanı öncesinde hasta grubundaki katılımcıların %15,8'inin kronotipi sabahçıl, %82,5'inin ara tip ve %1,8'inin akşamcıl idi. Hasta grubunun tanı öncesi kronotip dağılımının kardeş ve kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda kronotip dağılımlarının gruplar arasında farklı olduğu görüldü ($p<0,05$). Buna göre hasta grubunda tanı öncesi aratip oranının diğer iki gruptakinden daha düşük olduğu, sabahçıl ve akşamcıl tipin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

Sabahçılılık Akşamcılık Anketine göre kronotipin üçe ve beşe ayrıldığı her iki sınıflandırma çeşidine göre de üç grup arasında kronotip dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.7. Türkiye İçin Bildirilen Kesme Değerleri Baz Alınarak Son 1 aydaki UON'a göre Belirlenen Kronotip Oranları

		Hasta n(%)	Kardeş n(%)	Kontrol n(%)	p
Son 1 aydaki UON'a göre kronotip	Sabahçıl	23(36,5)	17(30,4)	14(23,7)	0,112
	Ara tip	39(61,9)	39(69,6)	45(76,3)	
	Akşamcıl	1(1,6)	0(0)	0(0)	

Ki-kare analizi, Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. $p<0,05$

Münih Kronotip Anketi Türkçe uyarlama çalışmasında Türkiye için bildirilen kesme değerleri (3,38-8,27) baz alınarak son 1 aydaki UON'a göre belirlenen kronotip oranları için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Türkiye İçin Bildirilen Kesme Değerleri Baz Alınarak Tanı Öncesi UON'a Göre Belirlenen Kronotip Oranları

		Hasta n(%)	Kardeş n(%)	Kontrol n(%)	p
töUON_TRkronotip	Sabahçıl	27(47,4) ^a	17(30,4) ^{a,b}	14(23,7) ^b	0,005*
	Ara tip	30(52,6) ^a	39(69,6) ^{a,b}	45(76,3) ^b	

Ki-kare analizi, Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. $p<0,05$

Münih Kronotip Anketi Türkçe uyarlama çalışmasında Türkiye için bildirilen kesme değerleri (3,38-8,27) baz alınarak tanı öncesi UON'ye göre belirlenen kronotip oranları için dağılımlar arasında farklılık saptandı($p<0,005$). Hasta grubunda tanı öncesi MKA'ya göre katılımcıların %52,6'sının kronotipi ara tip, %47,4'ünün sabahçıl olarak saptanmıştır. Kardeş grubundaki katılımcıların tanı öncesi MKA'ya göre %69,6'sının kronotipi aratip, %30,4'ü ara tip olarak saptandı. Sağlıklı grubundaki katılımcıların %76,3'ünün kronotipi ara tip ve %23,7'sinin kronotipi ise sabahçıl olarak saptandı.

Tablo 4.9. SAA ve MKA'ya göre Kronotip Sınıflandırması

		MKA'ya göre kronotip		
		Sabahçıl	Ara Tip	Akşamcıl
		n(%)	n(%)	n(%)
SAA'ya göre kronotip	Akşamcıl	0(0)	5(4,1)	0(0)
	Ara Tip	23(42,6)	97(78,9)	1(100)
	Sabahçıl	31(57,4)	21(17,1)	0(0)

SAA ve MKA (son 1 ay)'ya göre ara tip sınıflandırmalarının tutarlılığı Ki-Kare analizi ile incelendi. MKA (son 1 ay)'ya göre sabahçıl olan katılımcıların %42,6'sının SAA'ya göre ara tip olarak sınıflandığı görüldü. MKA (son 1 ay)'ya göre ara tip olan katılımcıların %21,2'sinin kronotipi SAA'ya göre sabahçıl veya akşamcıl olarak sınıflandığı görüldü. MKA (son 1 ay)'ya göre akşamcıl olan 1 kişinin SAA'ya göre ara tip olarak sınıflandığı görüldü.

Saat verisinin doğrusal olmaması, dairesel olması nedeniyle katılımcıların uyku orta noktaları dairesel veriye dönüştürülerek radyan değerleri hesaplandı. Hasta, kardeş ve sağlıklı kontrollerden oluşan üç grubun “**Uyku Orta Nokta**”ları ANOVA (High Concentration F Test)ile test edildi. Bulgular aşağıda gösterilmiştir. Buna göre F değeri, gruplar arasında uyku orta noktası ortalamaları arasında anlamlı fark olmadığını ortaya koymaktadır ($F=0,1807$ $p=0,8$).

Tablo 4.10. UON Radyan Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	df	SS	MS	F	p
Gruplar arası	2	0.02496	0.01248	0.1807	0.8349
Grup içi	179	1.300.199	0.07264		
Toplam	181	1.302.695	0.07197		

ANOVA (High Concentration F Test) ile test edilmiştir.

Uyku orta noktalarında gruplar arasında fark saptanmadı. Ancak Rayleigh test ($p<0.001$) ve Watson Wheeler test ($p=0,003$) sonuçlarına göre uyku orta noktalarına göre gruplar arası varyansın anlamlı bir biçimde farklı olduğu saptandı ($p<0,001$). Yani grupların uyku orta noktaları her bir grup içinde anlamlı biçimde daha farklı dağılıyordu. İkili karşılaştırmalara göre hasta ve kontrol grupları arasında uyku orta noktalarındaki değişkenlik anlamlı biçimde farklı saptanmıştı ve hasta grubunda daha büyüktü ($p<0,001$). Öte yandan hasta ve kardeşleri ($p=0,093$) ve kardeş ve sağlıklı kontrol grupları arasında ($p=0,213$) uyku orta noktaları değişkenlikleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.11. Uyku Orta Noktalarına Göre Gruplar Arası Varyans

	w	df	p
Hasta-Kardeş-Kontrol	15,76	4	0,0034
Hasta-Kardeş	4,735	2	0,0937
Hasta-Kontrol	15,651	2	0,0004
Kardeş-Kontrol	30,905	2	0,2133

Watson-Wheeler test uygulandı.

Doğrusal veri analizlerinde üç grubun uyku orta nokta ortalamalarının benzer olması ancak bu değerlere dair dağılımlar arasında anlamlı fark gözlenmesi nedeniyle ve kronotipinin değerlendirmesinde daha objektif ve kabul edilebilir olması bakımından, sağlıklı popülasyondan elde edilen ortalama ve standart sapmalar kullanılarak [163], her bir grup katılımcısı için UON ölçümlerine yönelik Z değerleri hesaplandı. Bu değerler her bir katılımcıda UON değişkenliğini temsil eden değerler olarak kabul edildi.

Hasta grubunun tanı öncesi ve son 1 aydaki uyku orta nokta değişkenliği arasındaki ilişki Tekrarlı Ölçümler T Test ile incelendi, tanı öncesi ve son 1 aydaki uyku orta noktası değişkenliğinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0,894$).

Tablo 4.12. Hasta Grubunun Tanı Öncesi ve Son 1 Ay Uyku Orta Noktası Değişkenliği İlişkisi

	Ortalama	Std. Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Tanı öncesi UON-Z	1,498	,132	1,235	1,761
Son 1 ay UON-Z	1,518	,122	1,275	1,762

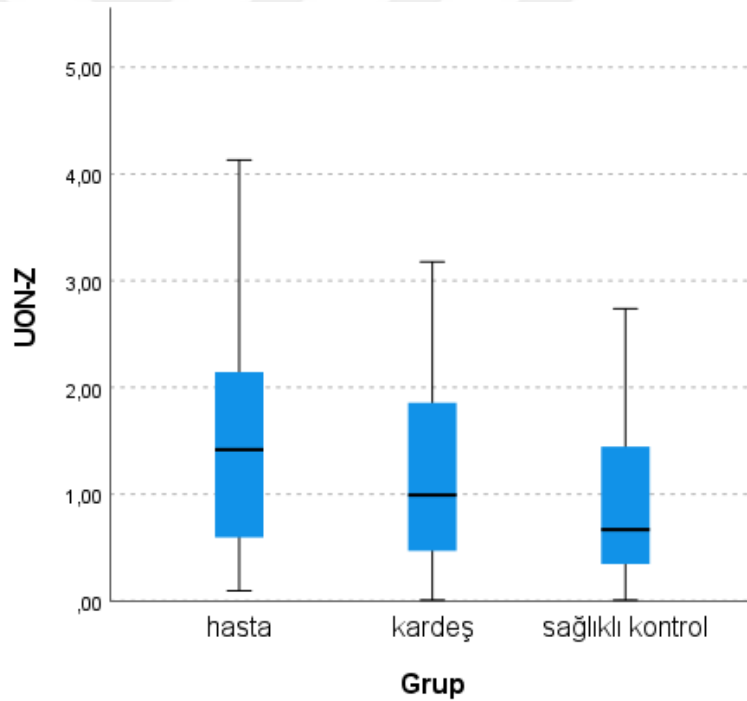
Tekrarlı Ölçümler T test, $p=0,894$

Üç grubun uyku orta noktası değişkenliği, Z değerleri ile parametrik olmayan testler (Kruskal-Wallis Test) kullanılarak tekrar incelendi. Son 1 aydaki uyku orta noktası değişkenliği Z değerleri (UON-Z) karşılaştırıldığında hasta ve sağlıklı kontrol grubu UON-Z değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Sağlıklı kontrollerle kardeşler ($p=0,489$) ve kardeşler ile hastalar arasında ($p=0,076$) UON-Z değerleri benzer bulundu.

Tablo 4.13. Son 1 Ay Uyku Orta Noktası Değişkenliği

	Test istatistiği	Std hata	Std Test İstatistiği	Düzeltilmiş p
Sağlıklı Kontrol-Kardeş	13,405	9,608	1,395	,489
Sağlıklı Kontrol-Hasta	34,560	9,330	3,704	,001
Kardeş-Hasta	21,156	9,458	2,237	,076

Kruskal Wallis Test



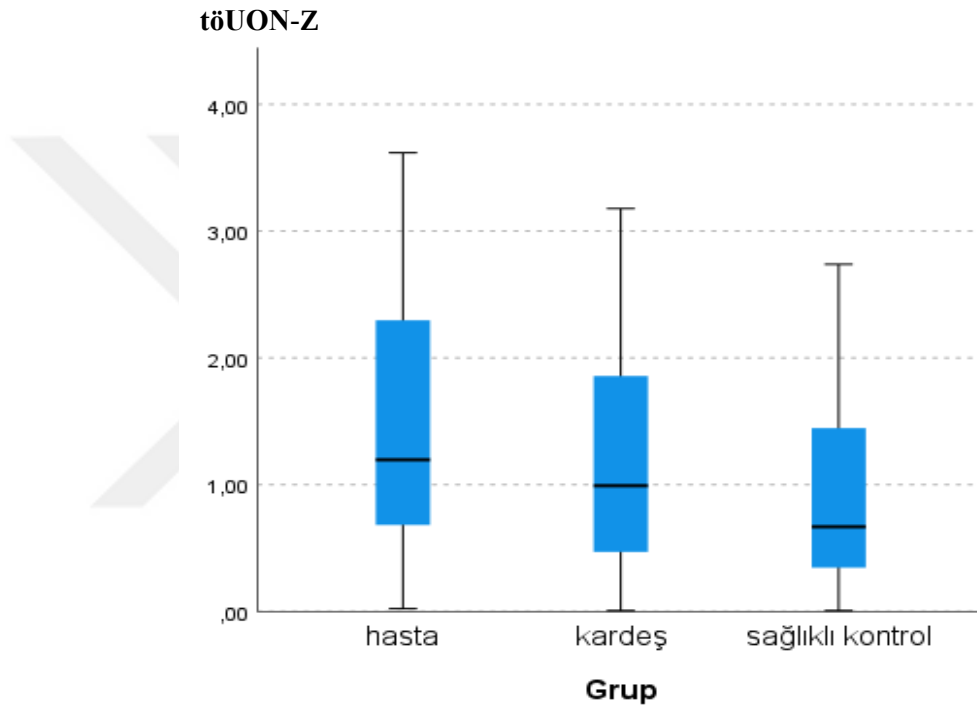
Şekil 4.1. Uyku Orta Noktası Değişkenliği (Son 1 Ay)

Hasta grubunun tanı öncesi dönemdeki UON değişkenliği (töUON-Z) dikkate alınarak grupların UON değişkenliği incelendiğinde sağlıklı kontrol ve hasta grubunun UON değişkenliği arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,001$), hasta-kardeş ($p=0,132$) ve sağlıklı kontrol-kardeş ($p=0,459$) grupları arasında fark saptanmadı.

Tablo 4.14. Tanı Öncesi Uyku Orta Noktası Değişkenliği

	Test istatistiği	Std hata	Std Test İstatistiği	Düzeltilmiş p
Sağlıklı kontrol-kardeş	13,727	9,609	1,429	,459
Sağlıklı kontrol-hasta	32,789	9,331	3,514	,001
Kardeş-hasta	19,062	9,459	2,015	,132

Kruskal Wallis Test

**Şekil 4.2.** Uyku Orta Noktası Değişkenliği (Tanı öncesi)

Hasta grubunun tanı öncesi ve son 1 aydaki UON değişkenliğinin birbiri ile T test ile karşılaştırıldığında tanı öncesi ve son bir aydaki uyku orta noktası değişkenliği arasında anlamlı fark saptanmadığı görüldü($p=0,984$).

Tablo 4.15. Hasta Grubunun Tanı Öncesi ve Son 1 Ay Uyku Orta Noktası Değişkenliğinin Karşılaştırılması

	Ortalama	Std.Hata	95% Güven Aralığı		p
			Alt sınır	Üst sınır	
Tanı öncesi UON-Z	1,498	0,132	1,235	1,761	0,984
Son 1 ay UON-Z	1,518	0,122	1,275	1,762	

Tekrarlı Ölçümler T test

Uyku orta noktası değişkenliğine etki eden faktörler tüm grup için ve daha sonra hasta grubu için Genellenmiş Doğrusal Modeller ile incelendi.

Tablo 4.16. Tüm Grupta Uyku Orta Noktası Değişkenliğine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

	B	Std. Hata	95% Güven Aralığı		Wald	p
			Alt sınır	Üst sınır		
Hasta grubu	0,64	0,1698	0,307	0,972	14,186	,000*
Kardeş grubu	0,274	0,1545	-0,029	0,577	3,145	0,076
Sağlıklı Kontrol grubu	0	.	.	.	.	.
Yaş	0,011	0,006	0	0,023	3,537	0,06
Günlük Ekran Süresi	0	0,0118	-0,023	0,023	0	0,193
BMI (kg/m ²)	0	0,0118	-0,023	0,023	0	0,993
Haftalık çalışma günü	-0,031	0,0245	-0,079	0,016	1,656	0,198
Günlük kafein (çay + kahve + kola) tüketimi	0	0,0003	0	0,001	0,859	0,354
Akşam kafein (çay + kahve + kola) tüketimi	0	0,0007	-0,002	0,001	0,08	0,778
İşgünü Açık Alan Süresi	0	0,0005	-0,001	0,001	0,087	0,768
Haftasonu Açık Alan Süresi	0	0,0004	-0,001	0	0,985	0,321
Günlük sigara miktarı	0,009	0,0106	-0,012	0,03	0,744	0,389
Akşam Sigara Kullanımı	-0,069	0,0285	-0,125	-0,013	5,87	0,015*

UON değişkenliğine etki eden faktörler tüm katılımcılarda incelendiğinde; grubun etkisi olduğu görüldü, kardeş grubunda anlamlılığa yakın bir etki saptandı, hasta grubunda olmak uyku orta noktası değişkenliğini istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkileyen bir etken olarak saptandı ($p<0,000$). Akşam sigara kullanımı tüm grupta uyku orta noktası değişkenliği ile negatif yönde ilişkili bulundu ($p=0,015$).

Tablo 4.17. Şizofreni Hasta Grubunda Uyku Orta Nokta Değişkenliğine etki eden faktörler

	B	Std. Hata	95% Güven Aralığı		Wald	p
			Alt sınır	Üst sınır		
Yaş	0,01	0,0151	-0,019	0,04	0,461	0,497
Günlük sigara miktarı	-0,063	0,0271	-0,116	-0,009	5,32	0,021*
Ek tıbbi hastalık (yok)	0,34	0,2648	-0,179	0,859	1,648	0,199
Ek tıbbi hastalık (var)	0	.	.	.	.	.
Günlük kafein (çay+kahve+kola) miktarı	0	0,0005	-0,001	0,001	0,563	0,453
Akşam kafein (çay+kahve+kola) miktarı	-0,003	0,0014	-0,005	-0,00001	3,856	0,05*
Gece yeme	0,009	0,231	-0,444	0,462	0,002	0,969
Gece atıştırma	0	.	.	.	.	.
BMI(kg/m ²)	-0,005	0,0182	-0,041	0,031	0,081	0,776

Hasta grubunda UON değişkenliğiyle ilişkili faktörler genellenmiş doğrusal modelleme ile incelendiğinde hasta grubunda uyku orta noktası değişkenliğiyle ilişkisi saptanan iki etken akşam sigara kullanım miktarı ($p=0,021$) ve akşam tüketilen kafein (çay, kahve, kola) ($p=0,05$) miktarı olmuştur. Günlük tüketilen sigara miktarındaki bir birimlik artış hasta grubunda uyku orta noktasını %6,3 oranında düşürmektedir.

Tablo 4.18. Kardeş ve Sağlıklı Kontrol grubunda TPYÖ puanları ve UON-Z Ölçümleri Arasındaki İlişki Tablosu

	UON-Z Kardeş		UON-Z Kontrol	
	r	p	r	p
TPYÖ-perseküsyon	0,059	0,667	-0,151	0,253
TPYÖ-algisal	-0,123	0,367	-0,042	0,754
TRYÖ-bizar	0,123	0,367	-0,235	0,073
TPYÖ-grandiyözite	-0,089	0,516	-0,043	0,748
TPYÖ-avolüsyon,sosyal içe çekilme	0,008	0,956	-0,117	0,379
TPYÖ-duygusal küntlük	-0,006	0,964	0,004	0,977
TPYÖ-depresyon	0,096	0,483	-,269**	0,041
TPYÖ-pozitif	0,112	0,41	-0,209	0,111
TPYÖ-negatif	0,009	0,949	-0,111	0,401
TPYÖ-Toplam	0,076	0,577	-0,198	0,137
PHQ 9	-0,011	0,934	-0,193	0,144

Spearman korelasyon analizi. $P<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Uyku Orta Noktası Değişkenliği ile Psikoz Risk Ölçek Puanı ve depresif belirti puanı arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. TPYÖ-depresyon alt ölçeği ile sağlıklı kontrol grubunun UON değişkenliği arasında düşük düzeyde negatif anlamlı ilişki saptandı ($r=-0,269$, $p<0,05$) [178]. Kardeş grubunda TPYÖ ve HSA-9 ölçek puanları ile UON-Z arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Şizofreni uzun süredir uyku anormallikleri ile ilişkilendirilmiş olup şizofrenide sirkadiyen ritimler ve kronotipler üzerine az sayıda çalışma bulunmaktadır [179].

Etiyolojisi multifaktöriyel olan şizofreni hakkında son yıllarda etiyolojiye yönelik çok sayıda çalışma yapılmaktadır, bununla ilgili olarak hastaların birinci derece yakınlarında yapılan çalışmalar biyolojik risk teşkil edebilecek etiyojik faktörlerin ortaya çıkarılması açısından önem taşımaktadır. Şizofrenili bireylerde hastalık gelişmeden önce prodromal süreçte de var olduğu gösterilen uyku bozuklukları, sirkadiyen uyumsuzlukların ve akşam kronotip tercihinin psikoz riski taşıyan bireylerde de görülebileceği bildirilmiştir [18]. Bu araştırmanın odak noktası şizofreni hastalarında ve kardeşlerinde sirkadyen ritmin ifadesi olan kronotip özelliklerinin incelenmesi olmuştur. Bunu yaparken daha önceki çalışmalarda üzerinde nispeten daha az durulmuş olan “psikoz yüksek riskinin” rolü dikkate alınmıştır. Bu şekilde, psikiyatri kliniklerinde kronotip tercihinin hastalığın başlangıcı ve seyrine etkisi ve gidişine etkisi ve olası psikoz riskiyle bağlantısının anlaşılması için bilimsel zemin hazırlamak amacıyla bu çalışma yapılmıştır. Ayrıca, çalışmamız, şizofreni gelişimi açısından kronotip özelliklerinin bir risk belirteci olup olmadığının incelendiği nadir çalışmalardan biridir. Kronotip özelliklerinin anlaşılması, şizofreninin hastalık öncesi, başlangıcı ve hastalık geliştikten sonraki klinik süreçte etkisinin anlaşılması açısından önemlidir.

Daha önce literatürde şizofreni hastalarında kronotip belirlemek için SAA kullanıldığı görülmüş [113], şizofreni hastalarında ya da kardeşlerinde MKA ile “Uyku Orta Noktası (UON)” değerlendirilerek kronotipin belirlendiği çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu anlamda ve kardeşlerde kronotip ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olması sebebiyle literatürde ilk çalışma olması bakımından önemlidir. Ayrıca daha önce kronotip tercihleri ile yapılmış çeşitli çalışmalar olmakla birlikte [13, 15, 147, 153] sirkadiyen ritim düzensizliklerinin incelendiği az sayıda çalışma mevcut olup bu çalışmada şizofreni hastalarında sirkadiyen ritmin düzensizliğini gösteren UON değişkenliğinin kontrol grubundan daha fazla olduğu

saptanmıştır. Çalışmamızın sonucunda ayrıca şizofreni hastalarının kardeşlerinde kronotip değişkenliği ile psikoz yüksek riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Şizofreni hastalarının uyku orta noktası değişkenliğinin sağlıklı kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermesinin yanı sıra hastaların kardeşlerine daha yakın bir profilde olduğu, şizofreni grubunda uyku orta noktası değişkenliği ile ilişkili faktörlerin günlük sigara tüketimi, tüketilen çay ve kahve miktarı olduğu saptandı. Bu bölümde bu çalışmanın bulguları mevcut hedefler doğrultusunda ve literatürdeki çalışmalar ışığında tartışılacaktır.

5.1. Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Veriler ve Klinik Değişkenler

Hasta, kardeş ve kontrol gruplarında yaş ortalamasının benzer olması bu üç grup arasında kronotipin karşılaştırılmasını kolaylaştırmaktadır.

Üç grup arasında cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu, eğitim süresi ve tıbbi eş tanı açısından anlamlı fark saptanmıştır. Şizofreni hastalarında psikotik dönemlerin dalgalı bir seyir izlemesi ve işlevsellikte yarattığı bozulma, bu bireylerde işsizliğin daha yüksek, bekarlığın (hiç evlenmemiş veya boşanmış) daha yüksek oranlarda olmasına ve eğitim düzeyinin daha düşük olmasına neden olduğu bildirilmiştir [180].

Katılımcılarda hasta grubunda erkek cinsiyette daha fazla katılımcı olduğu, kardeş ve kontrol gruplarında ise kadın cinsiyette katılımcının daha fazla olduğu görülmüştür. Hasta grubu 51 erkek 12 kadından oluşmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda şizofreni hastalarının erkek/kadın oranının 1,4/1 olduğu bulunmuştur [32]. Çalışmamızdaki hasta grubunda erkeklerin daha fazla olması bu açıdan literatürle uyumludur, ancak yine de hasta grubundaki katılımcılarımız epidemiyolojik oranların belirgin olarak üzerinde erkek/kadın oranına sahiptir. Bunun nedeni bilindiği gibi şizofrenisi olan kadınlarda hastalık gidişinin daha olumlu seyretmesi sebebiyle şizofrenisi olan erkeklerin daha fazla oranda tedaviye getirilmesi ve tedavi altında olması olabilir [181]. Kardeş grubunda kadınların daha fazla olmasının sebebi; hastalara eşlik eden ve çalışmaya katılmayı kabul eden kardeşlerin çoğunun hastalara bakım veren kardeşler olması, bu bakım verenlerin de literatürde belirtildiği gibi [182] çoğunlukla çalışmayan kadın cinsiyetteki kardeşler olması olabilir.

Hasta grubun ailenin kaçıncı çocuğu olduğu ile ilgili değerler açısından sağlıklı kontrole ve kardeş gurubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Şizofreninin daha sonra doğan çocuklarda daha fazla olması, baba yaşınn ilerlemesiyle birlikte spermd gelişen de novo mutasyonlar sonucu şizofreni riskinin artması olabilir [40].

Eğitim durumu açısından; hasta grupta ortaokul düzeyinde eğitim alanların oranı diğer gruptakilerden daha yüksek olup, şizofreni grubunun ortalama eğitim süresinin kardeş ve kontrol grubundan daha düşük olduğu görölmüştür. Bu durum şizofreni hastalarının yükseköğretime girme ihtimalinin daha az olduğunu gösteren çalışma verileriyle desteklenmektedir [183]. Aradaki bu farklılık, şizofreninin ergenlik ve erken yetişkinlik yıllarında başlangıç göstermesi ve bunun eğitim sürecini olumsuz etkilemesi ile açıklanabilir. Aynı zamanda şizofreni gelişiminde pozitif psikotik belirtiler ortaya çıkmadan önce dahi var olabilen sosyal ve bilişsel defisitlerin hasta grubunun eğitim hayatını olumsuz etkilediği varsayılabilir[184]. Katılımcılarımızda etkilenmemiş kardeşlerde ortalama eğitim süresi hasta grubundan daha yüksek olmakla beraber sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha düşüktür. Bunun sebebi şizofreni tanıll bireylerin kardeşlerinin de hastalar kadar olmasa da sosyal ve bilişsel defisitlerden muzdarip olması olabilir [185], ya da hastalığın başladığı yıllarda hasta kardeşin bakım ihtiyaçları nedeniyle eğitim hayatlarının olumsuz etkilenmesi olabilir. Bir diğer neden de kontrol grubuna dahil edilen katılımcıların seçilme süreçlerindeki yanlılık nedeniyle daha yüksek eğitimli ve çalışma oranı daha yüksek olan katılımcıların seçimi şeklinde seçim yanlılığı olabilir.

Medeni duruma bakıldığında hastaların bekar veya boşanmış olma oranı %87,3 ile en yüksektir. Hastaların üçte ikisinden fazlasının hiç evlenmediği dikkat çekicidir. Klinik olmayan örneklemdaki bireyler ve diğer psikiyatrik bozukluklar ile karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının evlilik oranlarının daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [186] [187]. Hastalık belirtilerinin erken başlaması ve hastalığın yol açtığı sosyal beceri kaybı nedeniyle bozukluğun şizofreni tanısı alan bireylerin ilişki kurmasını, sosyalleşmesini ve mevcut ilişkileri sürdürmesini engellediği düşünölmektedir [188].

Çalışma durumu açısından şizofreni hastalarının diğer iki gruba kıyasla alışmıyor olma oranı belirgin yüksektir ve hastaların yarıya yakını (%49,2)

oluşturmaktadır. Çalışanların bir kısmı da destekle çalışmaktadır. Şizofreni hastalarının bağımsız yaşam ve sosyal etkileşim gibi faktörlerle ilişkili meslek oranlarının daha düşük olması beklenen bir bulgudur. Literatürde istihdam oranının %10-20 olduğu belirtilmiştir [180]. Bizim örneklemizde destekle veya bağımsız çalışanların hasta grubunun dörtte birini oluşturduğu, literatürde bildirilenden daha yüksek oranda olduğu görülmektedir. Diğer yandan ülkemizde yapılan başka bir çalışmada Türkiye’de şizofreni hastalarının yeterli istihdam edilemedikleri için çalışmama, evlenmemenin ve eğitim sürecinin aksamasının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [189].

Ek tıbbi hastalığa sahip olma açısından bakıldığında çalışmamızda hasta grubunda tıbbi eş tanı saptanma oranı daha yüksek bulunmuştur. Literatürde şizofreni hastalarının %50'sinde hastalığın kendisiyle ilişkili bilişsel ve davranışsal bozuklukların sonuçlarının yanı sıra tedavisinde kullanılan ilaçların olumsuz etkileri de dahil olmak üzere çeşitli faktörlerle ilişkili olabilir [190]. Şizofrenisi olan bireylerde yüksek oranda diyabet [191], hiperlipidemi, obezite [192], kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık (özellikle hipertansiyon) [193], hepatit ve HIV enfeksiyonu bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda şizofreni tanılı katılımcıların ek tanıları arasında en çok HT ve DM olduğu görülmüştür. Hasta grubunun beden kitle indeksi ortalaması 28,4 bulunmuştur ve kardeş ve kontrol gruplarına kıyasla anlamlı yüksektir. 183 şizofreni hastası üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama vücut kitle indeksi 29,02 olarak bulunmuş, bu da bizim örneklemimizle benzerdir[194]. Hasta grubumuzun beden kitle indekslerinin literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak yüksek olduğu, hastalarımızın önemli kısmının fazla kilolu ve obez oldukları görülmüştür. Bu da hasta grubumuzdaki DM, HT risk artışı ve metabolik sendrom ilişkili diğer bozuklukların görülmesindeki risk artışının altında yatan etken olabilir. Yazında da şizofreni hastalarının vücut kitle indeksinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu ve obezite ve diyabet gibi metabolik bozukluklara yatkın oldukları bildirilmiştir [195]. Bunda kullanılan ilaçların metabolik yan etkilerinin katkısı yadsınamazdır [196]. Metabolik hastalıkların hızla artan prevalansı göz önüne alındığında, metabolik hastalığın gelişimi, ilerlemesi ve morbiditesinde uyku ve sirkadiyen bozulmanın rolünü tanımak önemlidir [197].

Katılımcılar sigara kullanımı açısından incelendiğinde; hasta grubunun sigara kullanma oranı kardeş ve kontrol grubunda anlamlı oranda yüksek saptanmış, hasta grubunun üçte ikisinin halen sigara kullandığı görülmüştür. Literatürde de şizofreni hastalarının yaklaşık %85'inin sigara içtiği bildirilmiştir [198]. Şizofreni hastalarında yüksek sigara içme oranlarının nedenleri araştırılırken kendi kendine tedavi hipotezi vurgulanmıştır [199]. Sigaranın anksiyolitik etkileri göz önünde bulundurulduğunda sigaranın anksiyete ve disforiyi hafifletmek için kullanıldığı ileri sürülebilir. Altta yatan mekanizmaya ilişkin öne sürülen hipotezlerden biri de, şizofrenide nikotinic hipofonksiyon nedeniyle sigaranın stabilizatör görevi görmesidir. Buna göre şizofreni hastalarında sigaranın prefrontal kortekste dopamin ve glutamat salınımını artırarak negatif belirtileri azalttığı ve striatumdaki dopamin düzeylerini artırarak antipsikotik ilaçların ekstrapiramidal yan etkilerini azalttığı düşünülmektedir [200].

Her üç grupta da madde ve alkol kullanım bozukluğu saptanmaması bu alkol madde kullanım bozukluğunun çalışmadan dışlama kriteri olarak alınmasından kaynaklanmaktadır. Alkol kullanımıyla ilgili bulgularımıza bakıldığında şizofreni grubunda katılımcıların %90'dan fazlasının alkol kullanmadığı görülmüş, sosyal içicilik yalnızca %9 olarak saptanmış, bu oran kardeş ve sağlıklı kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Bunun sebeplerinden bazıları şizofreni tanılı hastalardaki düşük sosyal işlevsellik, istenç azlığı, sedanter yaşam tarzı gibi hastalığın negatif belirtileri olabilir [201]. Şizofreni hastalarında bağımlılık ile ilişkili bozuklukların genel toplumdan fazla olduğu bilinmektedir [202, 203]. Ancak alkol-madde kullanım bozukluğu olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca bazı katılımcılar kendilerini “bağımlı” olarak damgalamak istememeleri nedeniyle daha az alkol madde kullanımı bildirmiş olabilirler.

5.2. Klinik Özellikleri

Hasta grubunun KPDÖ puan ortalaması $21,86 \pm 9,61$ olarak saptanmış olup böyle olmasının sebebi çalışmaya uyum sağlayabilecek remisyonda veya nispeten hafif şiddette hastalık belirtisi olan kişilerin dahil edilmiş olmasıdır. Hasta grubunun affektif belirtilerin şiddetinin değerlendirilmesi için YMDÖ ve CŞDÖ puanlarına baktığımızda; YMDÖ puan ortalaması düşük ($3,7 \pm 3,8$) olarak saptandı. Ancak grubun içerisinde 19 kişinin ölçekten aldığı puan değerinin >6 olduğu görüldü. Tanısal SCID-

5 ile yapılan tanısal değerlendirme görüşmesinde Bipolar Bozukluk ve Şizoaffektif Bozukluk dışlanmış olup, >6 olan YMDÖ puanlarının şizofrenide de olabilen fakat affektif bozukluk kriterlerini karşılamayan subsendromal affektif belirtilerle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Şizofreni grubunun CŞDÖ (1,22±1,70) puan ortalamasının düşük olduğu, 1 katılımcının CŞDÖ puanı 10 puan, diğer katılımcıların CŞDÖ puanlarının 4 ve altında olduğu, katılımcılar arasında 1 hasta haricinde depresyon tanı kriterlerini karşılayacak düzeyde katılımcı olmadığı görülmüştür. HSA-9 puan ortalamaları açısından kardeş ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Bu durum çalışmaya alınan katılımcıların SCID-5 görüşmesi ile depresyon tanı kriterlerini karşılayacak düzeyde olanların dahil edilmemiş olmasından kaynaklanmaktadır. DDBÖ puan ortalamaları açısından üç grup açısından fark saptanmadı. Bu ölçek manik epizod riskini değerlendirmek için uygulanmış olup ölçekten alınan puanların genel olarak düşük olduğu görülmüş SCID-5 ile yapılan klinik değerlendirme ile sağlıklı ve kontrol grubunda Bipolar Bozukluk tanı kriterini karşılayan katılımcı olmadığı görülmüştür. Bu affektif belirtilerin uyku ölçekleriyle ilişkisinin sonuçları aşağıda tartışılmıştır.

Kardeş grubundaki katılımcıların TPYÖ-avolusyon-sosyal ice çekilme ve TPYÖ-negatif alt ölçek puan ortalamaları sağlıklı gruptaki katılımcılardan daha yüksek bulunmuştur. Bu veri, literatürde yer alan şizofreni hastalarının yakınlarında şizotipi eğiliminin yüksek olduğu, duygulanım kısıtlılığı ve kişiler arası yakınlık kurmada zorluklar yaşadıklarını bildiren çalışmalarla [204, 205] uyumludur.

Çalışmamızda TPYÖ-bizar alt ölçek puan ortalaması kardeş ve kontrol grupları arasındaki fark anlamlı olup, kardeş grubunda daha düşük saptanmıştır. Literatürde şizofreni akrabalarında şizotipal kişilik bozukluğu ölçütlerini karşılamayan, ancak genel topluma göre farklı inanış ve ilgi alanlarına sahip olma, doğaüstü olayları büyüsel açıklama eğilimi gibi bazı özelliklere sahip olmanın fazla olduğu bildirilmiştir [204]. Bu literatür bilgisi dikkate alınarak bizim çalışmamızda bizar belirtiler açısından hastaların bakım veren olarak işlevselliği yüksek olan kardeşin katılmış olabileceği, kardeşin hastalığından dolayı hastalık hakkında içgörü geliştirmiş olabileceği, belirtiler konusunda daha fazla fikir sahibi olup defansif davranarak psikotik belirtilerini gizleme eğiliminde olabileceği düşünülmüştür.

5.3. Uyku ile İlişkili Ölçekler

Uyku kalitesi toplam puanı açısından her üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda hasta ve kardeş gruplarının arasındaki uyku kalitesindeki bozukluğun farklı olmamasını aynı sosyal ortamı paylaşıyor olabilmeleri, tedavi altındaki hasta grubundaki uyku bozukluklarının çoğunlukla tedavi ile düzenlenmiş olmasıyla açıklayabilir. Ancak kontrol grubu açısından da anlamlı fark saptanmamıştır. Toplumda yapılan çalışmalardan farklı olarak toplam uyku kalitesinin şizofreni veya kardeş olup olmamasına göre farklı olmaması çalışmaya dahil edilen hastaların remisyonda veya nispeten eşik altı psikotik bulgulara sahip olması örneklem özellikleri, antipsikotik ilaç kullanımı nedeniyle olabilir. İleri yaşın bozulmuş uyku kalitesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir [111]. Bu sonucun çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalamasının daha genç olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir ($35,9 \pm 10,74$).

PUKİ alt ölçeklerinden; alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu ve gündüz işlev bozukluğu açısından karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı fark belirlenmemiştir. Çalışmamızda şizofreni hastalarının uyku latansı, uyku süresinin daha uzun olduğu ve uyku ilacı kullanımının daha fazla olduğu görülmüştür. Uyku latansının çalışmamızda hasta grubunda kardeş ve kontrollere göre anlamlı yüksek olması, belki de akşamları ortaya çıkan psikoza özgü özellikler (örn. paranoid düşüncelerle ilgili anksiyete) ve uykuya dalış süresinin uzamasıyla açıklanabilir. PUKİ kullanılarak yapılan çalışmadan elde edilen bulgularla, uyku saatlerinde dengesizliklere bağlı kötü uyku kalitesi, uyku uyanıklık siklusundaki bozulmalar ve uyku latansı uzamasının, şizofreni tanısına sahip olmakla paralellik gösterdiği görülmüştür [206]. Ayrıca şizofrenide halüsinasyonlar ve paranoya gibi rezidüel psikotik semptomların uyku indüksiyonunu engellediği, kesintiye uğramış uykunun emosyonel ve psikotik semptomları tetiklediğini ve sürdürdüğünü gösteren literatür çalışması bizim verilerimizi desteklemektedir [207, 208]. Şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada çalışmamızın bulgularıyla paralel olarak hastaların uyku kalitesinin daha kötü olduğu, uyku süresinin daha uzun olduğu, uyku bozukluklarının daha fazla olduğu, uyku latansının daha uzun olduğu ve uyku ilacının daha sık kullanıldığı saptanmıştır [209]. Aynı çalışmada sadece şizofreni tanısı alan erkek hastalar sağlıklı erkek kontrollerle karşılaştırıldığında hastaların uyku kalitesinin

daha kötü olduğu, gündüz işlev bozukluklarının fazla olduğu ve uyku süresinin daha uzun olduğu bildirilmiştir [209]. Çalışmamızda hasta grubunda gündüz işlev bozukluğu puanlarının kontrollerle benzer olması literatür verileriyle uyumlu değildir, örneklem özelliklerinin farklılığı, katılımcıların çoğunun halihazırda tedavi altında olan, remisyonda veya hafif şiddette hastalık belirtileri olan şizofreni hastalarından oluşması ve yaşam tarzı farklılıkları, genel popölasyona göre belli bir işte çalışma düzeyinin nispeten iyi olmasıyla açıklanabilir.

Aynı çalışmada erkek şizofreni tanılı hastalarda kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği toplam puanının artışı gündüz işlev bozukluğunun artması ile, negatif belirti alt ölçeğinin puanının artışı uyku bozukluğunun artması ile bağlantılı bulunduğu bildirilmiştir [209]. Bu literatür bilgisine dayanarak çalışmamıza katılan hastalarda KPDÖ toplam puanlarının düşük olması çalışmamızda hasta grubunda gündüz işlev bozukluğunun az, uyku bozukluğu alt ölçek puanının düşük olmasını açıklayabilir. Hastaların daha fazla sedanter davranış, daha az motor aktivite sergiliyor olmaları ve yatıştırıcı ilaçların etkisiyle birlikte daha az gündüz aktivitesi yaşamaları, göreceli olarak daha az gündüz işlevleri olması [210] gündüz işlev bozukluğunu da az bildirmelerine yol açmış olabilir. PUKİ ile gündüz işlev bozukluğunu değerlendiren madde "araba kullanırken, yemek yerken veya sosyal faaliyetlerde bulunurken" uyanık kalma sorununu sormaktadır. Bu ölçek maddesinin araba kullanmayan ve nadiren sosyalleşen şizofrenili kişilerde uykululuk durumunu anlamayı ve ölçekte ifade edilmesini güçleştirebileceği düşünülmektedir.

Şizofrenide uyku süresinin uzun olması, sedatif etkisi olan antipsikotiklerin daha sık ve daha yüksek dozlarda kullanılmasından kaynaklanıyor olabilir [211] yüksek antipsikotik dozlarının artan toplam uyku süresiyle ilişkili olduğu ve daha fazla sedatif antipsikotik reçetesinin uyku gecikmesinin azalmasını öngördüğü bu hipotez için destek sağlamıştır. Çalışmamızda remisyonda olan hastaların antipsikotik ilaçlarla idame tedavilerinin olması, uyku süresinin şizofrenide anlamlı yüksek bulunması bu literatürü destekler niteliktedir. Şizofrenide uyku süresinin uzun olmasının nedenleri arasında; uzun uyku süresi için daha fazla sirkadiyen yatkinlık [212], yatakta daha uzun süre kalmaktan kaynaklanan uyanıklık dürtüsünün azalması, bazı hastalarda depresyon ve negatif belirtilerle ilişkili enerji ve yorgunluk [213] planlı gündüz mesleki

ve sosyal aktivitelerinin daha az olması ve uykunun sıkıntı verici semptomlardan kaçmak için bir araç olarak kullanılması [214] yer alabilir.

Uyku ile ilişkili olabilecek faktörler incelendiğinde; hastaların daha fazla sigara ve çay tükettikleri, son öğün saatlerinin daha erken, ekran sürelerinin daha az olduğu, açık alanda daha fazla vakit geçirdikleri, daha az çalıştıkları, kahve tüketiminin daha az olduğu gözlenmiştir.

Ekran süresi değerlendirildiğinde; kardeşlerin hasta grubuna göre ekran sürelerinin anlamlı yüksek bulunması, hastaların uyku süresinin hastalarda daha uzun olması ve bu sebeple ekran karşısında geçirdikleri zamanın daha az olmasına, kardeş grubunun daha yüksek oranda çalışma hayatı olan kişilerden oluşması ve bakım yükleri sebebiyle daha yüksek oranda bakım yükünden kaynaklanan stresle başa çıkmak için rahatlatma amacıyla ve interneti psikiyatrik hastalıklar ve ilaç kullanımı hakkında bilgi almak, yakınlarının hastalığıyla başa çıkma becerilerini desteklemek için kullanmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Açık alanda hastaların diğer gruplara göre daha fazla vakit geçirmelerinin sebebi, kardeş ve kontrol grubunun çalışma oranlarının daha fazla olmaları sebebiyle olmuş olabilir. Açık alanda daha fazla vakit geçirmelerine rağmen bunun uyku üzerine olumlu etkisini gözlemlemedik. Normal koşullarda gün ışığı maruziyetinin sirkadyen ritm üzerinde olumlu etki göstermesini beklerdik.

Şizofreni hastalarının normal popülasyona göre daha yüksek oranda sigara kullandığı bilinmektedir [215]. Yukarıda bununla ilgili tartışılmıştır. Fakat buradaki dikkat çekici bulgumuz şizofreni hastalarının kahve kullanımından ziyade çay tüketimini daha fazla tercih etmeleri olmuştur. Çay ve kahvenin her ikisinde de kafein bulunmakla birlikte ülkemizde yaygın olarak kullanılan siyah çayda kafeinin yanında başka psikoaktif etkili maddelerin de bulunduğu göz önüne alındığında [216] büyük olasılıkla şizofrenili bireylerin çayda bulunan diğer maddelerin etkileri sebebiyle çayı daha fazla tercih ediyor olabileceği düşünülmüştür.

5.4. Kronotip Tercihi ile İlişkili Bulgular

Tüm katılımcıların SAA'ya göre, kronotip dağılımlarının üç grup arasında karşılaştırılmasında kronotip ayrımının hem 3 (sabahcıl-ara-akşamcıl tip) hem 5'e ('kesinlikle sabahçı', 'sabahçı tipe yakın', 'ara tip', 'akşamcı tipe yakın' ve 'kesinlikle

akşamcı') ayrılarak yapılan karşılaştırmada hasta, kardeş ve sağlıklı kontrol grubunda farklılaşmadığı görüldü. Bunun nedeni küçük farkların daha büyük örnekleme yakalanabilecek olması, çalışmamızdaki örneklem sayısının büyük olmaması olabilir.

Şizofrenili bireylerde literatürde netlik kazanmamakla ve halen ileri çalışmalar gerekmektedir birlikte akşamcıl kronotipin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ancak çalışmamızda şizofreni grubunda MKA ile uyku ortasına göre değerlendirilen akşamcılık ve sabahçılık oranı kontrol grubundan daha fazla saptanmıştır. Üstelik hasta grubunda MKA ile UON'ye göre değerlendirilen akşamcıl ve sabahçıl kronotip oranları hem son 1 aydaki hem de tanı öncesi dönemde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bunun sebebi bireysel bir özellik olarak ele alınan kronotipin tanı öncesinde de benzer nitelikte olması, istikrarını korumuş olması olabilir. Literatürde bildirilen ve beklediğimiz akşamcıl kronotipin şizofreni grubunda daha fazla olmasının yanında bu çalışmanın örnekleminde sabahçıl kronotip oranının da hasta grubunda fazla olması dikkat çekmiştir.

Psikotik bozukluk tanısı olan yatan hastalar arasında daha fazla sabahçılığa işaret eden sonuçlar[13] mevcut olup, sabahçılık eğilimi antipsikotik ilaç kullanımı ve/veya yapılandırılmış bir yatan hasta ortamında yaşamanın dikte ettiği sosyal ritimlerle açıklanabilir. Bu çalışmanın katılımcılarının bir kısmının da yatan hastalardan oluşması yatış ile ilişkili olarak sabahçılığın daha fazla saptanması şeklinde bir yanlılığa neden olmuş olabilir. Çalışmanın yapıldığı klinikte yatış süreleri nadiren 1 ayı bulmaktadır. Hasta grubumuzun tanı öncesi ve son 1 aydaki uyku ortası ortalamalarına bakıldığında tanı öncesi 3:58 iken son 1 aydaki UON ortalaması 04:29 olarak hesaplanmıştır. Bunlar yatan hastalardan kaynaklanan sabahçılık yönündeki yanlı değerlendirmenin o kadar da olası olmadığını düşündürmektedir. Ergenlikten sonra, yaş ilerledikçe sabahçılık skorları büyük ölçüde artmaktadır [217-220]. Bu bilgiye dayanarak örneklemimizdeki yaş ortalamasının erişkin dönemde olması hasta grubunda sabahçılığa katkı sağlamış olabilir.

Yetişkinlerin yaklaşık %40'ı iki uç sirkadiyen ritim türünden birine girerken, çoğunluğu sürekliliğin orta kısmında yer almaktadır [136]. Bizim çalışmamızda her üç grupta SAA'ya göre ara tip oranının %66.7-%66.9 arasında değiştiği görülmüştür.

Literatürde bildirilen oranın üzerinde olmakla birlikte, literatürde bildirilen orana yakın bulunmuştur.

5.5. UON Değişkenliği ve İlişkili Bulgular

Çalışmamızda kronotipin belirleyicisi olarak öznel bildirim ölçeklerinden SAA ve MKA kullanılmıştır. MKA ve SAA ile belirlenen kronotip dağılım oranlarının birbirleriyle tutarlılığının yüksek olmadığı da bu çalışmanın diğer önemli bulgusudur. Bu nedenle çalışmanın temelini oluşturan ortak biyolojik süreçleri anlamak açısından fizyolojik açıdan kronotipi en objektif yansıtan öz bildirim ölçeği olması nedeniyle MKA kullanılmıştır. MKA bireylerin kronotipini “Uyku Orta Noktası” kullanarak belirleyen bir ölçektir. Bu nedenle bu çalışmada kronotiplerden ziyade fizyolojik parametrelere daha yakın olan UON (kronotip) ve UON (kronotip) ile ilişkili değişkenlere daha fazla odaklanılmıştır.

UON’nın (kronotip) üç grup arasında benzer olduğu ancak UON dağılımlarının farklı olduğunu gözlemlendi. Bu nedenle bu dağılım değişkenliği ileri analizlerle incelendi. Bunun için doğrusal ve dairesel verilerin incelenmesini sağlayan çeşitli analiz yöntemleri kullanıldı ve UON dağılımındaki değişkenliği değerlendiren Z değerleri hesaplandı. Her üç grubun UON değişkenliğini ifade eden Z değerleri ile istatistiksel analizler yapıldı.

Grupların UON değişkenliğini ifade eden Z skorlarının genel popülasyondan farkının anlaşılması için Münih Kronotip Anketi Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasındaki sağlıklı kontrol grubunun UON değerinin ortalama ve standart sapma değerleri dikkate alınarak [163] hesaplanan Z skoru ile gruplarımızın Z skorları karşılaştırıldı. Hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun UON değişkenliği arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Kardeş grubunun ise hem hasta hem sağlıklı kontrol grubuna benzer olduğu saptandı.

Anlamlı fark saptanmamış olsa da grafiklere bakıldığında (Şekil 1) kardeş grubunun sağlıklı kontrol grubundan daha fazla kronotip değişkenliği gösterdiği, hasta grubunun da kardeş grubundan daha fazla kronotip değişkenliğinin olduğu, bu değişkenliğin hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında daha belirgin olduğu görülmektedir. Grafikteki bu görünüme rağmen yalnızca hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki farkların anlamlı olması, bu farkın kullanılan istatistiksel yöntemlerin

yeterince hassas olmaması ve bu farkın saptanabilmesi için daha büyük örnekleme ihtiyacı duyulmasından kaynaklanabilir.

Hasta grubunda saptanan UON değişkenliğinin tanı öncesinde de var olduğu görülmüştür. Üstelik hasta grubunda tanı öncesi hesaplanan Z değerinin, tanı sonrası Z değeriyle yüksek oranda korele olması bu UON düzensizliğinin kullanılan ilaçlardan bağımsız olarak bir özellik (trait) olarak var olduğunu desteklemektedir. Literatürde de bazı çalışmalar [5, 221] uyku ile ilgili bozuklukların hastalık alevlenmelerinden ve kullanılan ilaçlardan bağımsız olarak özellik (trait) şeklinde var olduğunu öne sürmektedir ve bu da bulgularımızla uyumludur.

Bu bulgu kardeş grubunun UON düzenleme kapasitesini hem sağlıklılara hem de hastalara benzemesi açısından sağlıklı kontrollerden bir farkı olduğunu ve hastalık riski ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu açıdan hipotezimizi desteklemektedir.

Ancak hipotezimizden farklı olarak kronotip sınıflandırması veya UON açısından belirgin fark bulmayı yani kardeş ve hasta grubumuzun sağlıklı kontrollerden daha fazla akşamcıl olmasını beklerken bu açılardan fark bulamamamız şaşırtıcı olmuştur. Ancak yaptığımız ileri analizler psikoz tablosunda akşamcılığın artmasından ziyade UON'yi ya da uykunun yapısını ve sirkadiyen ritmi düzenleme ile ilgili zorluklar yaşandığını ve hasta grubu kadar olmasa da kardeş grubunda da bu zorlukların bulunduğunu göstermektedir. Bu çalışma psikoza olan hastalarda yada onların etkilenmemiş(bir kısmı belki henüz etkilenmemiş) kardeşlerinde uyku yapısını düzenleme ile ilgili sirkadiyen ritmin bir ifade şekli olan UON'yi regüle etme ile ilgili zorluklar yaşadıklarını gösteren ilk çalışmadır. Literatüre baktığımızda kronotip ile ilgili çeşitli çalışmalara rastlanmakla birlikte bunların daha çok kronotip dağılımına odaklandıklarını ve pozitif bulgusu olanların da şizofreni hastalarında akşamcıl kronotipin daha fazla olduğunu saptadıkları [8, 15, 147] görülmektedir. Ancak bulgularımız göstermektedir ki şizofreni hastaları akşamcıl kronotipe kaymaktan çok kronotiplerini ya da sirkadiyen ritimlerini düzenlemekte zorlanmaktadır.

Bu çalışmanın diğer önemli bulgusu da UON değişkenliği fazla olan kişilerin bir günlük ve akşam saatlerinde sigara, çay ve kahve tüketiminin fazla olmasıdır. Bu bulgu, sigaranın bazı hastalık belirtileri konusundaki kendi kendini tedavi etme, yan etkilerle başa çıkma konusunda hastalara yardımcı olması gibi UON'sini ya da

kronotipini düzenlemekte zorlanan hastaların sigarayı, çayı ve kahveyi UON'sini düzenleyici ve belki de “zeitgeber” olarak kullanıyor olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular şizofreni hastalarının UON'sini sağlıklı kontrol gibi belirli bir aralıkta tutma konusunda zorluk yaşadıklarını, yani kronotip düzenlenmesi ile ilgili zorluk yaşadıklarını düşündürmektedir.

Başka çalışmalar da daha düzensiz yatma zamanı ve düzensiz uyku başlangıcı nedeniyle akşamları sigara ve kahve içen kişilerde, kafein tüketiminin ve sigara içme gibi davranışların uykusuzluk veya sirkadiyen uyumsuzlukla başa çıkma stratejilerini temsil edebileceğini öne sürmektedir [222].

5.6. Sirkadiyen Ritim Düzenlenmesi ve Sigara, Çay, Kahve İlişkisi

Bildiğimiz kadarıyla sirkadiyen uyku-uyanıklık döngüsü, sirkadiyen ve homeostatik etmenlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Uyku- uyanıklığın döngüsünü düzenleyen yapıların asendan retiküler aktive edici sistem (ARAS), lateral hipotalamus (LH) ve ventrolateral preoptik (VLPO) alan olduğu bildirilmiştir [223]. ARAS; talamus, ön beynin orta kısmı, hipotalamus, tegmentum, rafe çekirdeği, locus ceruleus gibi uykuda rolü olan anatomik bölgeleri birbirine bağlar ve bileşenleri uyku-uyanıklık döngüsünde kritik öneme sahiptir. Hipotalamik SCN, sirkadiyen ritmin düzenlenmesi için bir düzenleyiciden (zeitgeber) bilgi almak ve entegre etmekten sorumludur[105].

Uykunun başlatılmasında öncelikle anterior hipotalamustan gelen döngüsel girdiler ve endojen kimyasal uyarılar doğrultusunda hipotalamusta ventrolateral preoptik çekirdeğin (VLPO) rol aldığı kabul edilir. Uyanıklığın oluşmasında ise lateral hipotalamustan gelen oreksinerjik; beyin sapından gelen kolinerjik, noradrenerjik, serotonerjik; posterior hipotalamustan gelen histaminerjik uyarıların rol aldığı kabul edilir [224, 225].

Sirkadiyen ritmi düzenleyen SCN nöronlarındaki sinaptik aktivitenin çoğu GABAerjiktir. Hücreler arası bağlantının sağlandığı aday nörotransmitterler GABA ve çekirdek nöropeptid VIP'dir, sirkadiyen ritim tutarlılığını korumaya yarar [226, 227]. Orta beyin raphe çekirdekleri, fotik olmayan zeitgeber sinyalleri ile ilgili SCN'ye serotonerjik (5-HT) sinyal ile bağlantılıdır [228, 229].

Ventral tegmental alan (VTA) ve dorsal raphe nükleusundaki (DRN) dopaminerjik nöronlar ve dopamin sinyali uyku ve sirkadiyen ritimlerin önemli bir modülatörüdür [230-232]. Dopamin, uykunun düzenlenmesinde, uyku/uyanıklık döngüsünün yerleşik bir düzenleyicisi olan ve güçlü bir uyanıklığı teşvik edici nörotransmitterdir. Dopamin döngüde uyanıklığı artırır, öyle ki yüksek dopamin seviyeleri uykuyu bozabilir. Dopaminin, suprakiazmatik çekirdekteki (SCN) ana saatin düzenlenmesi gibi sirkadiyen saat üzerindeki etkisi bilinmektedir ve dopamin sinyalinin kendisi sirkadiyen kontrol altındadır. DA'nın uyku ve sirkadiyen saatin düzenlenmesinde rol oynayan diğer nörotransmitter sistemleriyle, NMDA reseptörleri aracılığıyla adenozin ve glutamat ile doğrudan etkileşime girdiğine dair kanıtlar vardır [31].

Adenozin uyku/uyanıklık kontrolünde rol oynar; uyanıklık sırasında hücre dışı adenozin birikiminin ve uykuda dağılmasının homeostatik uyku dürtüsünün veya "uyku basıncının" altında yatan bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Beynin çeşitli bölgelerinde, adenozin A1 reseptörlerinin uyarılması glutamat salınımını baskılar [233, 234]. Özellikle bazal ön beyindeki adenozin uyku-uyanıklık düzenlenmesi için önemlidir [235]. Adenozin, SCN nöronal aktivitesini de etkileyebilecek bir adaydır [236].

Melatonin, merkezi saatin önemli bir hormonal çıktısıdır, sirkadiyen ritimlerin güçlü bir senkronizatörüdür ve ritmik salınımının kaybı vücudun iç ritmi ile dış gece-gündüz döngüsü arasında bir senkronizasyon eksikliğine yol açmaktadır[237].

Şizofreni ve uyku bozuklukları ve sirkadiyen düzensizlik arasındaki ilişkiye bakıldığında sirkadiyen uyumsuzluğa katkıda bulunan etiyolojik mekanizmalar arasında şizofrenide etyopatogenezinde rol aldığı bilinen glutamat ve dopamin gibi nörotransmitter sistemlerinin işlev bozukluğu olduğu görülmektedir. NMDA glutamat sinyal yolunda şizofreni riskini etkilediği gösterilen ve sirkadiyen ritim düzenlemesinde rolü olan NRXN1 (neurexin-1) ve RELN (reelin) genleri [155, 238], sirkadiyen ritim bozuklukları ile şizofreni arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bunun yanında şizofrenik endofenotiplerle ilişkili olan SNAP-25'deki egzositik bozulma, SCN'deki ritmik çıktıyı bozar [239], sirkadiyen ritimleri parçalar ve fazları öne kaydırır [240, 241].

Sirkadiyen bozulmanın, şizofreniye karakterize eden beyin içindeki anormal sinaptik ağlardan ve bağlantıdan [242] veya clock geni ifadesi seviyesindeki bir eksiklikten kaynaklanabileceği literatürde gösterilmiştir. Genetik çalışmalar, birkaç *clock* genindeki mutasyonun daha yüksek şizofreni riski ile ilişkili olduğunu da göstermiştir [241, 243-245]. *Clock* genleri beyin olgunlaşmasının kritik dönemlerinin kontrolünde rol oynar [246] ve bu genlerin ifadelerindeki değişiklikler beyin yapısı farklılaşması, sinaps oluşumu ve işleyişi ve nörogenezdeki anormalliklerle ilişkilendirilmiştir [246].

Ek olarak, MT1 melatonin reseptör genindeki bir polimorfizm de şizofreni ile ilişkilidir [237]. Ölüm sırasındaki transkriptom analizlerinde şizofreni hastalarında birçok gen kümesinin ifadesinde ritmikliğin kaybolduğu, yalnızca mitokondriyal genlerde ritmikliğin korunduğu görülmüştür [240]. Şizofreni patofizyolojisindeki en önemli nörotransmitter olan dopaminin anormal sinyalizasyonunun uyku ve sirkadiyen sistemle ilgili bozukluklarda da rol oynayabileceği düşünülebilir. Üstelik bu ilişkinin karmaşık, çift yönlü olabileceği ve birindeki bozuklukların diğerindeki anormallikleri şiddetlendirebileceği öngörülebilir.

Ayrıca, sirkadiyen ritmikliğin kaybı sadece uyku-uyanıklık döngülerini değil, psikososyal gelişim ve işleyiş için önemli olan diğer biyolojik, davranışsal ve kişilerarası ritimleri de etkilemektedir [247]. Nöral ödül yollarının da sirkadiyen sistem tarafından modüle edildiğini bildirmiştir [152]. Sirkadiyen uyumsuzluk ile negatif belirtiler arasındaki bağlantının düzensiz ödül işleme aracılığıyla olduğu düşünülebilir. Bütün bu bulgular bize uyku ve sirkadiyen ritim bozukluklarının şizofreni ile ortak genetik ve fizyopatolojik özellikleri paylaştıklarını düşündürmektedir.

Çalışmamızda şizofreni hastalarında UON düzensizliğine hem çayın hem de kahvenin etki ettiği görülmüş, genellenmiş doğrusal model analizine toplam kafein tüketimi olarak yeniden eklendiğinde tüketilen kafein miktarının UON düzensizliğiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Kafeinin etkisinin çeşitli mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir: Endojen bir uyku düzenleyici olan adenosinin reseptörlerinin antagonizması, fosfodiesteraz inhibisyonu, hücre içi depolardan kalsiyum salınımı ve benzodiazepin reseptörlerinin antagonizması gibi [248]. Kafein

ayrıca dopaminerjik nöron modülasyonu yoluyla psikostimülan etkilere sahiptir[249]. Kafein, paraksantin ve çayda bulunan teofilin adenosin reseptör antagonisti olarak davranır [250]. Kafeinin uyku üzerindeki etkilerindeki bireysel farklılıklarının, adenosin reseptörlerini kodlayan genetik varyantlardan kaynaklandığı bilinmektedir [251]. Kafeinin insanlarda ve hayvanlarda beyin elektriksel aktivitesini hızlandırdığına dair bulgular vardır[252, 253]. İnsanlarda, akşamın erken saatlerinde alınan yaklaşık 200 mg kafeinin, endojen melatonin ritmini kabaca 40 dakika geciktirdiği bildirilmektedir. Kafein ayrıca, hem adenosin A1 hem de A2A reseptörleri için kabaca eşit derecede yüksek afiniteye sahiptir [254]. Kafein ve ana metaboliti paraksantin sürekli varlığı büyük olasılıkla adenosin sistemindeki değişiklikleri tetikler ve bu da uykuyu etkileyebilir [255].

Kafein aynı zamanda merkezi sirkadiyen pacemaker'ı yavaşlatıyor gibi görünmektedir, ancak dahası, ışığın sirkadiyen saat üzerindeki etkisini de artırıyor gibi görünmektedir [255]. Ek kafein ile jetlag süresini azaltmak da mümkün olabilir [255]. Gerçekten de şizofreni hastaları maruz kaldığını düşündüğümüz sürekli düzensiz sosyal jetlagı tedavi etmek için daha fazla kafeinli içecek tüketiyor olabilirler.

Kafeini içeren kahve dışındaki diğer içecek olan çay tüketimi de hasta grubumuzda yüksek saptanmış olup akşam tüketilen çayın UON daki düzensizlikle ilişkili olduğu görülmüştür. Çayın içinde kafein dışında teofilin, teobromin, teanin, çay polifenoller, çay pigmentleri, çay polisakkaritleri, GABA gibi uyku düzenleyici maddelerin bulunduğu bilinmektedir [216]. Çayın içerisindeki çok sayıda aktif bileşenin uyku üzerindeki potansiyel etkileri ve ana mekanizmalarına bakacak olursak bir taraftan bu aktif maddelerin bir kısmının intestinal sistemden emildikten sonra kan-beyin bariyerini geçerek beyindeki nöronlar üzerine nörotransmitter olarak etki ettiği, sitokin seviyelerini düzenleyerek ve bağırsak mikrobiyomunu kontrol ederek sirkadiyen ritmin dengesini sürdürmek için uyku-uyanıklık döngüsünü etkilediği öne sürülmektedir [256].

Çayın beyinde EEG'de alfa aktivitesinin oksipital ve parietal loblarda artışa neden olduğu, bunun da uyku olmaksızın rahatlatıcı etkisinin olduğu bildirilmiştir [257]. Çay, bu rahatlatıcı etkisini kortizol seviyelerini azaltarak yapıyor olabilir [258] ve bu etkinin kortizol seviyelerini arttıran kafeinin tam tersi yönde olması dikkat çekici

bir bulgudur. Çaydaki teanın glutamat reseptörleri üzerine antogonist etki gösterir. Bilişsel işlevler üzerine olumlu etkisi olduğu, performansı artırdığı görülmüştür [259].

Çayın içeriğinde bulunan kafein ve teanın her ikisinin de nörokimyasal etkileri olduğu gösterilmiştir. Etkiledikleri nörotransmitter sistemleri arasında dopamin, serotonin, glutamat ve GABA sayılabilir. Ancak, bildiğimiz kadarıyla, L-teanin ve kafeinin birlikte etkileri reseptör düzeyinde incelenmemiştir [260]. Kafein ve L-teanin arasında psikofarmakolojik etkileşimler olabilir, ancak L-teaninin psikoaktif özelliklerinin mekanizmalarını tanımlayan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ancak yukarıdakilerden anladığımız kadarıyla şizofreni hastaları ilaç niyetine çay tüketimi ile hem uyku ile ilgili düzensizlikleriyle baş etmeye çalışıyor, psikolojik rahatsızlık hissini yatıştırmaya çalışıyor, hastalıktan veya uyku bozukluklarından kaynaklanan bilişsel işlev bozukluklarını telafi etmeye çalışıyor olabilirler.

Sigaranın nörobiyolojik etkilerine baktığımızda; sigara içmek dopamin ve serotonin salınımını uyarır, bu da uyanmayı teşvik edebilir ve REM uykusunu engelleyebilir. Kolinerjik reseptörlerin nikotinik aktivasyonu, dopamin, norepinefrin, serotonin, asetilkolin, glutamat, γ -aminobütirik asit (GABA) ve b-endorfinlerin merkezi salınımı dahil olmak üzere uyku ve uyanıklık düzenlemesinde yer alan çok çeşitli nörotransmitterlerin salınımını indükler [261].

Özellikle, nikotinik etkiler uyanma ve REM uykusu ile birlikte teta ve gama kortikal aktivitesini artırır. Nikotinik reseptörlerin aktivasyonu, uykunun başlatılması ve sürdürülmesi için kilit bir yapı olarak kabul edilen ventrolateral preoptik alandaki (VLPO), uykuyu teşvik eden nöronların noradrenerjik inhibisyonunu artırır, böylece uykuyu inhibe eder ve uyanıklığı artırır. Tüm veriler, beyindeki kolinerjik reseptörlerin nikotinik aktivasyonunun ya doğrudan uyku ve uyanıklık yapıları arasındaki bağlantıları değiştirerek ya da dolaylı olarak sirkadiyen uyku-uyanıklık zamanlama sistemi gibi temel endojen iletileri bozarak uykunun bozulmasına ve uyarılmanın artmasına yol açtığını göstermektedir.

Ancak şizofreni hastalarında yapılan klinik çalışmalar sigaranın sirkadiyen ritmi değiştirmedeğini, UON ve kronotipi değiştirmedeğini [222], sirkadiyen ritim düzensizliğinde sigara kullanımının bir neden değil sonucu olduğunu düşündürmektedir [261].

Bir çalışma kronotip tercihinden bağımsız olarak sosyal jetlag yaşayanlarda daha fazla sigara kullanımı olduğunu ve sigaranın sosyal jetlag için nedenden ziyade sonuç olduğu göstermiştir [123]. Bahsedilen çalışmada sosyal jetlag yaşayan kişilerin sosyal jetlagle başa çıkmak için sigara kullanıyor olması, tıpkı hasta grubumuzun sirkadiyen ritim düzensizliğiyle başa çıkmak için sigara kullanmasına benzetilebilir [222]. Biz her ne kadar kadar bireysel düzeyde sirkadiyen ritimdeki düzensizliği incelememiş olsak da hasta grubunda sirkadiyen ritim düzensizliği olması, bireylerde de sirkadiyen ritimde düzensizlik olabileceğini düşündürmektedir. Belki de bu, hastaların sürekli bir sosyal jetlag yaşamalarına ve bununla başa çıkmak için sigara, çay, kahve tüketmelerine sebep olabilir. Sosyal jetlagin düşük iş performansı, akademik performans, daha fazla kardiyovasküler ve metabolik risk gibi olumsuz sonuçları olduğu düşünüldüğünde [262-267], şizofreni hastalarında sıklıkla mevcut olan bu durumlarda yaşadıkları olası sosyal jetlag ve bu sosyal jetlag ile başa çıkmak için kullandıkları sigaranın katkısı olabileceği akla gelmektedir.

Artan sosyal jetlag, hipotalamik-hipofiz-adrenal aktivasyonu ile ilişkilidir [268]. Sosyal jetlag ayrıca gündüz uykululuk halinin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir [269, 270]. Bahsedilen bu etkilerin bir kombinasyonu, sigara içmeye başlamaya/ sürdürmeye katkıda bulunabilir. Çalışmalar en yüksek sosyal jetlagin ergenlik döneminde yaşandığını göstermektedir [271, 272], bu dönem aynı zamanda insanların sigara kullanmaya başladığı dönemdir [273-276]. Şizofreninin de ergenlik genç erişkinlik dönemlerinde başladığı ve sirkadiyen ritimdeki düzensizliklerin tanı öncesinde de var olduğu göz önünde bulundurulduğunda şizofreni tanılı bireylerin de daha hastalanmadan önce sigarayı tıpkı disforiyi yatıştırmak için kendi kendine tedavi amacıyla kullandığı gibi sosyal jetlagin etkileri başa çıkmak kullanmaya başladığı öne sürülebilir.

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları şizofreni hastalarında risk artışını belirleyen SNP'lerden (tek nükleotid polimorfizmi) bir kısmının *clock* genleriyle ilişkili olduğunu göstermiş [277-279], çeşitli çalışmalar bu genlerdeki değişikliklerin dopaminerjik/glutamaterjik nörotransmisyon, mitokondriyal fonksiyon ve bağışıklıkta rolü olduğunu ima etmiştir [280-283]. Şizofrenili hastalarda yapılan bir çalışma *clock* gen ifadesinin azaldığını bildirmiştir [284]. Her ne kadar bu konuda yapılmış insan çalışmasına rastlamamış olsak da tütün kullanımının kemirgenlerin akciğer dokusunda

clock gen ifadesini değiştirdiği gösterilmiştir [285]. Sirkadiyen ifadenin bozuk olduğu şizofreni hastalarındaki sigara kullanımı belki *de clock* gen ifadesini değiştirmek gibi gen ifadesinde değişiklikler de yaparak sirkadiyen ifadeyi düzeltmeye yardımcı oluyor olabilir.

Biz bu çalışmada UON değişkenliğini, bireyin endojen sirkadiyen süreçlerini eksojen faktörlerle dengelemesinde zorluk yaşamasından dolayı kronotipte değişkenlik olarak ele aldık. şizofreni hastalarında UON değişkenliğinin sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek olması saptadığımız dikkat çekici bir bulgudur. Benzer bulguya literatürde rastlanmamıştır. Bu bulgu şizofrenili bireylerin kronotipi regüle etmek ve stabilize etmek konusunda zorluk yaşadıklarını düşündürmektedir. Bu düzenleme zorluğunun değerlendirilmesi için 1 ay boyunca her bir bireyin uykularının kendi iç değişkenliklerinin mümkünse uyku günlüğü ve aktigrafı gibi daha nesnel araçlarla incelenmesi ile mümkün olabilir. Ancak bu çalışmada bu yapılmadı, bunun yerine hasta grubununzbildirimlek sonuçları sağlıklı kontrollerinzbildirimlek sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Bu yöntemle de incelendiğinde şizofrenide kronotip (UON) değişkenliğinin kontrol grubundan daha fazla olduğu görülmektedir. şizofreni hastalarında kronotip düzenlenmesinde sorun var olup, kronotip stabilitesi bozulmuş gibi görünmektedir. Kronotip değişkenliği yönteme göre değişmekle beraber (bazen istatistiksel açıdan anlamlı bazen anlamsız çıksa da) daha büyük olduğu görülmektedir. Tüm grupzerinde kronotipe etki eden diğer faktörlere baktığımızda tmrneklemede yaşam tarzı ile ilgili değişiklikler içinde kullanılan kafein miktarı, sigara nikotin miktarınemli faktörlerdi. Bunlarınneminin kronotipteki dengeyi sağlamaya yönelik davranışlar, kompensatuar davranışlar olduğu düşünülmüştür.

Kardeşlerde sağlıklı kontrollerde gördüğümüz depresyonla uyku değişkenliği arasındaki negatif ilişki gözlenmedi. Psikozu olmayan veya yüksek riskli olmayan gruplarda depresif belirtilerle kronotip tercihi arasında ilişki olduğu da bilinmektedir. Çalışmamızda kardeş grubunda depresif belirtili ile UON değişkenliği arasındaki ilişkinin ortadan kalkmış olması, şizofreni için yatkınlık taşıyan bu gruptaki bireylerde sirkadiyen düzensizliğin hasta grubundaki kadar olmasa da var olması, bu nedenle depresif belirtili ve kronotip arasında ilişkinin oluştuğu biyolojik zeminin değişmiş olmasından kaynaklanabilir. Lunsford-Avery ve arkadaşlarının, yüksek riskli

bireylerde kronotip ile depresif belirti arasındaki ilişkinin olmadığını bildirdikleri çalışmaları bizim bu bulgumuzla ilişkilidir [18].

Şizofreni dolaylı olarak yaşam tarzında yarattığı değişikliklerin kronotipideki daha az çalışma düzensiz yaşam, düzenli bir aile hayatının aile yapısının olmaması, yatma kalkma saatlerinin düzensiz olması, disiplinli çalışma hayatları olmaması gibi nedenler de kronotipte ve sirkadiyen ritim düzensizliklerine dolaylı olarak katkı sağlıyor olabilir.

Çalışmamızda şizofreni hastalarına ve onlar kadar olmasa da kardeşlerinde UON değişkenliği ele alınarak sirkadiyen işlevlerde bozulma olabileceği saptanmıştır. Bu çalışma ileride yapılacak daha fazla araştırma için cesaret vericidir.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Bu çalışmanın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu çalışmanın görece küçük bir örneklem grubu ile yürütülmesinin istatistiksel açıdan kısıtlayıcı bir faktör olduğu düşünülmektedir. . Kronotip dağılım farklılıklarını görmek açısından örneklem sayısının daha fazla olduğu ve daha geniş popülasyonda çalışmalar yapılabilir. İlaçların karmaşık etkileri ve hastalığın doğasına ait birtakım değişkenler sonuçların yorumlanmasını zorlaştırıyor olabilir. Bu sorunu ortadan kaldırmak için sonraki çalışmalar daha büyük örneklem kullanılarak, daha homojen hastaların yer aldığı, kullandıkları tedavilere göre homojen olarak gruplandırıldığı desenler dizayn edilebilir.

Bu çalışmada grubun özelliklerine daha çok odaklanılmış, bireylerin tek tek kronotip değişkenliğinin ya da düzensizliğinin değerlendirilememiş olması başka bir kısıtlılıktır. Daha ileri çalışmalarda belirli bir süre boyunca örneğin 1 ay boyunca bireylerin sirkadiyen ritimlerinin uyku günlüğü, polisomnografi veya aktigrafi gibi yöntemlerle değerlendirilmesi sirkadiyen ritim düzensizliklerinin aynı birey için de geçerli olup olmadığını anlamak açısından önemli olacaktır.

Bu çalışmada şizofreni hastalarında tanı öncesi UON ve kronotipin değerlendirilmesi için Münih Kronotip Anketi geriye dönük olarak uygulanmıştır. Bu, çalışmanın başka bir kısıtlılığıdır. Ancak halihazırda hastalığı olan bireylerde tanı öncesi dönemi değerlendirmenin başka bir yolu bulunamamıştır. Bellekle ilgili bu kısıtlılığın ve yanlılığın aşılabilmesi ya da en aza indirilebilmesi için bu geriye dönük değerlendirmede hastalarla birlikte bakımverenlerinden de bilgi alınarak olabildiğince doğru bilgi elde edilmeye çalışılmıştır. Şizofreni hastalarının bilişsel işlevlerinde olabilecek defisitler ve olası yanlış değerlendirmelerin önüne geçebilmek için son 1 ayki Münih Kronotip Anketi değerlendirmesi de yine hastanın bakımveren yakınları eşliğinde onlardan da bilgi alınarak yapılmıştır.

Şizofreni hastalarının kardeşlerinde yüksek psikoz riski ile ilgili değerlendirmeler öz bildirim ölçeği ile yapılmış olması başka bir kısıtlılıktır. Sonraki çalışmalarda yüksek psikoz risk değerlendirmesinin klinisyen tarafından uygulanan araçlarla yapılması değerlendirmenin güvenilirliğini arttıracaktır.

Hasta-kardeş-kontrol grubumuzun birebir eşleşmemiş olması kısıtlılık yaratmaktadır. Ancak çalışmamızda üç grup olması sebebiyle üç grubu birebir eşleştirmenin yaratabileceği zorluklar sebebiyle kontrol grubundaki katılımcılar ardışık olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

63 kişilik şizofrenili bireyden oluşan bu örneklemin özellikleri tüm şizofreni hastalarını temsil etmeyebilir. Bulgular tüm şizofreni hastalarına genellenemeyebilir. Ayrıca çalışmanın tek merkezli ve kesitsel bir çalışma olması, tüm şizofreni hastalarına genellenmesinin önünde bir engeldir.



7. SONUÇ- ÖNERİLER

Bu çalışmanın bulguları şu şekilde özetlenebilir:

- Şizofreni hastalığı olanlarda bekar olma oranı son derece yüksek bulunmuştur (%87.3), şizofreni hastalarının kardeşlerinde de bekar olma oranı kontrol grubuna (%55.6) göre daha yüksektir.
- Şizofreni hastalığı olanlar kardeşlerinden, şizofreni hastalarının kardeşleri de sağlıklı kontrollerden daha kısa süre eğitim alabilmektedir.
- Hasta grubun yarısı herhangi bir meslek sahibi değildir.
- Sigara kullanımı hasta grubunda kardeş grubuna göre yüksekken, kardeş grubunda kontrol grubuna göre daha yüksektir.
- Bu çalışmada alkol-madde kullanım bozuklukları dışlanmıştır ancak sosyal içicilik düzeyinde alkol kullanımı hasta grubunda daha azdır.
- TPYÖ-bizar alt ölçek puanları kontrol grubunda kardeş grubundan yüksek, TPYÖ-avolüsyon, sosyal içe çekilme ve TPYÖ-negatif alt ölçek puanları kardeş grubunda kontrol grubuna göre daha yüksektir.
- PUKİ'de hastaların uyku süresi ve uyku latansı daha uzun, uyku ilacı kullanımı kardeş ve kontrol gruplarından daha fazladır.
- Tanı öncesi uyku orta noktası ortalaması hasta grubunda kontrol grubuna göre düşükken, kontrol grubu ve kardeş grubunun UON ortalaması benzerdir (Hasta:3:58, Kardeş: 4:31, Kontrol:4:36).
- Sigara ve çay kullanımı hasta grubunda kardeş grubuna göre daha yüksekken, kardeş grubunda kontrol grubuna göre daha yüksektir.
- Kahve tüketim miktarı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktür.
- Son öğün saati hasta grubunda kardeş ve kontrol gruplarına göre daha erkendir.
- Haftalık çalışma günü sayısı hasta grubunda kardeş ve kontrol gruplarına göre düşüktür.
- Son 1 ay uyku orta noktası ortalamaları her üç grupta benzerdir.

- MKA-TR'ye göre kronotip dağılımları arasında anlamlı bir farklılık yoktur. MKA-TR'ye göre tanı öncesi kronotip dağılımları açısından hasta grubu kardeş grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek sabahçılık gösterirken, kardeş grubu kontrol grubuna göre daha fazla sabahçılık göstermiştir. Kardeş ve kontrol grubu, hasta gruba göre daha yüksek ara tip kronotipe sahip olarak belirlenmiştir.

- MKA'ya göre standart kronotip sınıflamasında sabahçılık ve akşamcılık oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek, kardeş grubu her iki gruba benzer saptanmıştır.

- SAA'ya göre 3'e ve 5'e ayrılarak yapılan kronotip sınıflaması dikkate alınırsa; her üç grup arasında anlamlı bir farklılık yoktur.

- MKA ve SAA ile belirlenen kronotip sınıflaması tutarlılığı yüksek değildir.

- Uyku orta noktası değişkenliğini ifade eden UON-Z dairesel analiz yöntemleriyle incelendiğinde hasta grubunun UON-Z değeri kontrol grubuna göre farklı, kardeşlerinki her iki gruba benzerdir.

- Hasta grubun UON-Z değeri (değişkenliği) tanı öncesi ve son 1 ayda tutarlıdır.

- UON-Z (tanı öncesi ve son 1 ay) non-parametrik testlerle bakıldığında hasta grubun UON-Z değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir, kardeş grubunun her iki gruba benzerdir.

- Tüm katılımcılarda UON-Z'yi etkileyen faktörler hasta grubunda olmak ve akşam sigara sayısıdır. Şizofreni kardeşi olmak ve yaş ise anlamlılığa yakın değişkenler olarak saptanmıştır.

- Şizofreni hastalarında UON-Z ile sigara ve çay-kahve tüketimi ilişkili bulunmuştur.

- TPYÖ- depresyon alt ölçek puanı ile UON-Z arasında sağlıklı kontrolde negatif yönde ilişki olduğu saptanmış, bu ilişki kardeş grubunda ortadan kaybolmuştur.

Bu çalışma ile şizofreni hastalarında ve kardeşlerinde akşamcıl kronotipin, hastalık açısından bir risk faktörü olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Ancak bulgularımız şizofreni hastalarında belirli bir kronotipe kaymadan ziyade sirkadiyen

ritmi düzenleme ile ilgili endojen bir zorluk olduğunu ve bu düzensizliğin şizofrenili bireyler kadar olmasa da kardeşlerde de olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmanın başka bir önemli bulgusu, şizofreni hastalarındaki sirkadiyen ritimdeki düzensizliğin tanı öncesi dönemde de var olduğunun ve şimdiki zamandaki düzensizlikle yüksek düzeyde korele olduğunun saptanmış olmasıdır.

Bu bulgular hipotezimizi destekleyecek şekilde uyku ile ilgili bazı özelliklerin şizofreni veya psikoz için riski değerlendirmek amacıyla kullanılabilecek bir özellik (trait) olabileceğini düşündürmektedir. Ancak hipotezimizdeki akşamcıl kronotipin şizofreni için bir risk oluşturmamasından ziyade sirkadiyen ritmi düzenlemede zorluğun bu riski gösterebilecek bir özellik olduğu görülmüştür.

Diğer bir önemli bulgu da şizofreni hastalarının sirkadiyen ritimlerindeki endojen düzensizlikle baş edebilmek için sigara ve çay gibi maddeleri sirkadiyen ritmi düzenleyici (zeitgeber) olarak kullandıklarının saptanmış olmasıdır.

Sonuç olarak, hasta ve kardeş grubunda UON değişkenliğinin, genel toplumdakinden fazla olması dikkat çekicidir. Sirkadiyen ritim düzensizliği ve psikotik bulgular arasındaki karmaşık ilişkiyi aydınlatmak henüz tam olarak mümkün olmamakla birlikte, çalışmamız bu konuda yeni ufuklar açmaya çabalamıştır. Elimizdeki veriler şizofreni hastalarında görülen kronotip değişkenliğinin, bu bozukluğa ait bağımsız bir fenomen olabileceğini ve bu hastaların farklı bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Hastaların birinci derece yakınlarında (ebeveyn, çocuk, kardeş) yüksek riski değerlendirmeye yönelik yapılacak uzunlamasına çalışmalarda sirkadiyen ritim düzensizliklerinin de ele alınması ve bunların sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılarak yapılması bu konuya daha fazla ışık tutacaktır. Psikiyatrik değerlendirme sırasında da klinik psikoz riskini değerlendirirken sirkadiyen ritim düzensizliklerinin de dikkate alınması önerilir. Şizofreni hastalarında ve psikoz açısından riskli bireylerde sirkadiyen ritimdeki düzensizliklerle baş edebilmek için kullanılan sigara ya da aşırı çay-kahve tüketimi gibi yöntemler yerine daha sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerine gidilmesi ya da psikofarmakolojiyle ilgili çalışmalarda pozitif psikotik belirtileri hedefleyen tedavilerin yanında sirkadiyen ritmi de düzenleyebilecek tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinin üzerinde durulması yerinde olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010;468(7321):187-93.
2. Herdem A, Dikici DS. DSM-5 psikoz ölçeği türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliği. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2017;18(2):68-72.
3. Kivelä L, Papadopoulos MR, Antypa N. Chronotype and psychiatric disorders. *Current sleep medicine reports*. 2018;4:94-103.
4. Taylor BJ, Hasler BP. Chronotype and mental health: recent advances. *Current psychiatry reports*. 2018;20:1-10.
5. Roenneberg T, Pilz LK, Zerbini G, Winnebeck EC. Chronotype and social jetlag: a (self-) critical review. *Biology*. 2019;8(3):54.
6. Horn N, Dolan M, Elliott R, Deakin JF, Woodruff P. Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia*. 2003;41(14):1959-66.
7. Toomey R, Panizzon MS, Kremen WS, Franz CE, Lyons MJ. A twin-study of genetic contributions to morningness–eveningness and depression. *Chronobiology international*. 2015;32(3):303-9.
8. Hofstetter JR, Mayeda AR, Happel CG, Lysaker PH. Sleep and daily activity preferences in schizophrenia: associations with neurocognition and symptoms. *The Journal of nervous and mental disease*. 2003;191(6):408-10.
9. Mansour HA, Wood J, Chowdari KV, Dayal M, Thase ME, Kupfer DJ, et al. Circadian phase variation in bipolar I disorder. *Chronobiology international*. 2005;22(3):571-84.
10. Fares S, Hermens DF, Naismith SL, White D, Hickie IB, Robillard R. Clinical correlates of chronotypes in young persons with mental disorders. *Chronobiology international*. 2015;32(9):1183-91.
11. Hsu C-Y, Gau SS-F, Shang C-Y, Chiu Y-N, Lee M-B. Associations between chronotypes, psychopathology, and personality among incoming college students. *Chronobiology international*. 2012;29(4):491-501.

12. Chung K-F, Poon YPY-P, Ng T-K, Kan C-K. Correlates of sleep irregularity in schizophrenia. *Psychiatry research*. 2018;270:705-14.
13. Lemoine P, Zawieja P, Ohayon MM. Associations between morningness/eveningness and psychopathology: an epidemiological survey in three in-patient psychiatric clinics. *Journal of psychiatric research*. 2013; 47(8):1095-8.
14. 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. *Metabolic brain disease*. 2019; 34:865-74.
15. Linke M, Jankowski KS. Chronotype in individuals with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2021;235:74-9.
16. Wulff K, Dijk D-J, Middleton B, Foster RG, Joyce EM. Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 2012; 200(4):308-16.
17. Santesteban-Echarri O, Sandel D, Liu L, Bearden CE, Cadenhead KS, Cannon TD, et al. Family history of psychosis in youth at clinical high risk: a replication study. *Psychiatry research*. 2022;311:114480.
18. Lunsford-Avery JR, Pelletier-Baldelli A, Korenic SA, Schiffman J, Ellman LM, Jackson L, Mittal VA. Eveningness chronotype preference among individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia research*. 2021;236:3-8.
19. Remschmidt H, Theisen F. Early-onset schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2012; 66(1):63-9.
20. Arlington V. DSM-V: Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders 5th edition. American Psychiatric Association Washington, DC: American Psychiatric Publication. 2013.
21. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(2):201-10.

22. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016;388(10039):86-97.
23. Harvey PD. Assessing disability in schizophrenia: tools and contributors. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(10):e27.
24. Bhugra D. Psychiatry in ancient Indian texts: a review. *Hist Psychiatry*. 1992;3(10):167-86.
25. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. 1. Baskı Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2007;500.
26. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):271-87.
27. Andreasen NC. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr Res*. 1997;28(2-3):105-9.
28. Fink M, Shorter E, Taylor MA. Catatonia is not schizophrenia: Kraepelin's error and the need to recognize catatonia as an independent syndrome in medical nomenclature. *Schizophr Bull*. 2010;36(2):314-20.
29. Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Rajarethinam R, Sweeney JA. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophrenia research*. 2005;79(1):45-57.
30. Unuvar M. Türkiye hastalık yükü çalışması. 2004.
31. Ashton A, Jagannath A. Disrupted sleep and circadian rhythms in schizophrenia and their interaction with dopamine signaling. *Frontiers in neuroscience*. 2020;14:636.
32. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*. 2008;30(1):67-76.
33. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. Türkiye’de psikoz epidemiyolojisi: Yaygınlık tahminleri ve başvuru oranları üzerine sistematik bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Derg*. 2011;22(1):40-52.
34. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS medicine*. 2005;2(5):e141.

35. Löhrs L, Hasan A. Risk factors for the development of schizophrenia. *Fortschritte der Neurologie-psychiatrie*. 2019;87(2):133-43.
36. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV, Late-Onset tI. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(2):172-8.
37. Schmitt A, Malchow B, Hasan A, Falkai P. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Frontiers in neuroscience*. 2014;8:19.
38. Janoutová J, Janácková P, Sery O, Zeman T, Ambroz P, Kovalová M, et al. Epidemiology and risk factors of schizophrenia. *Neuroendocrinology Letters*. 2016;37(1):1-8.
39. Dean K, Stevens H, Mortensen PB, Murray RM, Walsh E, Pedersen CB. Full spectrum of psychiatric outcomes among offspring with parental history of mental disorder. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(8):822-9.
40. Malaspina D. Paternal factors and schizophrenia risk: de novo mutations and imprinting. *Schizophrenia bulletin*. 2001;27(3):379-93.
41. Stilo SA, Murray RM. Non-genetic factors in schizophrenia. *Current psychiatry reports*. 2019;21:1-10.
42. Kinney DK, Teixeira P, Hsu D, Napoleon SC, Crowley DJ, Miller A, et al. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin d deficiency and infections? *Schizophrenia bulletin*. 2009;35(3):582-95.
43. Tochigi M, Okazaki Y, Kato N, Sasaki T. What causes seasonality of birth in schizophrenia? *Neuroscience research*. 2004;48(1):1-11.
44. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveise R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective-and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia bulletin*. 2012; 38(4):661-71.

45. Vassos E, Agerbo E, Mors O, Pedersen CB. Urban–rural differences in incidence rates of psychiatric disorders in Denmark. *The British Journal of Psychiatry*. 2016;208(5):435-40.
46. Van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature*. 2010;468(7321):203-12.
47. Schoeler T, Petros N, Di Forti M, Pingault J-B, Klamerus E, Foglia E, et al. Association between continued cannabis use and risk of relapse in first-episode psychosis: a quasi-experimental investigation within an observational study. *JAMA psychiatry*. 2016;73(11):1173-9.
48. Fišar Z. Biological hypotheses, risk factors, and biomarkers of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2023;120: 110626.
49. Walder DJ, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT, Seidman LJ. Genetic liability, prenatal health, stress and family environment: risk factors in the Harvard Adolescent Family High Risk for schizophrenia study. *Schizophrenia research*. 2014;157(1-3):142-8.
50. Schwab SG, Wildenauer DB. Genetics of psychiatric disorders in the GWAS era: an update on schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2013;263:147-54.
51. Nehme R, Pietiläinen O, Artomov M, Tegtmeier M, Valakh V, Lehtonen L, et al. The 22q11. 2 region regulates presynaptic gene-products linked to schizophrenia. *Nature communications*. 2022;13(1):3690.
52. Danacı A.E. BÖ, Saka M.C. , Erol A, Kaymak S.U. Şizofreni Genetiği Şizofreni de Diğer Psikotik Bozukluklar 2.baskı ed. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları 2018.
53. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
54. Greenwood TA, Shutes-David A, Tsuang DW. Endophenotypes in schizophrenia: digging deeper to identify genetic mechanisms. *Journal of psychiatry and brain science*. 2019;4(2).

55. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *The Lancet*. 2014;383(9929):1677-87.
56. Laruelle M, Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *Journal of psychopharmacology*. 1999;13(4):358-71.
57. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophrenia bulletin*. 2009;35(3):549-62.
58. Yüksel Ç, Üçok A. Şizofreni Hastalarında Önem Atfetme İşlevinde Bozukluk ve DSM-V Çalışmaları. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2010;13(Supp: 1):5-8.
59. Howes OD, Shatalina E. Integrating the neurodevelopmental and dopamine hypotheses of schizophrenia and the role of cortical excitation-inhibition balance. *Biological psychiatry*. 2022;92(6):501-13.
60. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophrenia bulletin*. 1998;24(1):75-85.
61. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cellular and molecular neurobiology*. 2006;26:363-82.
62. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *Journal of psychopharmacology*. 2015;29(2):97-115.
63. Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychological review*. 1997;104(4):667.
64. Mondelli V, Dazzan P, Hepgul N, Di Forti M, Aas M, D'Albenzio A, et al. Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophrenia research*. 2010;116(2-3):234-42.
65. Egerton A, Howes OD, Houle S, McKenzie K, Valmaggia LR, Bagby MR, et al. Elevated striatal dopamine function in immigrants and their children: a risk mechanism for psychosis. *Schizophrenia bulletin*. 2017;43(2):293-301.

66. Gevonden M, Booij J, van den Brink W, Heijtel D, van Os J, Selten J-P. Increased release of dopamine in the striata of young adults with hearing impairment and its relevance for the social defeat hypothesis of schizophrenia. *JAMA psychiatry*. 2014;71(12):1364-72.
67. Oswald LM, Wand GS, Kuwabara H, Wong DF, Zhu S, Brasic JR. History of childhood adversity is positively associated with ventral striatal dopamine responses to amphetamine. *Psychopharmacology*. 2014;231:2417-33.
68. Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ, Dagher A. Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [¹¹C] raclopride. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(11):2825-31.
69. Bossong MG, Van Berckel BN, Boellaard R, Zuurman L, Schuit RC, Windhorst AD, et al. Δ 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(3):759-66.
70. Bloomfield MA, Ashok AH, Volkow ND, Howes OD. The effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature*. 2016;539(7629):369-77.
71. Froudast-Walsh S, Bloomfield MA, Veronese M, Kroll J, Karolis VR, Jauhar S, et al. The effect of perinatal brain injury on dopaminergic function and hippocampal volume in adult life. *Elife*. 2017;6:e29088.
72. Bose SK, Mackinnon T, Mehta MA, Turkheimer FE, Howes OD, Selvaraj S, et al. The effect of ageing on grey and white matter reductions in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2009;112(1-3):7-13.
73. Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2015;20(1):84-97.
74. De Peri L, Crescini A, Deste G, Fusar-Poli P, Sacchetti E, Vita A. Brain structural abnormalities at the onset of schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis of controlled magnetic resonance imaging studies. *Current pharmaceutical design*. 2012;18(4):486-94.
75. Aniline O, Pitts FN. Phencyclidine (PCP): a review and perspectives. *CRC Critical Reviews in Toxicology*. 1982;10(2):145-77.

76. Challet E. Keeping circadian time with hormones. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17:76-83.
77. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annual review of neuroscience*. 2012;35:445-62.
78. Häfner H, Maurer K, Löffler W, An der Heiden W, Munk-Jørgensen P, Hambrecht M, Riecher-Rössler A. The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 1998;33:380-6.
79. Cannon TD, Kaprio J, Lonnqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort: a population-based modeling study. *Archives of general psychiatry*. 1998;55(1):67-74.
80. de la Serna E, Baeza I, Andrés S, Puig O, Sánchez-Guistau V, Romero S, et al. Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: clinical and neuropsychological characteristics. *Schizophrenia research*. 2011;131(1-3):35-42.
81. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 1996;30(5):587-99.
82. Corcoran C, Kimhy D, Parrilla-Escobar M, Cressman V, Stanford A, Thompson J, et al. The relationship of social function to depressive and negative symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Psychological medicine*. 2011;41(2):251-61.
83. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia bulletin*. 1996;22(2):353-70.
84. Lewandowski KE, Cohen BM, Keshavan MS, Öngür D. Relationship of neurocognitive deficits to diagnosis and symptoms across affective and non-affective psychoses. *Schizophrenia research*. 2011;133(1-3):212-7.
85. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas R, Riecher-Rössler A, et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *European psychiatry*. 2015;30(3):388-404.

86. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA psychiatry*. 2013;70(1):107-20.
87. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of general psychiatry*. 2012;69(3):220-9.
88. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of general psychiatry*. 2001;58(2):158-64.
89. Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S, Ramella-Cravaro V, Oliver D, Kingdon J, et al. Deconstructing vulnerability for psychosis: meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *European Psychiatry*. 2017;40:65-75.
90. Trzesniak C, Oliveira IR, Kempton MJ, Galvão-de Almeida A, Chagas MH, Ferrari MCF, et al. Are cavum septum pellucidum abnormalities more common in schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*. 2011;125(1):1-12.
91. Del Re EC, Spencer KM, Oribe N, Mesholam-Gately RI, Goldstein J, Shenton ME, et al. Clinical high risk and first episode schizophrenia: auditory event-related potentials. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2015;231(2):126-33.
92. Fusar-Poli P, De Pablo GS, Correll CU, Meyer-Lindenberg A, Millan MJ, Borgwardt S, et al. Prevention of psychosis: advances in detection, prognosis, and intervention. *JAMA psychiatry*. 2020;77(7):755-65.
93. Andreou C, Eickhoff S, Heide M, de Bock R, Obleser J, Borgwardt S. Predictors of transition in patients with clinical high risk for psychosis: an umbrella review. *Translational Psychiatry*. 2023;13(1):286.
94. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(5):790-9.

95. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Archives of general psychiatry*. 2002;59(10):921-8.
96. Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, Perkins DO, et al. At clinical high risk for psychosis: outcome for nonconverters. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(8):800-5.
97. Giebultowicz J. Chronobiology: biological timekeeping. *Integr Comp Biol*. 2004;44(3):266.
98. Klarsfeld A, Birman S, Rouyer F. L'horloge circadienne à l'heure Nobel. *médecine/sciences*. 2018;34(5):480-4.
99. Lemmer B. Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review. *Chronobiology international*. 2009;26(6):1019-68.
100. Korczak A, Martynhak B, Pedrazzoli M, Brito A, Louzada F. Influence of chronotype and social zeitgebers on sleep/wake patterns. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2008;41:914-9.
101. Bauducco S, Richardson C, Gradisar M. Chronotype, circadian rhythms and mood. *Current Opinion in Psychology*. 2020;34:77-83.
102. Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiological reviews*. 2010;90(3):1063-102.
103. Aschoff J, Pohl H. Phase relations between a circadian rhythm and its zeitgeber within the range of entrainment. *Naturwissenschaften*. 1978;65:80-4.
104. Etain B, Milhiet V, Bellivier F, Leboyer M. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *European Neuropsychopharmacology*. 2011;21:S676-S82.
105. Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, Vasudevan SR, Foster RG. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Human molecular genetics*. 2017;26(R2):R128-R38.

106. Gruber R, Cassoff J. The interplay between sleep and emotion regulation: conceptual framework empirical evidence and future directions. *Current psychiatry reports*. 2014;16:1-9.
107. Taillard J, Sagaspe P, Philip P, Bioulac S. Sleep timing, chronotype and social jetlag: Impact on cognitive abilities and psychiatric disorders. *Biochemical pharmacology*. 2021;191:114438.
108. Anna W, Basel S. How to measure circadian rhythms in humans. *Medicographia*. 2007;29(1):84-90.
109. Achermann P, Borbély AA, Kryger MH, Roth T, Dement WC. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. 2017.
110. Blautzik J, Vetter C, Peres I, Gutyrchik E, Keeser D, Berman A, et al. Classifying fMRI-derived resting-state connectivity patterns according to their daily rhythmicity. *Neuroimage*. 2013;71:298-306.
111. Adan A. A chronobiological approach to addiction. *Journal of Substance Use*. 2013;18(3):171-83.
112. Zavada A, Gordijn MC, Beersma DG, Daan S, Roenneberg T. Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne-Östberg's morningness-eveningness score. *Chronobiology international*. 2005;22(2):267-78.
113. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International journal of chronobiology*. 1976;4(2):97-110.
114. Hasler BP, Allen JJ, Sbarra DA, Bootzin RR, Bernert RA. Morningness–eveningness and depression: Preliminary evidence for the role of the behavioral activation system and positive affect. *Psychiatry research*. 2010;176(2-3):166-73.
115. Song J, Feng P, Zhao X, Xu W, Xiao L, Zhou J, Zheng Y. Chronotype regulates the neural basis of response inhibition during the daytime. *Chronobiology international*. 2018;35(2):208-18.

116. Taillard J, Philip P, Bioulac B. Morningness/eveningness and the need for sleep. *Journal of sleep research*. 1999;8(4):291-5.
117. Gentry NW, Ashbrook LH, Fu Y-H, Ptáček LJ. Human circadian variations. *The Journal of clinical investigation*. 2021;131(16).
118. Lack L, Bailey M, Lovato N, Wright H. Chronotype differences in circadian rhythms of temperature, melatonin, and sleepiness as measured in a modified constant routine protocol. *Nature and science of sleep*. 2009:1-8.
119. Duffy JF, Rimmer DW, Czeisler CA. Association of intrinsic circadian period with morningness–eveningness, usual wake time, and circadian phase. *Behavioral neuroscience*. 2001;115(4):895.
120. Taillard J, Philip P, Coste O, Sagaspe P, Bioulac B. The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wakefulness differs between morning and evening chronotypes. *Journal of sleep research*. 2003;12(4):275-82.
121. Taillard J, Philip P, Claustrat B, Capelli A, Coste O, Chaumet G, Sagaspe P. Time course of neurobehavioral alertness during extended wakefulness in morning-and evening-type healthy sleepers. *Chronobiology international*. 2011;28(6):520-7.
122. Zerbini G, Kantermann T, Mellow M. Strategies to decrease social jetlag: reducing evening blue light advances sleep and melatonin. *European Journal of Neuroscience*. 2020;51(12):2355-66.
123. Wittmann M, Dinich J, Mellow M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiology international*. 2006;23(1-2):497-509.
124. Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Krystal AD, Lichstein KL, Morin CM. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep*. 2012;35(2):287-302.
125. Kaufmann CN, Gershon A, Depp CA, Miller S, Zeitzer JM, Ketter TA. Daytime midpoint as a digital biomarker for chronotype in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2018;241:586-91.

126. Lyall LM, Wyse CA, Graham N, Ferguson A, Lyall DM, Cullen B, et al. Association of disrupted circadian rhythmicity with mood disorders, subjective wellbeing, and cognitive function: a cross-sectional study of 91 105 participants from the UK Biobank. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(6):507-14.
127. Taillard J, Philip P, Claustrat B, Capelli A, Coste O, Chaumet G, Sagaspe P. Time course of neurobehavioral alertness during extended wakefulness in morning- and evening-type healthy sleepers. *Chronobiol Int*. 2011;28(6):520-7.
128. 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*. 2000;9(2):117-27.
129. Lack L, Bailey M, Lovato N, Wright H. Chronotype differences in circadian rhythms of temperature, melatonin, and sleepiness as measured in a modified constant routine protocol. *Nat Sci Sleep*. 2009;1:1-8.
130. Adan A, Almirall H. Horne & Östberg morningness-eveningness questionnaire: A reduced scale. *Personality and Individual differences*. 1991;12(3):241-53.
131. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *Journal of biological rhythms*. 2003;18(1):80-90.
132. Henderson SE, Brady EM, Robertson N. Associations between social jetlag and mental health in young people: A systematic review. *Chronobiology international*. 2019;36(10):1316-33.
133. Harvey AG. A transdiagnostic approach to treating sleep disturbance in psychiatric disorders. *Cognitive behaviour therapy*. 2009;38(S1):35-42.
134. Harvey AG, Murray G, Chandler RA, Soehner A. Sleep disturbance as transdiagnostic: consideration of neurobiological mechanisms. *Clinical psychology review*. 2011;31(2):225-35.
135. Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2010;11(8):589-99.

136. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiology international*. 2012; 29(9): 1153-75.
137. Chan JWY, Lam SP, Li SX, Yu MWM, Chan NY, Zhang J, Wing Y-K. Eveningness and insomnia: independent risk factors of nonremission in major depressive disorder. *Sleep*. 2014;37(5):911-7.
138. Xu N, Shinohara K, Saunders KE, Geddes JR, Cipriani A. Effect of lithium on circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders*. 2021;23(5):445-53.
139. Zou H, Zhou H, Yan R, Yao Z, Lu Q. Chronotype, circadian rhythm, and psychiatric disorders: Recent evidence and potential mechanisms. *Front Neurosci*. 2022;16:811771.
140. Gau SS-F, Shang C-Y, Merikangas KR, Chiu Y-N, Soong W-T, Cheng AT-A. Association between morningness-eveningness and behavioral/emotional problems among adolescents. *Journal of biological rhythms*. 2007;22(3):268-74.
141. Gaspar-Barba E, Calati R, Cruz-Fuentes CS, Ontiveros-Urbe MP, Natale V, De Ronchi D, Serretti A. Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *Journal of affective disorders*. 2009;119(1-3):100-6.
142. Türkoğlu G, Selvi Y. The relationship between chronotype, sleep disturbance, severity of fibromyalgia, and quality of life in patients with fibromyalgia. *Chronobiology International*. 2020;37(1):68-81.
143. Thapa N, Kim B, Yang J-G, Park H-J, Jang M, Son H-E, et al. The relationship between chronotype, physical activity and the estimated risk of dementia in community-dwelling older adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(10):3701.
144. Manni R, De Icco R, Cremascoli R, Ferrera G, Furia F, Zambrelli E, et al. Circadian phase typing in idiopathic generalized epilepsy: Dim light melatonin onset and patterns of melatonin secretion—Semicurve findings in adult patients. *Epilepsy & Behavior*. 2016;61:132-7.

145. Feliciano EMC, Rifas-Shiman SL, Quante M, Redline S, Oken E, Taveras EM. Chronotype, social jet lag, and cardiometabolic risk factors in early adolescence. *JAMA pediatrics*. 2019;173(11):1049-57.
146. Benson K, Zarcone V. Sleep abnormalities in schizophrenia and other psychotic disorders. *Review of psychiatry*. 1994;13:677-705.
147. Kilicaslan EE, Atilgan M, Kurt M, Boysan M, Gulec M. Associations between neurological soft signs, chronotype and sleep quality in schizophrenia. *Dusunen Adam: Journal of Psychiatry & Neurological Sciences*. 2020;33(3).
148. Cohrs S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. *CNS drugs*. 2008;22:939-62.
149. Chung K-F, Poon YPY-P, Ng T-K, Kan C-K. Subjective-objective sleep discrepancy in schizophrenia. *Behavioral Sleep Medicine*. 2020;18(5):653-67.
150. Delorme TC, Srivastava LK, Cermakian N. Are circadian disturbances a core pathophysiological component of schizophrenia? *Journal of Biological Rhythms*. 2020;35(4):325-39.
151. Sheaves B, Porcheret K, Tsanas A, Espie CA, Foster RG, Freeman D, et al. Insomnia, nightmares, and chronotype as markers of risk for severe mental illness: results from a student population. *Sleep*. 2016;39(1):173-81.
152. Shetty JJ, Nicholas C, Nelson B, McGorry PD, Lavoie S, Markulev C, et al. Greater preference for eveningness is associated with negative symptoms in an ultra-high risk for psychosis sample. *Early intervention in psychiatry*. 2021;15(6):1793-8.
153. Jones SE, Lane JM, Wood AR, van Hees VT, Tyrrell J, Beaumont RN, et al. Genome-wide association analyses of chronotype in 697,828 individuals provides insights into circadian rhythms. *Nature communications*. 2019;10(1):343.
154. Shifman S, Johannesson M, Bronstein M, Chen S, Collier D. Genome-wide association identifies a common variant in the reelin gene that increases the. 2008.

155. Rujescu D, Ingason A, Cichon S, Pietiläinen OP, Barnes MR, Toulopoulou T, et al. Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. *Human molecular genetics*. 2009;18(5):988-96.
156. Elbir M, Alp Topbaş Ö, Bayad S, Kocabaş T, Topak OZ, Çetin Ş, et al. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonunun Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 2019;30(1).
157. Lysaker PH, Carcione A, Dimaggio G, Johannesen J, Nicolò G, Procacci M, Semerari A. Metacognition amidst narratives of self and illness in schizophrenia: associations with neurocognition, symptoms, insight and quality of life. *Acta psychiatrica scandinavica*. 2005;112(1):64-71.
158. Pilz LK, Keller LK, Lenssen D, Roenneberg T. Time to rethink sleep quality: PSQI scores reflect sleep quality on workdays. *Sleep*. 2018;41(5):zsy029.
159. Kantermann T, Sung H, Burgess HJ. Comparing the Morningness-Eveningness Questionnaire and Munich ChronoType Questionnaire to the dim light melatonin onset. *Journal of biological rhythms*. 2015;30(5):449-53.
160. Kitamura S, Hida A, Aritake S, Higuchi S, Enomoto M, Kato M, et al. Validity of the Japanese version of the Munich ChronoType Questionnaire. *Chronobiology international*. 2014;31(7):845-50.
161. Jankowski KS. Composite Scale of Morningness: psychometric properties, validity with Munich ChronoType Questionnaire and age/sex differences in Poland. *European Psychiatry*. 2015;30(1):166-71.
162. Suh S, Kim SH, Ryu H, Choi SJ, Joo EY. Validation of the Korean Munich chronotype questionnaire. *Sleep and Breathing*. 2018;22:773-9.
163. Erdoğan Ş, Üçpunar HK, Cangöz Tavat B. Münih Kronotip Anketi Türkçe Formu'nun Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 2022;33(4).
164. Agargun MY, Cilli AS, Boysan M, Selvi Y, Gulec M, Kara H. Turkish version of morningness-eveningness questionnaire (MEQ). *Sleep Hypn*. 2007;9(1):16.

165. Stefanis NC, Smyrnis N, Avramopoulos D, Evdokimidis I, Ntzoufras I, Stefanis CN. Factorial composition of self-rated schizotypal traits among young males undergoing military training. *Schizophrenia bulletin*. 2004;30(2):335-50.
166. Sevi OM, Ustamehmetoğlu F, Gülen M, Zeybek Z, editors. *Toplumda Psikik Yaşantıları Değerlendirme Ölçeği Türkçe Formu'nun Güvenilirlik ve Geçerliliği*. Yeni Symposium; 2019.
167. Sari YE, Kokoglu B, Balcioglu H, Bilge U, Colak E, Unluoglu I. Turkish reliability of the patient health questionnaire-9. *Biomedical Research-India*. 2016;27:S460-S2.
168. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine*. 2001;16(9):606-13.
169. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological reports*. 1962;10(3):799-812.
170. Dazzi F, Shafer A, Lauriola M. Meta-analysis of the Brief Psychiatric Rating Scale–Expanded (BPRS-E) structure and arguments for a new version. *Journal of psychiatric Research*. 2016;81:140-51.
171. Young R, Biggs J, Ziegler V, Meyer D. Young mania rating scale. *Handbook of psychiatric measures*. 2000:540-2.
172. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001;13(2):107-14.
173. Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28(2):193-213.
174. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Türk Psikiyatri Derg*. 1996;7(2):107-15.
175. Konuk N, Kıran S, Tamam L, Karaahmet E, Aydın H, Atık L. Duygudurum Bozuklukları Ölçeği’nin Türkçe uyarlamasının bipolar bozukluk taramasında geçerliği. *Türk Psikiyatri Derg*. 2007;18(2):147-54.

176. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E, Joyce J. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia research*. 1992; 6(3):201-8.
177. Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2000;37(3):210-3.
178. Turgut MF, Baykul Y. Eğitimde ölçme ve değerlendirme: Pegem Akademi; 2010.
179. Jankowski KS. Is the shift in chronotype associated with an alteration in well-being? *Biological Rhythm Research*. 2015;46(2):237-48.
180. Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment: a review. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2004;39:337-49.
181. Uyan TT, Köroğlu A, Hocaoglu C. Şizofreni: Etiyoloji, tanı ve tedavi yaklaşımlarında güncel durum. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 10(1):19-35.
182. Arslantas H, Adana F. Sizofreninin Bakim Verenlere Yüğü/The Burden of Schizophrenia on Caregivers. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler*. 2011;3(2):251.
183. Dickson H, Hedges EP, Ma SY, Cullen AE, MacCabe JH, Kempton MJ, et al. Academic achievement and schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2020;50(12):1949-65.
184. Kumar S, Thara R, Rajkumar S. Coping with symptoms of relapse in schizophrenia. *European archives of psychiatry and neurological sciences*. 1989;239:213-5.
185. Chou K-R. Caregiver burden: a concept analysis. *Journal of pediatric nursing*. 2000;15(6):398-407.
186. Lane A, Byrne M, Mulvany F, Kinsella A, Waddington J, Walsh D, et al. Reproductive behaviour in schizophrenia relative to other mental disorders: Evidence for increased fertility in men despite decreased marital rate. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1995;91(4):222-8.

187. Aggarwal S, Grover S, Chakrabarti S. Profile of Marital and Sexual Life of Patients With Schizophrenia and Recurrent Depressive Disorder: A Comparative Study. *Journal of Psychosexual Health*. 2020;2(3-4):233-41.
188. Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Mortensen PB. Marital and labor market status in the long run in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 2004;61(1):28-33.
189. Binbay T, Alptekin K, Elbi H, Zağlı N, Drukker M, Tanık F, et al. İzmir kent merkezinde şizofreni ve psikotik belirtili bozuklukların yaşamboyu yaygınlığı ve ilişkili oldukları sosyodemografik özellikler. *Türk Psikiyatri Derg*. 2012; 23:149-60.
190. Goldman LS. Medical illness in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999;60:10-5.
191. Dixon L, Postrado L, Delahanty J, Fischer PJ, Lehman A. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. *The Journal of nervous and mental disease*. 1999;187(8):496-502.
192. Goff DC, Cather C, Evins AE, Henderson DC, Freudenreich O, Copeland PM, et al. Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005;66(2):183-94.
193. McCreadie RG. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study. *The British Journal of Psychiatry*. 2003;183(6):534-9.
194. Coodin S. Body mass index in persons with schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2001;46(6):549-55.
195. Annamalai A, Kosir U, Tek C. Prevalence of obesity and diabetes in patients with schizophrenia. *World journal of diabetes*. 2017;8(8):390.
196. Demirel A, Demirel Ö, Uğur M. Atipik antipsikotiklere bağlı metabolik sendrom. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2015;7(1):81-97.
197. Depner CM, Stothard ER, Wright KP. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Current diabetes reports*. 2014;14(7):1-9.

198. Hughes JR, Gulliver SB, Fenwick JW, Valliere WA, Cruser K, Pepper S, et al. Smoking cessation among self-quitters. *Health psychology*. 1992;11(5):331.
199. Picciotto MR, Corrigan WA. Neuronal systems underlying behaviors related to nicotine addiction: neural circuits and molecular genetics. *Journal of Neuroscience*. 2002;22(9):3338-41.
200. Ding JB, Hu K. Cigarette smoking and schizophrenia: Etiology, clinical, pharmacological, and treatment implications. *Schizophrenia research and treatment*. 2021;2021.
201. Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia bulletin*. 2007;33(4):1013-22.
202. Bermanzohn PC, Porto L, Arlow PB, Pollack S, Stronger R, Siris SG. At issue: hierarchical diagnosis in chronic schizophrenia: a clinical study of co-occurring syndromes. *Schizophrenia Bulletin*. 2000;26(3):517-25.
203. Tekin Uludağ Y, Güleç G. Şizofreni Tanısı Almış Hastalarda Madde Kullanım Yaygınlığı. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*. 2016;53(1).
204. Şener A, Bora E, Tekin I, Özaşkın S. Şizotipal Kişilik Ölçeğinin Üniversite Öğrencilerindeki Geçerlik ve Güvenirliliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2006;16(2).
205. Asarnow RF, Nuechterlein KH, Fogelson D, Subotnik KL, Payne DA, Russell AT, et al. Schizophrenia and schizophrenia-spectrum personality disorders in the first-degree relatives of children with schizophrenia: the UCLA family study. *Archives of general psychiatry*. 2001;58(6):581-8.
206. Yiğit H. Panik bozukluğu olan hastalarda dürtüsellik yaygınlığı= Imoulsivity extensivity in patients with panic disorder. 2015.
207. Reeve S, Emsley R, Sheaves B, Freeman D. Disrupting sleep: the effects of sleep loss on psychotic experiences tested in an experimental study with mediation analysis. *Schizophrenia bulletin*. 2018;44(3):662-71.

208. Talbot LS, Stone S, Gruber J, Hairston IS, Eidelman P, Harvey AG. A test of the bidirectional association between sleep and mood in bipolar disorder and insomnia. *Journal of abnormal psychology*. 2012;121(1):39.
209. Chen MH, Korenic SA, Wickwire EM, Wijtenburg SA, Hong LE, Rowland LM. Sex differences in subjective sleep quality patterns in schizophrenia. *Behavioral sleep medicine*. 2020;18(5):668-79.
210. Harvey AG, Schmidt DA, Scarnà A, Semler CN, Goodwin GM. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(1):50-7.
211. Citrome L, Reist C, Palmer L, Montejano L, Lenhart G, Cuffel B, et al. Dose trends for second-generation antipsychotic treatment of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia research*. 2009;108(1-3):238-44.
212. Aeschbach D, Sher L, Postolache TT, Matthews JR, Jackson MA, Wehr TA. A longer biological night in long sleepers than in short sleepers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(1):26-30.
213. Billiard M, Dolenc L, Aldaz C, Ondze B, Besset A. Hypersomnia associated with mood disorders: a new perspective. *Journal of Psychosomatic Research*. 1994;38:41-7.
214. Faulkner S, Bee P. Experiences, perspectives and priorities of people with schizophrenia spectrum disorders regarding sleep disturbance and its treatment: a qualitative study. *BMC psychiatry*. 2017;17(1):1-17.
215. Winterer G. Why do patients with schizophrenia smoke? Current opinion in psychiatry. 2010;23(2):112-9.
216. Li S, Lo C-Y, Pan M-H, Lai C-S, Ho C-T. Black tea: chemical analysis and stability. *Food & function*. 2013;4(1):10-8.
217. Kim SJ, Lee YJ, Kim H, Cho IH, Lee J-Y, Cho S-J. Age as a moderator of the association between depressive symptoms and morningness–eveningness. *Journal of psychosomatic research*. 2010;68(2):159-64.

218. Merikanto I, Kronholm E, Peltonen M, Laatikainen T, Lahti T, Partonen T. Relation of chronotype to sleep complaints in the general Finnish population. *Chronobiology international*. 2012;29(3):311-7.
219. Paine S-J, Gander PH, Travier N. The epidemiology of morningness/eveningness: influence of age, gender, ethnicity, and socioeconomic factors in adults (30-49 years). *Journal of biological rhythms*. 2006;21(1):68-76.
220. Tonetti L, Fabbri M, Natale V. Sex difference in sleep-time preference and sleep need: A cross-sectional survey among Italian pre-adolescents, adolescents, and adults. *Chronobiology international*. 2008;25(5):745-59.
221. McHill AW, Sano A, Hilditch CJ, Barger LK, Czeisler CA, Picard R, Klerman EB. Robust stability of melatonin circadian phase, sleep metrics, and chronotype across months in young adults living in real-world settings. *Journal of pineal research*. 2021;70(3):e12720.
222. Ghotbi N, Rabenstein A, Pilz LK, Rütther T, Roenneberg T. Chronotype, Social Jetlag, and Nicotine Use. *Journal of Biological Rhythms*. 2023: 07487304231177197.
223. Berteotti C, Cerri M, Luppi M, Silvani A, Amici R. An overview of sleep physiology and sleep regulation. *Drug Treatment of Sleep Disorders*. 2015:3-23.
224. McCormick DA. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. *Progress in neurobiology*. 1992;39(4):337-88.
225. Siegel JM. Do all animals sleep? *Trends in neurosciences*. 2008;31(4):208-13.
226. Liu C, Reppert SM. GABA synchronizes clock cells within the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron*. 2000;25(1):123-8.
227. Colwell CS, Michel S, Itri J, Rodriguez W, Tam J, Lelievre V, et al. Disrupted circadian rhythms in VIP-and PHI-deficient mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2003;285(5):R939-R49.

228. Challet E, Pévet P, Malan A. Effect of prolonged fasting and subsequent refeeding on free-running rhythms of temperature and locomotor activity in rats. *Behavioural brain research*. 1997;84(1-2):275-84.
229. Pevet P, Agez L, Bothorel B, Saboureaux M, Gauer F, Laurent V, Masson-Pévet M. Melatonin in the multi-oscillatory mammalian circadian world. *Chronobiology international*. 2006;23(1-2):39-51.
230. Lu J, Zhou TC, Saper CB. Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *Journal of Neuroscience*. 2006;26(1):193-202.
231. Eban-Rothschild A, Rothschild G, Giardino WJ, Jones JR, de Lecea L. VTA dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleep–wake behaviors. *Nature neuroscience*. 2016;19(10):1356-66.
232. Oishi Y, Suzuki Y, Takahashi K, Yonezawa T, Kanda T, Takata Y, et al. Activation of ventral tegmental area dopamine neurons produces wakefulness through dopamine D 2-like receptors in mice. *Brain Structure and Function*. 2017;222:2907-15.
233. Banie AP, Nicholls DG. Adenosine A1 receptor inhibition of glutamate exocytosis and protein kinase C-mediated decoupling. *Journal of neurochemistry*. 1993;60(3):1081-6.
234. Olie SH, Poulain DA. Adenosine-induced presynaptic inhibition of IPSCs and EPSCs in rat hypothalamic supraoptic nucleus neurones. *The Journal of Physiology*. 1999;520(Pt 3):815.
235. Zant J, Leenaars C, Kostin A, Van Someren E, Porkka-Heiskanen T. Increases in extracellular serotonin and dopamine metabolite levels in the basal forebrain during sleep deprivation. *Brain research*. 2011;1399:40-8.
236. Deboer T. Sleep homeostasis and the circadian clock: do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other's functioning? *Neurobiology of sleep and circadian rhythms*. 2018;5:68-77.
237. Park HJ, Park JK, Kim SK, Cho A-R, Kim JW, Yim S-V, Chung J-H. Association of polymorphism in the promoter of the melatonin receptor 1A gene

- with schizophrenia and with insomnia symptoms in schizophrenia patients. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2011;45:304-8.
238. Shifman S, Johannesson M, Bronstein M, Chen SX, Collier DA, Craddock NJ, et al. Genome-wide association identifies a common variant in the reelin gene that increases the risk of schizophrenia only in women. *PLoS genetics*. 2008;4(2):e28.
 239. Oliver PL, Sobczyk MV, Maywood ES, Edwards B, Lee S, Livieratos A, et al. Disrupted circadian rhythms in a mouse model of schizophrenia. *Current Biology*. 2012;22(4):314-9.
 240. Seney ML, Cahill K, Enwright III JF, Logan RW, Huo Z, Zong W, et al. Diurnal rhythms in gene expression in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Nature communications*. 2019;10(1):3355.
 241. Johansson A-S, Owe-Larsson B, Hetta J, Lundkvist GB. Altered circadian clock gene expression in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2016;174(1-3):17-23.
 242. Chai XJ, Whitfield-Gabrieli S, Shinn AK, Gabrieli JD, Nieto Castañón A, McCarthy JM, et al. Abnormal medial prefrontal cortex resting-state connectivity in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(10):2009-17.
 243. Aston C, Jiang L, Sokolov BP. Microarray analysis of postmortem temporal cortex from patients with schizophrenia. *Journal of neuroscience research*. 2004;77(6):858-66.
 244. Mansour H, Wood J, Logue T, Chowdari K, Dayal M, Kupfer D, et al. Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. *Genes, brain and behavior*. 2006;5(2):150-7.
 245. Sun H-Q, Li S-X, Chen F-B, Zhang Y, Li P, Jin M, et al. Diurnal neurobiological alterations after exposure to clozapine in first-episode schizophrenia patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;64:108-16.

246. Kobayashi Y, Ye Z, Hensch TK. Clock genes control cortical critical period timing. *Neuron*. 2015;86(1):264-75.
247. Charrier A, Olliac B, Roubertoux P, Tordjman S. Clock genes and altered sleep–wake rhythms: their role in the development of psychiatric disorders. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(5):938.
248. Research IoMCoMN. Caffeine for the sustainment of mental task performance: formulations for military operations: National Academy Press; 2001.
249. Ferre S, Ciruela F, Borycz J, Solinas M, Quarta D, Antoniou K, et al. Adenosine A1-A2A receptor heteromers: new targets for caffeine in the brain. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2008;13(6):2391-9.
250. Biaggioni I, Paul S, Puckett A, Arzubaga C. Caffeine and theophylline as adenosine receptor antagonists in humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1991;258(2):588-93.
251. Retey J, Adam M, Honegger E, Khatami R, Luhmann U, Jung H, et al. A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(43):15676-81.
252. Gibbs FA, Maltby GL. Effect on the electrical activity of the cortex of certain depressant and stimulant drugs—barbiturates, morphine, caffeine, benzedrine and adrenalin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1943;78(1):1-10.
253. Krupp P, Monnier M, Stille G. Topischer Einfluß des Coffein auf das Gehirn. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. 1959;235:381-94.
254. Lazarus M, Oishi Y, Bjorness TE, Greene RW. Gating and the need for sleep: dissociable effects of adenosine A1 and A2A receptors. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:740.
255. Reichert CF, Deboer T, Landolt HP. Adenosine, caffeine, and sleep–wake regulation: state of the science and perspectives. *Journal of Sleep Research*. 2022;31(4):e13597.

256. Wei Y, Xu J, Miao S, Wei K, Peng L, Wang Y, Wei X. Recent advances in the utilization of tea active ingredients to regulate sleep through neuroendocrine pathway, immune system and intestinal microbiota. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2023;63(25):7598-626.
257. Kanari K, Yukiko N, Nobuyuki A, Raj JL, Mujo K, Takehiko Y, Sukeo S. Effects of L-Theanine on the Release of. ALPHA.-Brain Waves in Human Volunteers. *Nippon Nōgeikagaku Kaishi*. 1998;72(2):153-7.
258. Lovallo WR, Farag NH, Vincent AS, Thomas TL, Wilson MF. Cortisol responses to mental stress, exercise, and meals following caffeine intake in men and women. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2006;83(3):441-7.
259. Kakuda T. Neuroprotective effects of theanine and its preventive effects on cognitive dysfunction. *Pharmacological research*. 2011;64(2):162-8.
260. Frosztega W, Wieckiewicz M, Nowacki D, Poreba R, Lachowicz G, Mazur G, Martynowicz H. The effect of coffee and black tea consumption on sleep bruxism intensity based on polysomnographic examination. *Heliyon*. 2023;9(5).
261. Catoire S, Nourredine M, Lefebvre S, Couraud S, Gronfier C, Rey R, et al. Tobacco-induced sleep disturbances: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2021;60:101544.
262. Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. Social jetlag, chronotype, and cardiometabolic risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(12):4612-20.
263. Wittmann M, Paulus M, Roenneberg T. Decreased psychological well-being in late 'chronotypes' is mediated by smoking and alcohol consumption. *Substance use & misuse*. 2010;45(1-2):15-30.
264. McGowan NM, Uzoni A, Faltraco F, Thome J, Coogan AN. The impact of social jetlag and chronotype on attention, inhibition and decision making in healthy adults. *Journal of Sleep Research*. 2020;29(6):e12974.
265. Yong M, Fischer D, Germann C, Lang S, Vetter C, Oberlinner C. Are chronotype, social jetlag and sleep duration associated with health measured by Work Ability Index? *Chronobiology international*. 2016;33(6):721-9.

266. Koopman AD, Rauh SP, van 't Riet E, Groeneveld L, Van Der Heijden AA, Elders PJ, et al. The association between social jetlag, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus in the general population: the new Hoorn study. *Journal of biological rhythms*. 2017;32(4):359-68.
267. Parsons MJ, Moffitt TE, Gregory AM, Goldman-Mellor S, Nolan PM, Poulton R, Caspi A. Social jetlag, obesity and metabolic disorder: investigation in a cohort study. *International Journal of Obesity*. 2015;39(5):842-8.
268. Rutters F, Lemmens SG, Adam TC, Bremmer MA, Elders PJ, Nijpels G, Dekker JM. Is social jetlag associated with an adverse endocrine, behavioral, and cardiovascular risk profile? *Journal of biological rhythms*. 2014;29(5):377-83.
269. Komada Y, Breugelmans R, Drake CL, Nakajima S, Tamura N, Tanaka H, et al. Social jetlag affects subjective daytime sleepiness in school-aged children and adolescents: A study using the Japanese version of the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS-J). *Chronobiology international*. 2016;33(10):1311-9.
270. Choi HJ, Lee YJ, Yoo YJ, Cho YW, Moon H-J. The effects of chronotype and social jetlag on medical students. *Sleep and Biological Rhythms*. 2019;17:269-76.
271. Roenneberg T, Allebrandt KV, Merrow M, Vetter C. Social jetlag and obesity. *Current Biology*. 2012;22(10):939-43.
272. Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, Merrow M. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep medicine reviews*. 2007;11(6):429-38.
273. Borlu A, Akpınar F, Aykut M, Günay O, Çıtıl R, Öztürk Y. Change of Smoking Prevalence among Erciyes University Students between 1985 – 2005. *J Clin Pract Res*. 2009;31(2):126-34.
274. Organization WH. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package: World Health Organization; 2008.
275. Wellman RJ, Dugas EN, Dutczak H, O'Loughlin EK, Datta GD, Lauzon B, O'Loughlin J. Predictors of the onset of cigarette smoking: a systematic review

- of longitudinal population-based studies in youth. *American journal of preventive medicine*. 2016;51(5):767-78.
276. National Center for Chronic Disease P, Health Promotion Office on S, Health. Reports of the Surgeon General. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
277. Takao T, Tachikawa H, Kawanishi Y, Mizukami K, Asada T. CLOCK gene T3111C polymorphism is associated with Japanese schizophrenics: a preliminary study. *European Neuropsychopharmacology*. 2007;17(4):273-6.
278. Zhang J, Liao G, Liu C, Sun L, Liu Y, Wang Y, et al. The association of CLOCK gene T3111C polymorphism and hPER3 gene 54-nucleotide repeat polymorphism with Chinese Han people schizophrenics. *Molecular biology reports*. 2011;38:349-54.
279. Mansour HA, Talkowski ME, Wood J, Chowdari KV, McClain L, Prasad K, et al. Association study of 21 circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Bipolar disorders*. 2009;11(7):701-10.
280. Pardiñas AF, Holmans P, Pocklington AJ, Escott-Price V, Ripke S, Carrera N, et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nature genetics*. 2018;50(3):381-9.
281. Rees E, Carrera N, Morgan J, Hambridge K, Escott-Price V, Pocklington AJ, et al. Targeted sequencing of 10,198 samples confirms abnormalities in neuronal activity and implicates voltage-gated sodium channels in schizophrenia pathogenesis. *Biological psychiatry*. 2019;85(7):554-62.
282. Wang Q, Chen R, Cheng F, Wei Q, Ji Y, Yang H, et al. A Bayesian framework that integrates multi-omics data and gene networks predicts risk genes from schizophrenia GWAS data. *Nature neuroscience*. 2019;22(5):691-9.

283. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JT, Farh K-H, Holmans PA, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014.
284. Johansson AS, Owe-Larsson B, Hetta J, Lundkvist GB. Altered circadian clock gene expression in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016;174(1-3):17-23.
285. Hwang J-W, Sundar IK, Yao H, Sellix MT, Rahman I. Circadian clock function is disrupted by environmental tobacco/cigarette smoke, leading to lung inflammation and injury via a SIRT1-BMAL1 pathway. *The FASEB Journal*. 2014; 28(1):176.