



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

# **ŞİZOFRENİ TANILI HASTALARDA KRONOTİP VE UYKU KALİTESİNİN METABOLİK BELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Simge Seren KIRLIOĞLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2020**





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

# **ŞİZOFRENİ TANILI HASTALARDA KRONOTİP VE UYKU KALİTESİNİN METABOLİK BELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Simge Seren KIRLIOĞLU**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özlem Devrim BALABAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2020**

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık öğrenciliğime başladığım ilk günlerde tanışma fırsatı bulduğum ancak bilgi ve deneyimlerinden faydalanma ve birlikte çalışma şansı bulamadığım eski klinik şefim rahmetli Dr. Nezih ERADAMLAR'a,*

*Bilgisi, klinisyenliği, akademik vizyonu ve öğreticiliği ile psikiyatrye dair bilgilerimi edinmemeye yardımcı olan klinik şefim Doç. Dr. Pınar ÇETİNAY AYDIN'a,*

*Kendisiyle Bakırköy'de tanışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı bulduğum, samimiyeti, sevecenliğini ve her konuda yardımseverliğini her zaman hissettiren, çalışkanlığı ve akademik başarıları ile örnek olan, tez sürecim boyunca bilgisini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım ve ablam Doç. Dr. Özlem Devrim BALABAN'a,*

*Sevgisi, bilgisi ve yol göstericiliğini hiçbir zaman esirgemeyen, Bakırköy'de evimde hissettiren, kendisi olmadan Bakırköy'ü düşünemediğim Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU'na,*

*Kliniğimizde geçici olarak şeflik yaptığı süre içinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Güliz ÖZGEN HERGÜL'e ve rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen klinik şeflerim Doç. Dr. Fatih ÖNCÜ, Uzm. Dr. Ahmet TÜRKCAN, Prof. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM, Doç. Dr. E. Cüneyt EVREN ve Doç. Dr. H. Dilek ATAĞLI'ya,*

*Asistanlık hayatımda tanıştığım, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, güzel anılar biriktirdiğimiz, paylaştığımız, dostluğumuzun her zaman devam edeceği Dr. Büşra GÜREL SEVİM, Dr. Mine Elif TÜRE SÖZER ve Dr. Sinem ÖZDEMİR'e,*

*Hayatımda her koşulda desteklerini hissettiğim, yanımda olduklarını bildiğim, bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, zor günlerimizi birbirimize dayanarak atlattığımız, sevinçlerimizi de paylaşarak büyüttüğümüz, haklarını ödeyemeyeceğim sevgili annem, ağabeyim ve kardeşime,*

*Hayattaki zorlu durumlarla bizlere baş etme gücünü çocukluğumuzda kazandıran, aramızdan ayrıldıktan sonra da bizlere kattıklarından müteşekkir olduğum, bugünleri görebilmesini çok istediğim rahmetli babama,*

*Bakırköy'e gelip kendisiyle tanışabildiğim için her zaman çok mutlu olduğum, mentörlüğünü ve herhangi bir konuda bilgisini benden esirgemeyen, yol gösteren, akademik vizyonu bana ilham veren, başarılarından gurur duyduğum, hayatı paylaşmaktan keyif aldığım, desteğini her zaman hissettiğim ve hissedeceğim hayat ve bilim arkadaşım Hasan'a,*

*Sonsuz teşekkür ederim.*

Dr. Simge Seren KIRLIOĞLU

İstanbul, 2020

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	v
TABLO LİSTESİ .....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Şizofreni.....	3
2.1.1.Tanı .....	4
2.1.2.Epidemiyoloji.....	5
2.1.3.Etiyoloji.....	6
2.1.3.1. Şizofreni ve Biyokimyasal Etkenler.....	6
2.1.3.2. Şizofreni ve Nörogelişimsel Hipotez .....	7
2.1.3.3. Şizofreni ve Genetik.....	7
2.1.4.Tedavi.....	8
2.2. Biyolojik Ritim .....	9
2.3. Uyku .....	11
2.4. Uyku Kalitesi, Kronotip Ve Metabolik Hastalıklar .....	13
2.5. Psikiyatrik Bozukluklarda Biyolojik Ritim, Uyku Kalitesi Ve Kronotip.....	14
2.5.1.Şizofrenide Uyku Kalitesi ve Kronotip.....	16
2.6. Şizofreni, Kardiyak Hastalıklar ve Metabolik Sendrom .....	17
2.7. Kardiyak Hastalık Biyobelirteçleri .....	17

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>19</b>
3.1. Çalışma Evreni .....	19
3.2. Örneklem Seçimi .....	19
3.2.1.Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	20
3.2.2.Araştırmadan Dışlama Kriterleri.....	20
3.3. Yöntem Ve Çalışılacak Veriler.....	21
3.4. Çalışmada Kullanılan Gereçler.....	22
3.5. İstatistiksel Analiz .....	23
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>24</b>
4.1. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması .....	24
4.2. Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması .....	28
4.3. Metabolik ve Biyokimyasal Verilerin Karşılaştırılması .....	32
4.4. Uyku Kalitesi Ölçek Alt Puanları ile Klinik, Metabolik ve Biyokimyasal Verilerin İlişkisi.....	35
4.5. Kronotipler Arasında Uyku Kalitesinin Karşılaştırılması .....	37
4.6. Uyku Kalitesine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi .....	38
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>40</b>
5.1. Sosyodemografik Veriler.....	40
5.2. Klinik Özellikler .....	43
5.3. Metabolik ve Biyokimyasal Veriler .....	45
5.4. Uyku Kalitesi Ölçek Alt Puanları ile Klinik, Metabolik ve Biyokimyasal Verilerin İlişkisi.....	48
5.5. Kronotipler Arasında Uyku Kalitesinin Karşılaştırılması .....	51
5.6. Uyku Kalitesine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi .....	52
5.7. Kısıtlılıklar.....	53
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>55</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>57</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>66</b>

<b>10. EKLER.....</b>	<b>69</b>
EK 1 - BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU .....	69
EK 2 - SOSYODEMOGRAFİK VERİ ve KLİNİK TAKİP FORMU.....	71
EK 3 - SABAHÇIL – AKŞAMCIL ÖLÇEĞİ.....	73
EK 4 - EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ .....	78
EK 5 - PITTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ .....	79
EK 6 - POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ.....	84
EK 7 - KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI).....	85



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AC</b>	: Atherogenic Coefficient/Aterojenik Katsayı
<b>cAMP</b>	: Cyclic Adenosine Monophosphate
<b>COMT</b>	: Katekol-O-metiltransferaz
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>DI</b>	: Disposition İndeks/Yatkınlık İndeksi
<b>DISC-1</b>	: Disrupted in Schizophrenia-1
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DSM</b>	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>GABA</b>	: Gama aminobütirik asit
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>MEQ</b>	: Morningness-Eveningness Questionnaire/Sabahçıl Akşamcıl Ölçeği
<b>NRGN</b>	: Nörogranin
<b>NRG1</b>	: Nöregülin-1
<b>NRXN1</b>	: Neuroxin-1
<b>PAI</b>	: Plazma Aterojenite İndeksi
<b>PANSS</b>	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
<b>PUKİ</b>	: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
<b>REM</b>	: Rapid Eye Movement/ Hızlı Göz Hareketleri
<b>SCN</b>	: Suprakiazmatik nükleus
<b>TCF4</b>	: Transcription Factor-4
<b>TMN</b>	: Tuberomamiller nukleus
<b>TTFL</b>	: Transcriptional-Translational Feedback Loop
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VLPO</b>	: Ventrolateral preoptik nükleus

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No

<b>Tablo 1:</b> Sosyodemografik verilerin uyku kalitesine göre değerlendirilmesi .....	26
<b>Tablo 2:</b> Sosyodemografik verilerin kronotipe göre değerlendirilmesi .....	27
<b>Tablo 3:</b> Klinik özelliklerin uyku kalitesine göre değerlendirilmesi.....	30
<b>Tablo 4:</b> Klinik özelliklerin kronotipe göre değerlendirilmesi.....	31
<b>Tablo 5:</b> Metabolik ve biyokimyasal verilerin uyku kalitesine göre değerlendirilmesi.....	33
<b>Tablo 6:</b> Metabolik ve biyokimyasal verilerin kronotipe göre değerlendirilmesi.....	34
<b>Tablo 7:</b> Uyku kalitesi ile metabolik ölçümlerin ve klinik özelliklerin ilişkisinin incelenmesi .....	35
<b>Tablo 8:</b> Uyku kalitesi ile kardiyak indekslerin ilişkisinin incelenmesi .....	36
<b>Tablo 9:</b> Kronotipler arasında uyku kalitesinin değerlendirilmesi.....	37
<b>Tablo 10:</b> Klinik, metabolik ve biyokimyasal risk faktörlerinin uyku kalitesine etkisinin Binominal Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi.....	38
<b>Tablo 11:</b> Kardiyak indekslerin uyku kalitesine etkisinin Binominal Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi.....	39
<b>Tablo 12:</b> Kronotipin uyku kalitesine etkisinin Binominal Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi.....	39

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Şekil 1:</b> Medeni durum grafiği.....	25
<b>Şekil 2:</b> Çalışma durumu grafiği.....	25
<b>Şekil 3:</b> Kullanılan tedavi sayılarının karşılaştırılması.....	29
<b>Şekil 4:</b> Tedavi sayılarının karşılaştırılması .....	29
<b>Şekil 5:</b> VKİ dağılımları .....	33



## ÖZET

### ŞİZOFRENİ TANILI HASTALARDA KRONOTİP VE UYKU KALİTESİNİN METABOLİK BELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ

Dr. Simge Seren KIRLIOĞLU

**AMAÇ:** Şizofreni tanılı hastalarda uyku kalitesi ve kronotiple ilgili yapılmış çalışmalar olsa da bu çalışmalarda kardiyovasküler hastalık riski değerlendirilmemiş olup şizofreni tanılı hastaların kronotipi ile ilgili çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Bu çalışmada şizofreni tanılı hastalarda kronotip ve uyku kalitesinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca uyku kalitesi ve kronotipler ile serum lipitlerinden elde edilen kardiyovasküler hastalıkların ve diabetes mellitus gelişme riskini öngören indeksler ve vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi ve kan basıncı gibi verilerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamıza DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış, uygulanacak envanterin sonuçlarının güvenilirliğini etkileyebileceğinden Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği'nde 58 puan ve altında puan alan, Klinik Global İzlenim Ölçeği'nde 3 puan ve altında değerlendirilen ve Epworth Uykululuk Ölçeği'nden 5 ve altında puan alan, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ayaktan tedavi ünitesi ya da toplum ruh sağlığı merkezlerinde tedavileri sürdürülen ve Adli Psikiyatri servislerinde koruma ve tedavi amacıyla yatışı devam eden toplam 100 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan, çalışmaya özgü oluşturulan sosyodemografik ve klinik veri formu aracılığıyla bilgiler toplanmış, boy, kilo, kan basıncı ve bel çevresi ölçümleri yapılmıştır. Çalışmaya katılan hastalara Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, Epworth Uykululuk Ölçeği ve Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği uygulanmıştır. Son iki aylık süre içerisinde tedavi değişikliği olmayan ve kontrol amacıyla istenmiş plazma kan yağları değerleri olan hastalar dahil edilmiştir.

**BULGULAR:** Akşamcıl kronotipte uyku kalitesinin daha kötü olduğu belirlendi ( $p=0,017$ ). Uyku kalitesi kötü olan grupta total kolesterol ( $p=0,004$ ) ve LDL değerlerinin ( $p=0,041$ ) daha yüksek olduğu belirlendi. Kan basıncının akşamcılarda daha yüksek olduğu saptandı ( $p=0,015$ ). Yaş, cinsiyet, VKİ, bel çevresi ve kullanılan tedavi klorpromazin eşdeğer dozu kontrol edilerek oluşturulan regresyon modelinde kan basıncındaki yüksekliğin uyku kalitesinin bozuk olma riskini 4,65 kat arttırdığı ( $p=0,023$ ), total kolesterol seviyesindeki bir birimlik artışın ise uyku kalitesinin bozuk olma riskini %10 oranında arttırdığı ( $p=0,004$ ) saptandı. Sabahçıl kronotip ile karşılaştırıldığında uyku kalitesinin bozuk olma riskini akşamcıl kronotipte olmanın 18,79 kat arttırdığı gösterildi ( $p=0,01$ ). Aterojenik katsayıdaki bir birimlik artışın uyku kalitesinin bozuk olma ihtimalini 10,01 kat arttırdığı saptandı ( $p=0,01$ ).

**SONUÇ:** Akşamcıl kronotipte uyku kalitesinin daha kötü olduğu, akşamcıl kronotipte olmanın uyku kalitesinde bozulma riskini arttırdığı saptandı. Uyku kalitesi kötü olan grupta total kolesterol ve LDL düzeylerinin daha yüksek olduğu, kan basıncı, total kolesterol ve aterosjenik katsayıdaki yüksekliğin uyku kalitesinin kötü olma olasılığını arttırdığı saptandı. Hastalardaki uyku kalitesi ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski arasındaki karşılıklı ilişkinin, gerek davranışçı yöntemlerle gerekse farmakolojik müdahalelerle uyku kalitesinde yapılacak iyileştirmelerden olumlu yönde etkilenebileceği söylenebilir.

**Anahtar kelimeler:** Şizofreni; Uyku Kalitesi; Kronotip; Kardiyovasküler Hastalıklar; Diabetes Mellitus

**İletişim adresi:** simgekirlioglu@gmail.com



## ABSTRACT

### THE ASSOCIATION BETWEEN CHRONOTYPE AND SLEEP QUALITY, AND METABOLIC MARKERS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Dr. Simge Seren KIRLIOĞLU

**AIM:** Studies about chronotype, sleep quality and their relationship with clinical characteristics in schizophrenia are insufficient to correspond to whether they are associated with cardiovascular diseases. In addition, chronotype studies have contradictory results in schizophrenia. We aimed to determine chronotype and sleep quality and compare serum lipids and indices that predict cardiovascular diseases and diabetes mellitus between patients according to sleep quality and chronotype.

**METHODS:** A total of 100 patients diagnosed schizophrenia according to the DSM-5 from both inpatients or outpatient units at Bakirkoy Prof Mazhar Osman Training and Research Hospital for Psychiatry, Neurology, and Neurosurgery were enrolled in the study. The patients who have lower score than 58 in the Positive and Negative Syndrome Scale and lower score than 3 in the Clinical Global Impression Scale and have not a switch in the treatment within the last two included the study. The data form included sociodemographic and clinical information and measurement of weight, height, abdominal circumference and blood pressure. The patients were evaluated with the Pittsburgh Sleep Quality Index, the Eppworth Sleepiness Scale and the Morningness-Eveningness Questionnaire, and serum lipid levels were obtained from the laboratory values which were routinely checked within the last two month.

**RESULTS:** Patients with eveningness chronotype have poor sleep quality than intermediate or morningness ones ( $p=0,017$ ). Compared to the patients with good sleep quality, the total cholesterol ( $p=0,004$ ) and LDL ( $p=0,041$ ) levels of the poor sleepers are higher. Blood pressure are higher in the eveningness chronotype than intermediate or morningness ones ( $p=0,015$ ). According to the logistic regression model, higher blood pressure, total cholesterol, atherogenic coefficient and being eveningness chronotype levels significantly predicted poor sleep quality in schizophrenia.

**CONCLUSION:** Poor sleep quality and the risk of having poor sleep quality are higher in the eveningness chronotype. Total cholesterol and LDL levels are determined higher in the poor sleepers. Higher blood pressure, total and atherogenic coefficient levels predict the sleep quality in the schizophrenia. Cardiovascular diseases and sleep quality have a reciprocal influence to each other and this relationship could be better both with pharmacological or behavioral interventions.

**Keywords:** Schizophrenia; Sleep Quality; Chronotype; Cardiovascular diseases;  
Diabetes mellitus

**Contact address:** simgekirioglu@gmail.com

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni genetik ve çevresel faktörlerle meydana gelen kompleks ve yıkıcı bir hastalıktır. Hastalığın şiddetine bağlı olarak, şizofreni hastalarının yaklaşık %30-80'inde uyku bozukluğu görülmektedir (1). Şizofreni hastalarında uyku bozuklukları, içinde buldukları hastalık dönemine göre değişiklik gösterebilmektedir. Antipsikotik tedavi ile kısmen düzeltilebilen uyku bozukluklarının pozitif ve negatif semptomların yanı sıra bilişsel bozukluk, tedaviye azalmış yanıt ve azalmış yaşam kalitesi gibi değişkenlerle ilişkili olduğu—gösterilmiştir (2-4). Şizofreni tanılı hastalarda yapılan polisomnografi çalışmalarında da toplam uyku sürelerinde kısalma, uykuya dalma sürelerinde uzama, uyku başlangıcından sonra daha sık uyanma, REM (Rapid Eye Movements/Hızlı Göz Hareketleri) uyku latansında ve toplam REM uyku süresinde azalma ile yavaş dalga uykusunun dördüncü evresinde azalma olduğu saptanmıştır (1). Polisomnografik ölçümlerde daha önce ilaç kullanımı olmayan hastalar ile tedaviyi bırakmış olan hastaların, antipsikotik kullanımı devam eden hastalara göre azalmış toplam uyku süresi, artmış toplam uyanıklık süresi ve daha kısa REM uyku latansına sahip oldukları gösterilmiştir (1).

Uyku bozukluklarının kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskini arttırdığı öne sürülmüştür (5-7). Kronik uyku azlığının ve düşük uyku kalitesinin obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom gelişim riskini artırdığı saptanmıştır (8). Ayrıca yetersiz uyku süresi ile birlikte uzun uyku süreleri de artmış Tip-2 Diabetes Mellitus (DM) gelişme riskinde, mevcut Tip-2 DM semptom şiddetinde ve kardiyovasküler hastalık insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur (8). Kronotip kavramı, endojen sirkadiyen ritmin kişiler arasındaki farklılıklarını ifade eder (9). Kronotip sıklıkla sabahçılık (morningness) ve akşamcılık (eveningness) olarak da kategorize edilmektedir ve günün farklı saatlerinde etkinliklerde bulunma tercihini yansıtan bir özelliktir (10).

Sirkadiyen ritim bozukluklarının artmış inflamatuvar yanıtta, bozulmuş glukoz toleransına ve insülin duyarlılığına etki ederek obezite ve Tip-2 DM gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir (11). Bununla birlikte, akşamcıl kronotipe sahip kişilerin, sabahçıl olan kişilerle karşılaştırıldığında daha yüksek kan basıncı değerleri ve vücut ağırlığına ve daha büyük bel çevresi değerlerine sahip oldukları gösterilmiştir (12). Ayrıca Tip-2 DM tanılı akşamcıl tipte olan hastalarda daha yüksek hemoglobınA1c değerleri ile glisemik kontrollerinin daha kötü olduğu saptanmıştır (13).

Metabolik sendrom; kardiyovasküler hastalıklara predispozisyon sağlayan; hipertansiyon, santral obezite, dislipidemi ve glukoz metabolizması bozukluğundan oluşan bir bulgu kümesidir (14). Şizofreni vakalarında normal popülasyona göre beklenen yaşam süresi %20 kısa olup bunun en önemli sebebi artmış kardiyovasküler hastalık oranıdır (15). Antipsikotik ilaçların etkileri, negatif semptomlara bağlı yaşam tarzı, sigara, alkol ve madde kullanımı, özbakımın azalması gibi etkenler hastalık riskini artıran faktörler olarak sayılabilir (16). Bir metaanalizde şizofreni hastalarında metabolik sendrom görülme oranı psikiyatrik açıdan sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (17).

Kardiyovasküler hastalıkları öngörmek amacıyla belirlenen bazı ölçümler plazma aterojenite indeksi (PAI), aterojenik katsayı (atherogenic coefficient-AC) ve Castelli indeksleridir. Plazma kan yağları seviyelerinden kolaylıkla hesaplanabilen bu indekslerin, kardiyovasküler hastalık riskini kan yağlarının tek başına öngördüğünden daha güçlü bir şekilde belirleyebildikleri gösterilmiştir (18–21). Yatkınlık indeksi (disposition index-DI) ise Tip-2 DM gelişme riskini öngördüğü gösterilen bir değerdir (22).

Mevcut literatürde, şizofreni hastalarında kronotip, uyku kalitesi ve metabolik belirteçlerin ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada şizofreni tanılı hastalarda kronotip ve uyku kalitesinin belirlenmesi, hastalarda uyku kalitesinin ve kronotiplerin plazma lipitlerinden elde edilen metabolik belirteçlerle ilişkisinin araştırılması ve uyku kalitesi ile kronotiplerin klinik özelliklerle ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ŞİZOFRENİ

Şizofreni varsanı, sanrı, dezorganize konuşma ve davranışlar gibi pozitif psikotik belirtilerin yanı sıra negatif belirtilerin ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmanın görüldüğü, erken beyin gelişimine etki eden genetik, epigenetik, nörobiyolojik ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan psikiyatrik bir bozukluktur (23). Pozitif semptomlar gerçek ile ilişkinin kaybı ile beliren düşünce, davranışlar ve algı bozuklukları şeklinde görülürken, amotivasyonel sendrom olarak da adlandırılan sosyal içe çekilme, duygulanımda küntleşme, anhedoni, eylemi başlatmada ve enerjide azalma gibi negatif belirtiler görülmektedir. Ayrıca şizofreni belirti kümesinde dikkat, yürütücü işlevler, soyut düşünme yetisi gibi bilişsel fonksiyonlarda bozukluk eşlik etmektedir. Şizofreni başlangıcı, ilk psikoz atağından önce belirginleşen ancak gürültülü bir tablo olmadığı için genellikle fark edilmeyen, ergenlik döneminde başlayan sosyal ve bilişsel işlevsellikte belirgin bozulma ile giden bir prodromal dönemi içermektedir (23). Şizofreni tanılı hastalar sosyal ilişkileri sürdürme, iş hayatını devam ettirme ve yaşamını bağımsız olarak idame ettirebilme gibi günlük hayatlarını etkileyen pek çok alanda bozulmalar yaşamaktadır (24). Yaşam kalitesini etkileyen bu bozulmaların bir kısmında antipsikotik tedaviye eşlik eden psikososyal destek ile birlikte düzelme sağlanabilse de sosyal hayat ve iş yaşamını etkileyen bozulmalara çok az katkı sağlanabilmektedir. İşlevsellikteki bozulmanın ise büyük ölçüde hastalık başlangıcındaki bilişsel ve negatif belirtilerin varlığı ve şiddeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır (25). Şizofreni tanılı hastalarda tedavi yanıtı, tam iyileşmeden kronik bakım ihtiyacına dek geniş bir yelpazede görülmektedir. Jääskeläinen ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede hastaların yalnızca %13,5'inin klinik ve sosyal iyileşme kriterlerini tam olarak karşıladığı belirlenmiştir (26). Düşük tedavi yanıtına ek olarak bu kişilerin yaşam beklentisi yaklaşık 15 yıl azalmış olarak belirtilmektedir (27). Ayrıca şizofreni, yüksek komorbid hastalık oranları ve koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, Tip-2

DM, akciğer hastalıkları ve bazı kanserler gibi fiziksel hastalıklar nedeniyle meydana gelen artmış ölüm oranları ile ilişkili bulunmuştur (28). Antipsikotik tedavisinin yanısıra artmış sigara tüketimi, kötü beslenme, hareketsiz yaşam tarzı gibi sağlıksız yaşam tarzı da yüksek oranda komorbidite görülmesinde etkili olmaktadır (29). Yaşamın ilk yıllarında intihar ile ölüm oranları yüksek iken ilerleyen yıllarda kardiyovasküler hastalıklar ile ölüm oranları artış gösterdiği saptanmıştır (23).

### 2.1.1. Tanı

Şizofreni tanısı için günümüzde temel olarak kullanılan iki kılavuz bulunmaktadır. Bunlar Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından 2013 yılında yayımlanan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5) ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanan International Statistical Classification of Diseases (ICD)-11'dir (30,31). Her iki sınıflandırma sisteminde birçok benzer ve farklı yaklaşımlar bulunmakla birlikte her ikisinde de etyopatogeneze yönelik bir kriter bulunmamakta, hastalık tanısı, öykü ve ruhsal durum muayenesi ile konulabilmektedir. Şizofreni tanısında güncel veriler dahilinde, sınıflama sistemlerine dahil edilebilecek güçte genetik ya da başka bir biyobelirteç henüz bulunmamaktadır (32).

Şizofreni tanı kriterleri DSM-5'e göre aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

- A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.
- 1) Sanrılar
  - 2) Varsanılar
  - 3) Darmadağın konuşma (örn; sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma)
  - 4) İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı
  - 5) Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama)
- 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 gereken 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.

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Şizofreni yaşam boyu prevalansı %1'in altında, nokta prevalansı %0.30-0.66, yıllık insidansı 15.2/100 000 olarak saptanmış ve prevalans oranlarının coğrafi olarak beş kata kadar farklılık gösterebileceği belirlenmiştir (33). Ayrıca yaşam boyu hastalık riski 7.2/1000 ve erkek:kadın oranı 1.4:1 olarak saptanmıştır. Belirli gruplar şizofreni için bazı değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörlerine sahiptir. Bu risk faktörleri fetal dönemde annenin geçirdiği enfeksiyonlar, gebelikte yetersiz

beslenme, erken doğum ve hipoksi gibi doğumda yaşanan komplikasyonlar, ileri paternal yaş, erkek cinsiyet, kentsel yaşam, göç etmiş olma, madde kullanımı ve erken olumsuz yaşam olayları olarak sıralanabilir (23). Şizofreni her iki cinsiyette de genellikle 45 yaşın altında ortaya çıkar (33). Başlangıç yaşının tepe değeri erkeklerde 20-24 iken kadınlarda erkeklerden 5 yıl ya da daha geç ortaya çıktığı ve erkek cinsiyette hastalığın daha ağır seyrettiği belirlenmiştir (23).

### **2.1.3. Etiyoloji**

Şizofreninin etyolojisinde temel olarak genetik etkenler, özellikle dopamin ekseninde yoğunlaşan biyokimyasal etkenler ve nörogelişimsel değişiklikler yer almaktadır (34).

#### **2.1.3.1. Şizofreni ve Biyokimyasal Etkenler**

Şizofreni etyolojisinde öne çıkan nörotransmitter dopamindir. Dopamin hipotezine göre şizofreni, aşırı dopaminerjik aktivitenin sonucunda ortaya çıkar. Bu hipotez iki gözleme dayanmaktadır. Bunlar, dopamin D2 reseptörlerini bloke eden antipsikotik ilaçlar ile psikotik bulguların gerilemesi ve kokain ve amfetamin gibi dopaminerjik aktiviteyi arttıran maddelerin ise psikomimetik etki göstermesidir (34). Ancak yapılan metaanalizlerde şizofreni tanılı kişilerdeki D2 reseptörlerindeki değişiklikler ya da farklılıklar tutarlı bulunmamış, bununla birlikte dopamin sentez kapasitesinde, dopamin salınımında ve bazal sinaptik dopamin konsantrasyonlarında artış olduğuna yönelik güçlü ve tutarlı kanıtlar bulunmuştur (34). Bu çalışmalarda, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında şizofreni tanılı kişilerde özellikle striatal dopamin sentez ve salınım kapasitesinde artış olduğu ve amfetamin uygulanmasından sonra meydana gelen aşırı dopamin salınımının psikotik bulguları kötüleştirdiği gösterilmiştir (35). Ayrıca prodromal dönemde striatal dopamin sentez kapasitesinin daha fazla olduğu ve bu artışın daha sonraki dönemde psikotik bozukluk gelişen kişilerde daha da ilerlediğini gösterilmiştir (36). Dopamin salınımının, remisyon dönemi ile karşılaştırıldığında psikotik dönemde daha fazla olduğu gösterilmiştir (34). Tüm bu bulgular artmış dopamin disfonksiyonu ile daha

şiddetli psikotik bulguların gelişmesi arasında bir ilişki olduğunu ve bu dinamik disfonksiyondaki artışın hastalığı kötüleştirdiğini ortaya koymaktadır.

### **2.1.3.2. Şizofreni ve Nörogelişimsel Hipotez**

Nörogelişimsel hipotez üç ana başlık üzerinden temellendirilmektedir. Bunlardan ilki şizofrenide düşük doğum ağırlığı, doğum komplikasyonları ve intrauterin dönemdeki maternal enfeksiyonlar gibi prenatal ve perinatal birtakım risklerin tanımlanmasıdır (37). İkincisi, şizofreni tanılı kişilerde saptanan bozulmuş nöromotor gelişim, minör fiziksel anormallikler gibi bazı gelişimsel farklılıklardır. Sonuncusu ise görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiş olan yapısal beyin bozukluklarıdır (34). Akuadukt stenozu, araknoid ve septal kistler, korpus kallozum agenezisi, normal serebral asimetrinin tersine dönmesi gibi morfolojik anormalliklerin şizofreni hastalarında daha sık görülmesi ve şizofreni hastalarında kafa, el, ayak ve yüzde hafif anatomik bozuklukları gibi minör fiziksel anormalliklerin sıkça bildirilmesi, nörogelişimsel süreçte bozukluklar olması ile ilişkilendirilmiştir (38). Erken nörogelişim çocukluk çağı boyunca devam eden sinaps artışı ile karakterizedir ve bu artış ergenlikte sinaptik budanma ile yer değiştirir. Bu nedenle erişkindeki sinaps sayısı çocuklardakinin yarısı kadardır. Bunun görülebilir sonucu erişkinlikte gri madde hacmindeki azalmadır, ayrıca budanma döneminde yapısal ve fonksiyonel beyin devreleri de yeniden düzenlenir. Nörogelişimsel modele göre şizofreni, tüm bu süreçlerin bozulması sonucunda meydana gelir (35). Rat çalışmalarında in utero stres maruziyeti ile striatal dopamin konsantrasyonunun arttığı, erişkinlikte de dopamin sentez enzimlerinin artmış olduğu saptanmıştır (39). Bu çalışmalar ile gelişimsel etkenlerin postnatal dönemde ve erişkinlikte dopaminerjik yolları etkileyerek dopamin disfonksiyonuna yol açtığını gösterilmiştir.

### **2.1.3.3. Şizofreni ve Genetik**

Şizofreninin yapılan ikiz çalışmalarıyla kalıtılabilirliği yüksek bir bozukluk olduğu gösterilmiştir (40). Tek yumurta ikizlerinde şizofreni konkordansı yaklaşık olarak %50 saptanmıştır. Bu oran çift yumurta ikizlerinde ya da diğer birinci derece

akrabalarındaki hastalığın görülme oranından 4-5 kat daha fazladır (41). Genom çalışmalarında şizofreni ile ilişkilendirilen yaklaşık 100 lokus tanımlanmıştır (42). Ayrıca bazı delesyon ve duplikasyon gibi genetik varyantların şizofreni gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir. Bunların içinde en bilineni 22q11 kromozomundaki delesyondur. Bu delesyona sahip kişilerde yaşam boyu şizofreni gelişme riski %30-40 olarak saptanmıştır (35). Şizofrenide genetik geçişin biçimi bilinmemektedir ancak birçok genin kalıtılabilirliğe katkısı olduğu bilinmektedir. Şizofreni kalıtılabilirliğinde etkin olan genler DISC1, NRG1, COMT, NRG1, TCF4 ve NRXN1 olarak sıralanabilir (34). Bununla birlikte tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalar, genetik olarak şizofreni gelişme riski olan kişilerin hepsinde hastalığın gelişmediğini, çevresel faktörlerin de hastalığın ortaya çıkışında öneme sahip olduğunu göstermektedir (41).

#### **2.1.4. Tedavi**

Şizofrenide tedavi hedefi pozitif ve negatif semptomlar, ajitasyon, agresyon, bilişsel disfonksiyon, duygudurum semptomları, suisidalite, sosyal ve akademik işlevsellik gibi pek çok alanı kapsar. Ancak mevcut tedavi ajanlarının temel etki mekanizması antidopaminerjik etkiler sağladığından tedavi hedefleri pozitif bulguları ve bununla ilgili agresyon ve ajitasyonu azaltmakla kalmaktadır. Yapılan pozitron emisyon tomografisi çalışmalarında bir ajana klinik yanıtın alınması için D2 reseptör bağlanması %60'ın üzerinde olmalıdır (43). Dopamin aynı zamanda şizofrenide rol oynadığı öne sürülen ve kortikal devrelerdeki eksitatör ve inhibitör süreçleri düzenleyen internöronlardaki glutamat ve  $\gamma$ -amino bütirat (GABA) transmisyonunu da etkilemektedir. Bu nörotransmitterlerin aktivetelerindeki işlev bozukluklarında ise bilişsel belirtilerin ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Mezokortikal yolaktaki azalmış dopaminerjik aktivite ise negatif belirtilerden sorumlu olup, D2 blokajı daha az olan, serotonerjik aktivitesi sayesinde dopaminerjik nörotransmisyonu dengeleme özelliğine sahip ikinci kuşak antipsikotikler ise negatif belirtileri iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Klozapinin suisidaliteyi azalttığı saptanmıştır (44). Ayrıca antipsikotik tedavi kullanan kişilerdeki mortalite oranı, tedavisiz kişiler ile karşılaştırıldığında azalmış olarak saptanmıştır (45). Bununla birlikte bu tedavi

stratejileri ile negatif belirti ve bilişsel bozukluklarda iyileşme sağlanamamaktadır (46). Remisyon ve iyileşme hastaların oldukça az bir kısmında sağlanabilmektedir (27). Tedavi uyumsuzluğu, yetersiz psikososyal destek, eşlik eden madde kullanımı gibi faktörler tedaviye yanıtı belirlemektedir (23).

## 2.2. BİYOLOJİK RİTİM

Ritmisite, organizmaların biyolojik gerekliliklerinde önem arz eden ve herhangi bir canlının yaşamında temeli oluşturan bir kavramdır. Kronobiyoloji, tek bir hücreden bir insana, yaklaşık 24 saatte meydana gelen yaşamsal reaksiyonların temel prensiplerini incelemeyi amaçlar. “Sirkadiyen” terimi ilk kez 1959’da Franz Halberg tarafından kullanılmıştır. Kelime anlamı olarak “yaklaşık bir gün” anlamına gelir ve bir endojen gün 24 saatten daha uzun ya da kısa olabilmektedir (Latince; circa: yaklaşık diem: gün) (47). Sirkadiyen ritmin bilimsel anlamda ilk olarak keşfi ise Fransız gökbilimci Jean Jacques d’Ortois de Mairan, 1729’da Mimoza bitkisinde yaptığı gözlemlere dayanmaktadır (48). İlk kez 1971’de Konopka ve Benzer’in mutant sineklerde sirkadiyen farklılıkları saptaması ile sirkadiyen ritime ait gen olduğu belirlenmiş, 1984’de ise *Drosophila Period* geni izole edilmiştir (49). Jeffery C. Hall, Michael Rosbash ve Michael Young, Transcriptional Translational Feedback Loop (TTFL) modeli ile sirkadiyen ritmin otonomik osilatör mekanizmasını tanımlayarak 2017’de Nobel Fizyoloji ve Tıp ödülünü kazanmışlardır.

Sirkadiyen ritim, PER protein ve Period mRNA seviyelerinin bir gün içindeki değişikliklerinin tanımlanması ile anlaşılabilir hale gelmektedir. Buna göre, Period mRNA seviyesi gece saatlerinden önce yani PER protein seviyesinin pikinden birkaç saat önce pik yapar (50). TTFL modeline göre PER ve TIM (*period* ve *timeless* genlerinin kodladığı proteinler) proteini çekirdeğe geçmek için sitoplazmada heterodimer hale gelir ve TIM proteini PER proteininin çekirdeğe girmesine izin verir. Bununla birlikte CLOCK ve CYCLE proteinleri de (*Clock* ve *Bmal-1* genleri tarafından kodlanan proteinler), çekirdekte *period* ve *timeless* genlerinin transkripsiyonunu arttırmak amacıyla çift haline gelirler (51). PER-TIM heterodimeri ve CLOCK-CYCLE çifti bağlandığında, CLOCK-CYCLE ikilisi DNA’dan ayrılır ve PER ve TIM proteinlerini kodlayan genlerin transkripsiyonu sonlanır. PER ve TIM

protein seviyesindeki düşüş ile *period* ve *timeless* genlerinin transkripsiyonu, CLOCK-CYCLE ikilisi ile yeniden aktiflenir ve TTFL yeniden başlar. Tüm bu süreç hızlı transkripsiyon ve translasyon aşamalarını içerir, ancak 24 saatlik bir periyod için bu aşamalarda gecikme gerekmektedir. Bu gecikmeyi ise *doubletime (Dbt)* geninin sağladığı saptanmıştır (52). *Dbt* geninin ürünü PER proteinini fosforile ederek deaktive eder ve sirkadiyen ritime uygun olarak çalışmasını sağlar. Bu moleküler mekanizma hem suprakiazmatik nükleus (SCN) hem de tüm periferik hücrelerde gerçekleşmektedir.

Suprakiazmatik nükleus, vücut sıcaklığı, uyku-uyanıklık siklusu, motor aktivite ve nöroendokrin fonksiyonları düzenleyen, hipotalamusta yerleşmiş olan bir çekirdektir (53). Hepatosit, adiposit ya da epidermal hücreler gibi periferdeki tüm hücreler kendi ritmisitelerine sahiptirler, ancak SCN tüm organizmada gerçekleşen bu reaksiyonları organize eder. SCN’de nöronal aktivite çevresel uyarılara ihtiyaç duymadan, ışığın yokluğunda da gündüz vaktinde, gece ile karşılaştırıldığında daha fazla olarak saptanmıştır. PER ve TIM gece boyunca CLOCK-CYCLE ikilisini inhibe ettikleri çekirdeğe geçmeden sitoplazmada toplanır ve bu şekilde kendi aktivitelerini sonlandırırlar. Gündüz ise PER-TIM heterodimeri CLOCK-CYCLE ikilisini inhibe ederek siklusu başlatırlar (54).

Suprakiazmatik nükleus temel çevresel input olan ışık ile endojen ritim ve dış dünyayı senkronize eder. Burada retinal ganglion hücrelerinden başlayıp SCN’de sonlanan ve melanopsin fotoreseptör pigmentini içeren retinohipotalamik yolak rol alır. Bu yolağın aktivasyonu ile clock genleri aktive olur ve SCN’de nöronal aktivite artar. Bununla birlikte SCN senkronizasyonu sadece ışık ile yapmaz, melatonin, besin alımı, kan basıncı ve fiziksel aktivite gibi pek çok input bu senkronizasyonda yer alır. Ayrıca SCN, Raphe Nucleus’tan ışık temelli olmayan zamanlama inputları da almaktadır, ki bu da sirkadiyen ritimde serotonerjik sistemin de rol aldığını göstermektedir. SCN, diğer hipotalamik yapılarla etkileşerek pek çok nörotransmitterin salınımına yol açar. Bu da beyin ve periferik organlar arasındaki senkronizasyonu sağlayan SCN’nin organizmanın uyumunu, hormonal ritim, otonomik sinir sistemi, besin alımı ve ışık gibi çevresel zaman ayarlayıcıları gibi pek çok girdi ve çıktı ile sağladığını göstermektedir. SCN’nin bir orkestra şefi gibi

yönettiği bu sistemlerde herhangi bir bozukluk olması obezite, DM, otoimmün hastalıklar ve mental bozuklukların gelişimine katkı sağlamaktadır (55,56). Endojen fizyoloji ve dış dünya arasındaki uyumsuzluk ya da bir clock gen polimorfizmi gibi nedenlerden kaynaklanan aksaklıklar bahsedilen hastalıkların oluşumuna, var olan hastalığın ilerlemesine ya da kötü tedavi yanıtına sebep olabilmektedir (57).

### 2.3. UYKU

Uyku, pek çok nöral devre, nörotransmitter ve hormonun etkileşiminin bir ürünüdür (58). Emosyonel süreçler ve düzenlenme, öğrenme, hafıza gibi nörobiyolojik işlevsellik alanlarının düzenli çalışmaya devam etmesinin bir önşartı olarak kabul edilir (59). Uykunun yokluğu bilişsel süreçler, inflamatuvar yanıt, endokrin ve metabolik fonksiyonlar gibi metabolizmadaki pek çok aktiviteyi etkilemektedir (58).

Melatonin, epifiz bezinden gece salgılanan bir hormondur. Melatonin salınımı gecenin uzunluğuna göre ayarlanmaktadır. Aslında melatonin enerji metabolizmasını mevsimsel olarak düzenlemekte ve foto-periyodik canlıların üremesinde rol almaktadır. Melatonin uykudan birkaç saat önce pik yapar, uyanma zamanından önce azalır ve gün boyu düşük seviyede kalır (60). Salgılamadaki bu diüurnal değişkenlik epifiz bezini innerve eden postganglionik sempatik sinirlerden salınan noradrenalinle sağlanır. Noradrenalin  $\beta$ -adrenerjik reseptörler ile epifiz nöronlarındaki cAMP seviyesini artırır. cAMP artışı ise, N-asetiltransferaz etkinliğini ve sonuçta melatonin sentez ve salınımını artırır. Epifize gelen sempatik liflerin uyarımı, SCN'ye retinohipotalamik traktustan gelen, ortamdaki aydınlık-karanlık döngüsü tarafından düzenlenir (61).

Hipotalamusta uyku ve uyanıklığı açık-kapalı anahtar gibi düzenleyen bir devre mevcuttur. Bu devre uyku-uyanıklık anahtarı olarak adlandırılır. Açık anahtar "uyandırıcı" olarak bilinir ve hipotalamusun tuberomamiller nukleusuna (TMN) yerleşmiştir. Kapalı anahtar ise "uyutucu" olarak bilinir ve hipotalamusun ventrolateral preoptik (VLPO) nukleusuna yerleşiktir. Bu uyku-uyanıklık anahtarının düzenleyicileri lateral hipotalamusun oreksin içeren nöronları ve SCN'nin

melatonine duyarlı nöronlardır. Lateral hipotalamus uyanıklığı oreksin (hipokretin) adlı nöropeptid aracılığıyla düzenler. Oreksin, narkolepside kaybolur. SCN melatonin aracılığıyla ritmisiteyi ayarlar. İki temel nörotransmitter uyku uyanıklık anahtarını düzenler, bunlar TMN'den salınan histamin ve VLPO'dan salınan GABA'dır. Bu anahtar açıkken TMN aktiftir ve histamin salıverilmiştir. Hem kortikal uyarılmayı destekler hem de VLPO'dan GABA salınımını inhibe eder. Gün ilerledikçe sirkadiyen uyanıklık dürtüsü azalır ve uyku dürtüsü giderek artar, VLPO'da uyutucu etki tetiklenir, uyanıklığı inhibe etmek üzere GABA salınır (62).

REM ve nonREM ya da yavaş dalga uykusu olmak üzere iki ayrı türde uyku vardır. nonREM 4 evreye ayrılır. Uykuya dalan kişi önce evre 1'e girer ve bu evre düşük genlik, karışık frekanslı elektroensefalografi (EEG) aktivitesi ile karakterizedir ve ayrıca kas tonusunun düşüşü ile tanımlanır. Evre 2'de kas tonusu daha da azalabilir. Bu dönemde uyku içcikleri ve K-kompleksleri adı verilen EEG aktiviteleri görülür. Bu içcikler alfa dalgası benzeri patlamalar şeklinde görülen, yüksek frekanslı, düşük genlikli en az 0.5 sn süreli dalgalardır. K-kompleksler ise yüksek genlikli iki fazlı dalgalardır. Evre 3 ve Evre 4 yüksek genlikli yavaş dalga (delta) aktivitesiyle belirginleşir. Evre 3'de yüksek genlikli düşük sıklıklı EEG dalgaları gözlenir. Geniş dalgaların eşlik ettiği doruk yavaşlama evre 4'de görülür. Uyku içcikleri ve k-kompleksler Evre 4'te tamamen kaybolur. Bu dönemlerde kas tonusu daha da düşer. Yani derin uykunun niteliği senkronizasyon gösteren ritmik, yavaş dalga kalıbıdır. Bundan sonra EEG'de gözlenen yüksek genlikli yavaş dalgalar zaman zaman yerlerini hızlı, düşük voltajlı EEG etkinliğine bırakır, bu evrede uyandırma eşiği yükselmiştir ve gözlerde hızlı dönme hareketleri eşlik eder. Bu nedenle REM uykusu olarak adlandırılır. REM uykusunda göz ve solunum sistemi kasları hariç vücuttaki tüm kaslar atoniktir. Bu döngü gece boyunca 90 dakika kadar aralıklarla tekrarlar. Çocuklar erişkinlere göre daha uzun toplam uyku süresine ve evre 4 uykuya sahiptir (61).

## 1.1. KRONOTİP

Kronotip uyku, beslenme ya da hormon salınımı gibi kişisel fizyolojik fonksiyonların ve aktivitelerin zamanını belirleyen bir kavramdır. Kronotip genellikle bir kişinin gündüz ya da gece saatlerinde gerçekleştirmeyi tercih ettiği sirkadiyen fonksiyonları ya da müdahale edilmediğinde başlayan uyku zamanı gibi yaşantılarla tanımlanır. Kronotip, geliştirilmiş ölçekler ile “sabahçıl”, “akşamcıl” ya da ”ara tip” olarak belirlenir (63). Sabahçıl tip, erken uyumak, erken kalkmak ve zihinsel ya da fiziksel en iyi performansını günün erken saatlerinde göstermesi ile karakterizedir. Akşamcıl tipler ise geç yatıp geç kalkarlar ve en iyi performanslarını gün bitimine yakın saatlerde gösterirler. Ölçeklerdeki sorular öznel ve kişilerin hayatında uyku ve aktivite zamanlarının kendilerine göre en uygun zamanlarını belirlemeyi amaçlar. Kronotipin gelişimle uyumlu stabil bir özellik olduğu düşünülmektedir (64). Yapılan geniş örneklemli çalışmalarla çocukların ergenlik dönemine girdiklerinde akşamcıl kronotipe geçtiklerini saptanmıştır (65). Sirkadiyen tercihler temel olarak kalıtsal faktörler, çevresel faktörler, yaş ve cinsiyetten etkilenirler (10). Erişkinlerin yaklaşık %40’ının bu iki kronotipten birine sahip olduğu, çoğunluğunun ise ara tip özellikleri gösterdiği saptanmıştır (10). Yapılan çalışmalarla kronotipin hem fiziksel hastalıklarla hem de psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu saptanmıştır (66).

## 2.4. UYKU KALİTESİ, KRONOTİP VE METABOLİK HASTALIKLAR

Epidemiyolojik çalışmalarda vardiyalı çalışan kişilerde kardiyovasküler hastalıkları arttırdığına yönelik veriler saptanmıştır (67). Aynı zamanda bu kişilerde yapılan diğer çalışmalarda yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeyleri, bozulmuş glukoz toleransı, obezite insidanslarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (67). Vardiyalı çalışan kişilerde görülen kardiyovasküler hastalıklar sirkadiyen bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, vardiyalı çalışmayan ancak akşamcıl kronotipe sahip kişilerin, sabahçıl olan kişilerle karşılaştırıldığında daha yüksek kan basıncı değerleri ve vücut ağırlığına ve daha büyük bel çevresi değerlerine sahip oldukları gösterilmiştir (12). Ayrıca Tip-2 DM tanılı akşamcıl tipte

olan hastalarda daha yüksek hemogloblin A1c değerleri ile glisemik kontrollerinin daha kötü olduğu saptanmıştır (13).

Sirkadiyen ritim bozukluklarının artmış inflamatuvar yanıtta, bozulmuş glukoz toleransına ve insülin duyarlılığına etki ederek obezite ve Tip-2 DM gelişimine katkı sağladığı düşünölmektedir (11). Bu birlikteliğin olası nedeni hormonal disregölasyonla açıklanabilmektedir. Cauter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8 saatlik uyku ve 28 saatlik uzamış uyanıklık dönemlerinin ardından kişilerde gece boyu artmış glukoz ve insülin seviyeleri saptanmıştır (68). Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda gece boyunca artmış leptin düzeyi gösterilmiştir (67). Ayrıca rat çalışmalarında SCN'deki lezyonların insülin ve leptin salınımlarında bozukluğa yol açtığı belirlenmiştir (67).

Uyku sürekliliği ve süresi metabolik bozukluklarla ilişkili bulunmuştur. Azalmış uyku süresi ile tip-2 DM, obezite ve kardiyovasköler hastalık insidansı ile pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (69). Azalmış uyku kalitesi ve zamansız uykularında metabolik bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir. Sirkadiyen ritim bozukluklarının besin alım zamanlarındaki değişiklikler, artmış inflamasyon, bozulmuş glukoz toleransı ve azalmış insülin duyarlılığı gibi mekanizmalarla kilo alımı, obezite ve tip-2 DM oluşumuna katkı sağladığı belirlenmiştir (11). Uyku süresinde hem kısalma hem de uzamanın her iki cinsiyette de kardiyovasköler hastalıklar ve kanser dışı hastalıklar yolu ile mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır (7).

## **2.5. PSİKİYATRİK BOZUKLUKLARDA BİYOLOJİK RİTİM, UYKU KALİTESİ VE KRONOTİP**

Uyku bozuklukları ve uyku uyanıklık döngüsündeki değişiklikler ile ruhsal bozukluklar arasındaki ilişki ilk kez 1883'te Kraepelin tarafından tanımlanmıştır (58). Sirkadiyen fizyolojideki bir bozukluk, psikiyatrik bozukluklara neden olabilecek nöral ve nöroendokrin fonksiyonlarda işlev bozukluğuna yol açabilmektedir. Biyolojik ritim bozuklukları pek çok psikiyatrik bozuklukta görölmektedir.

Uyku ve duygudurum arasındaki ilişki vardiyalı işlerde çalışan ya da jet lag durumu yaşayan sağlıklı kişilerde bile gözlenebilmektedir (70). Uyku düzeninde bozulmanın irritabilite, negatif duygulanım ve yorgunluk gibi belirtilere neden olduğu gösterilmiştir. Major depresyon tanısı olan kişilerin %90'ında uykuyu başlatmada ve devam ettirmede güçlük ya da erken uyanma gibi şikayetler olduğu belirlenmiştir (71). Vücut sıcaklığı, kan basıncı, nabız ve plazma kortizol seviyeleri, tiroid sitümulan hormon ve melatonin gibi hormonal değişiklikler gibi oldukça geniş yelpazedeki vücut fonksiyonları hem bipolar bozuklukta hem de depresyonda sağlıklı insanlar ile karşılaştırıldığında bozulmuş olarak saptanmıştır (72,73). Ayrıca duygudurum ve diğer semptomların da diüurnal varyasyon gösterdiği belirlenmiştir (74). Bununla birlikte antidepresan ya da duygudurum dengeleyici tedavisi ile bozulmuş ritmin düzeldiği saptanmıştır (75). Parasomniler tedaviye yetersiz yanıt, artmış suisidalite ve yüksek relaps riski ile ilişkili bulunmuştur (76). Bir başka önemli özellik ise duygudurum bozukluklarının mevsimsel özellik göstermeleri ve ışık varlığı ile duygudurumun ilişkili bulunmasıdır (77,78). Tüm bu bulguların duygudurum bozukluklarında sirkadiyen ritim bozukluğunun da olduğunun fark edilmesi ile ilk kez DSM-III-R sınıflandırmasında duygudurum bozuklukları bölümünde “mevsimsellik” bir belirleyici olarak yer almıştır.

Uyku kalitesinde bozukluklar pek çok psikiyatrik hastalıkta görülmektedir. Bipolar bozukluk tanılı hastaların %50-70'inde klinik olarak belirgin şekilde uyku kalitesinde bozukluk olduğu belirlenmiştir (79). Ayrıca yapılan bir metaanalizde bipolar bozukluk tanılı kişiler sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında toplam uyku süresinde, uyku latansında ve uyku başlangıcından sonraki uyanıklıkta artış, uyku etkinliğinde azalma olduğu saptanmıştır (80).

Kronotip ise psikiyatrik bozukluklarda önemli olan bir başka kavramdır. Kronotip ve çeşitli psikiyatrik bozuklukların ilişkisi araştırılmıştır ve akşamcıl kronotipin depresyona yatkınlık ve artmış alkol ve madde kullanım bozukluğu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (81). Ayrıca akşamcıl kronotip, duygudurum bozuklukları dışında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, anksiyete bozuklukları, antisosyal davranış ile ilişkili bulunmuştur, bu nedenle tanılardan bağımsız olarak psikiyatrik bozukluklarda bir risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir (82).

### 2.5.1. Şizofrenide Uyku Kalitesi ve Kronotip

Şizofrenide uyku ve sirkadiyen ritim bozuklukları prevalansı yaklaşık %80 olarak belirlenmiş ve hastalığın bir özelliği olarak tanımlanmıştır (58). Şizofreni tanılı hastaların oldukça geniş bir yelpazede uyku ve sirkadiyen ritim bozuklukları yaşadıkları saptanmıştır. Bunlar artmış uyku latansı, azalmış uyku sürekliliği, uyku fazında gecikmeler, bidian ya da 48 saatlik siklus, düzensiz ve bölünmüş uyku paterni olarak sıralanabilir (83). Tüm bu bozuklukların relaps, olumsuz tedavi yanıtı, azalmış başa çıkma, artmış depresyon komorbiditesi ve tamamlanmış suisid ile ilişki olduğu saptanmıştır (58,84).

Şizofrenide polisomnografik bulguları belirlemek amacıyla yapılan bir metaanalizde toplam uyku zamanında azalma, uzamış uyku latansı, uyku başlangıcından sonraki uyanıklıkta artış ile birlikte uyku etkiliği, evre 4 uyku süresi, yavaş dalga uykusu ve REM uyku süresinde azalma olduğu belirlenmiştir (1). Uyku sürecinde görülen yüksek amplitüdümlü delta dalgalarının negatif semptomlarla negatif korele olduğuna yönelik bulgular olsa da (85), metaanalizde delta dalgaları ve uyku içcikleri ile ilgili bulgular yetersiz olarak saptanmıştır (1). Cosgrave ve arkadaşlarının 2018’de yayımlanan derlemesinde de uyku içciklerindeki değişikliklerin yapılan çalışmalarda farklı saptandığını ancak uyku içciklerindeki bu paternin sinaptik disfonksiyonla ilişkili olabileceğini, çalışmalarda saptanan farklı sonuçlarınsa hastalık seyrinin oldukça farklı olmasından kaynaklanabileceğini ve uyku içciklerindeki bulguların bir endofenotip göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir (58). Ayrıca sağlıklı kişilerde uyku bozukluklarının muhtemelen duyusal ya da algısal bozukluklara yol açması nedeniyle subklinik psikotik semptomlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (58). Uyku bozuklukları ve psikotik epizodların belli hasta gruplarında nöroinflamatuvar ve immün aktivasyon kökeninden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (58).

Kronotip ve psikotik bozuklukların ilişkisi hakkında literatürde kısıtlı veri mevcut olmakla birlikte duygudurum bozuklukları ile karşılaştırıldığında kronotip ile psikoz arasında doğrudan bir ilişki bulunamamıştır (86). Lemoine ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psikotik bozukluk tanılı hastaların sabahçıl tipte olduğu sonucuna ulaşılmıştır (87). Fares ve arkadaşlarının yürüttüğü bir başka çalışmada ise psikotik

bozukluk tanılı hastaların akşamcıl tipte olduğu saptanmıştır (88). Bununla birlikte şizofrenide belirgin bir kronotipin olmadığını saptayan çalışmalar da mevcuttur (89,90).

## **2.6. ŞİZOFRENİ, KARDİYAK HASTALIKLAR VE METABOLİK SENDROM**

Şizofrenide kardiyovasküler hastalıklar artmış mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Metabolik sendrom; kardiyovasküler hastalıklara predispozisyon sağlayan; hipertansiyon, santral obezite, dislipidemi ve glukoz metabolizması bozukluğundan oluşan bir bulgu kümesidir (14). 25692 kişinin dahil edildiği bir metaanalizde şizofreni hastalarında metabolik sendrom görülme oranı psikiyatrik açıdan sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%40,9 vs. %23,7) (17). Metabolik sendrom tanısı için sıklıkla Ulusal Kolesterol Erişkin Eğitim Paneli-III (NCEP-ATP III) tarafından geliştirilen kriterler kullanılmaktadır. Buna göre aşağıdakilerden en az üçünün varlığı metabolik sendrom tanısı koyduracaktır:

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
- Hipertrigliseridemi ( $\geq 150$  mg/dl)
- Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)
- Hipertansiyon (kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg)
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu  $\geq 110$  mg/dl)

## **2.7. KARDİYAK HASTALIK BİYOBELİRTEÇLERİ**

Kardiyovasküler hastalıkları öngörmek amacıyla belirlenen bazı biyobelirteçler tanımlanmıştır. Bu ölçümlerden bazıları aterojenik katsayı (atherogenic coefficient-AC) ve Castelli indeksleridir. Son yıllarda popüler hale gelen ve plazma kan yağları seviyelerinden kolaylıkla hesaplanabilen bu indekslerin, kardiyovasküler hastalık riskini kan yağlarının tek başına öngördüğünden daha güçlü bir şekilde belirleyebildikleri gösterilmiştir (18–21). Aterojenik katsayı (*total*

*kolesterol-HDL)/HDL*, Castelli risk indeksi-I *total kolesterol/HDL* ve Castelli risk indeksi – II *LDL/HDL* formülleriyle hesaplanmaktadır. Yatkınlık indeksi (disposition index-DI) ise Tip-2 DM gelişme riskini öngördüğü gösterilen, açlık glukoz düzeyi, vücut kitle indeksi ve HDL seviyesini içeren  $\log (DI) = 2.449 - (0.113 \times \text{açlık glukoz düzeyi}) + (0.046 \times \text{vücut kitle indeksi}) - (0.612 \times \text{plazma HDL})$  şeklindeki formülle hesaplanan bir değerdir (22). Plazma aterositenite indeksi (PAI), desilitrede miligram olarak ölçülen plazma trigliserid (TG) düzeyinin yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyine oranının 10 tabanındaki logaritması [ $\log (TG/HDL)$ ] olarak hesaplanır. PAI, HDL ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partiküllerinin büyüklüğü ile ilişkilidir. Yüksek PAI değerlerinin düşük LDL partikül büyüklüğü anlamına geldiği, erkeklerde hiperinsülinemiye gösterdiği ve kadınlarda yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (91). Ayrıca diğer etkenlerden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık olasılığını öngördüğü ve metabolik sendromlu kişilerdeki inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (91).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. ÇALIŞMA EVRENİ**

Bu araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan 3 Aralık 2019 tarihinde 381 protokol numarası ile onay alınmıştır.

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi poliklinikleri veya toplum ruh sağlığı merkezlerinden (TRSM) takipli ve Adli Psikiyatri Kliniği'nde koruma ve tedavi amacıyla yatışı devam eden, araştırma kriterlerini karşılayan, araştırma hakkında hem sözel hem de yazılı aydınlatılmış onam vasıtasıyla bilgilendirildikten sonra katılmayı kabul eden, aydınlatılmış onam formuna kendisi ve vasisi/ yasal temsilcisi imza beyan eden, işleme ve dışlama kriterlerini karşılayan, DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni spektrum bozukluğu tanısı almış kadın ve erkek hastalar ardışık olarak çalışmaya alınmıştır.

#### **3.2. ÖRNEKLEM SEÇİMİ**

Çalışmaya ayaktan takip edilen hastalardan işleme ölçütlerine uyanlar seçilerek alınmış olup, örneklem DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni spektrum bozukluğu tanısı alan erkek ve kadınlardan oluşmaktadır.

Bilgilendirme metni okutulmuş, bilgilendirilmiş onayı alınan ve çalışmayı kabul eden 120 gönüllü araştırmaya katılmıştır. Gönüllülerden 7 hasta son iki ay içinde kullanılan antipsikotik tedavi rejiminde değişiklikler bulunması nedeniyle, dört hasta alkol ve madde kullanım bozukluğu tanılarının olması nedeniyle ve dokuz hasta kardiyak indekslere etkili olabilecek olan DM, hipertansiyon gibi metabolik hastalıklarının olması nedeniyle araştırmadan çıkarılmış olup, toplam 100 gönüllü ile çalışma tamamlanmıştır.

Çalışmaya ardışık olarak dahil edilmiş şizofreni spektrum tanılı hastaların VKİ, kan basıncı, boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri başvuru anında yapılmıştır. Aşağıda tanımlanmış dahil edilme ve dışlama kriterleri gözetilerek belirlenmiş toplam 100 hasta bu klinik araştırmanın örneklemini oluşturmuştur.

### **3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı ile ayaktan tedavi ünitesinde ya da hastanemize bağlı toplum ruh sağlığı merkezlerinde takip ve tedavisi sürdürülüyor olması, hastanemiz Adli Psikiyatri servislerinde koruma ve tedavi amacıyla yatışı devam ediyor olması,
- Uygulanacak envanterin sonuçlarının güvenilirliğini etkileyebileceğinden hastaya uygulanacak Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)'nde 58 puan ve altı, Klinik Global İzlenim Ölçeği'ne göre 3 puan ve altı ve Epworth Uykululuk Ölçeği'ne göre 5 puan ve altında değerlendirilmesi,
- 18-65 yaş arasında olması,
- Okur ve yazar olması,
- Eşlik eden psikiyatrik hastalığının bulunmaması,
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra katılmayı kabul etmesi ve aydınlatılmış onam formuna kendisi ve vasisi/ yasal temsilcisi imza beyan etmesi

### **3.2.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri**

- DSM-5 tanı ölçütlerine göre “Şizofreni” dışında kalan psikotik bozukluklar spektrumundan bir tanıya sahip olması,
- Duygudurum bozukluğu, alkol ve madde kullanım bozukluğu, zekâ geriliği, demans ve diğer organik mental bozukluklar gibi başka ek bir psikiyatrik bozukluğun olması,
- 18 yaş altında ve 65 yaş üzerinde olması,
- Son iki ay içinde kullanılan antipsikotik tedavi rejiminde değişikliklerin bulunması,

- Lipid profiline olası etkilerinden dolayı son iki ay içinde kullandığı antipsikotik tedavi rejiminde değişikliğin olması,
- Lipid profiline etki edebilecek ya da metabolik sendroma yol açabilecek, hipertansiyon, diabetes mellitus ve tiroid fonksiyon bozuklukları gibi sistemik hastalıklarının olması,
- Araştırmaya katılmaya yönelik onam vermeyen bireyler

### 3.3. YÖNTEM VE ÇALIŞILACAK VERİLER

DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış, ayaktan tedavi ünitesinde ya da hastanemize bağlı toplum ruh sağlığı merkezlerinde takip ve tedavisi sürdürülen, hastanemiz Adli Psikiyatri servislerinde koruma ve tedavi amacıyla yatışı devam eden, mevcut antipsikotik tedavilerinde son iki aydır değişiklik bulunmayan hastalar araştırmaya dahil edilmiştir. Hastalar ile yapılacak ruhsal durum muayenesinin yanı sıra mevcut belirti şiddetini değerlendirmek için çalışmacı tarafından PANSS uygulanmıştır. PANSS'ta 58 puan ve altında puan alan (92) ve Klinik Global İzlenim Ölçeği'ne göre 3 puan ve altında değerlendirilen, Epworth Uykululuk Ölçeği'nden 5 puan ve altında alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Uyku kalitesini değerlendirmek amacıyla Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), uyku bozukluğuna yol açabilecek durumları değerlendirmek amacıyla bir özbildirim ölçeği olan Epworth Uykululuk Ölçeği ile kronotipi belirlemede kullanılan ve yine bir özbildirim ölçeği olan Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği (MEQ) uygulanmıştır. Uluslararası kılavuzlarda belirtildiği şekilde şizofreni hastalarının idame antipsikotik tedavileri sürecinde periyodik aralıklarla kontrol amaçlı bakılan, son 2 ay içerisinde elde edilen plazma kan yağları değerleri hasta dosyalarından taranarak veri formuna kaydedilmiş ve bu veriler ile metabolik indeksler hesaplanmıştır. Metabolik sendromun varlığını taramak amacıyla başvuru anında hastaların antropomorfik ölçümleri (kan basıncı ölçümü, bel çevresi ölçümü) kaydedilmiştir. Hastaların dosyalarından mevcut tedavisinde tercih edilen antipsikotik ajanlar, hastalık süresi, yatış sayısı gibi hastalık süreci ile ilgili bilgiler taranarak sosyodemografikve klinik veri formuna kaydedilmiştir.

### 3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER

**1) Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Veri Formu:** Çalışmanın amacına yönelik olarak araştırmacılar tarafından hazırlanmış, hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, kiminle yaşadığı ve çalışma durumu gibi sosyodemografik özellikleri; hastalık süresi ve seyri, tedavi uyumu, kullanılan antipsikotikler ve dozları gibi hastalığa ait verileri değerlendiren ayrıntılı görüşme formudur. Ayrıca hastaların kan yağları değerleri, boy, kilo ve bel çevresi değerleri de bu veri formuna kaydedilmiştir.

**2) Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANNS):** Kay ve arkadaşları (1988) tarafından geliştirilen 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirilmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir (93). 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif belirtiler alt ölçeğine, yedisi negatif belirtiler alt ölçeğine ve geri kalan on altısı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır (94).

**3) Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ):** Buysse ve arkadaşları (1989) tarafından geliştirilen, geçmiş bir aylık sürede uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren, 19 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir (95). Ölçek öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlevsellik kaybını değerlendiren 7 alt ölçekten oluşur. Alt ölçeklerin toplanması ile 0-21 arasında değişen toplam puan elde edilir. Ölçekte 5 puanın üzerinde almak uyku kalitesinin kötü olduğunu gösterir. Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır (96).

**4) Epworth Uykululuk Ölçeği:** Gündüz aşırı uykululuk hali gece alınan yeterli uykuyu takiben gün içerisinde artmış yorgunluk ile uykuya eğilimli olmayı ifade eder. Gündüz uykululuk halini saptamak amacıyla 1991 yılında geliştirilen bir subjektif ölçektir (97). Hastanın kendisi tarafından cevaplandırılan 8 farklı soruyu içerir. Test sonucunda toplam skor 0-24 arasındadır ve artan değerler artmış uykululuk haline işaret eder. 5 ve altındaki değerler gün içi uykululuk olmadığı anlamına gelir. Testin Türkçe formunun klinik yönetim ve araştırmalar için değerli bir yöntem olduğu, Ağargün ve arkadaşları (1999) tarafından ortaya konmuştur (98).

Primer horlama bozukluğu olan hastaların uyku apne sendromu olan hastalardan ayırımında etkili bir yöntem olduğu ve uyku apne sendromunun şiddeti ile testten elde edilen skorun doğru orantılı olarak yükseldiği belirtilmiştir (99).

**5) Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği (MEQ):** Horne ve Östberg (1975) tarafından oluşturulan MEQ sık kullanılan bir kronotip belirleme aracıdır (100). Ülkemizde bu ölçeğin güvenilirlik çalışması Pündük ve arkadaşları (2005) tarafından yapılmıştır (101). Bir bireyin kronotipi bu ölçeğe göre ‘sabahçıl’ ‘ara tip’ ya da ‘akşamcıl’ olarak sınıflandırılır. Ölçekte hesaplanan puanlar 16-41 aralığında ise ‘akşamcıl kronotip’, 42-58 puanları aralığında ise ‘ara tip kronotip’ ve 59-86 aralığında ise ‘sabahçıl kronotip’i ifade eder.

**6) Klinik Global İzlenim Ölçeği:** Guy (1976) tarafından geliştirilen, bir hastanın tedavi başlanmadan önce ve başlandıktan sonra klinisyenin hastanın işlevselliği hakkındaki izlenimini kaydetmesini sağlamak için yapılan ve üç boyutu olan bir ölçektir (102). Ölçeğin ilk boyutunda hastalığın şiddeti, ikinci boyutunda iyileşme, üçüncü boyutunda ise ilaç yan etkisinin şiddeti değerlendirilir.

### 3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi için IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Mac OS, Version 23.0 software (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, ortanca, en düşük ve en yüksek değerler, yüzdelik oran ve frekans değerleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu saptamak için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Tanımlayıcı analizler yapıldıktan sonra gruplar arası karşılaştırmalar için normal dağılıma uyan değişkenlerde Student t-testi ve tek yönlü varyans analizi (Oneway ANOVA), normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi uygulandı. Parametrik değişkenlerin korelasyonu için Pearson testi, parametrik olmayan değişkenlerin korelasyonu için Spearman testi kullanıldı. Şizofreni tanılı hastalarda uyku kalitesini öngören bağımsız değişkenleri saptamak için lojistik regresyon analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

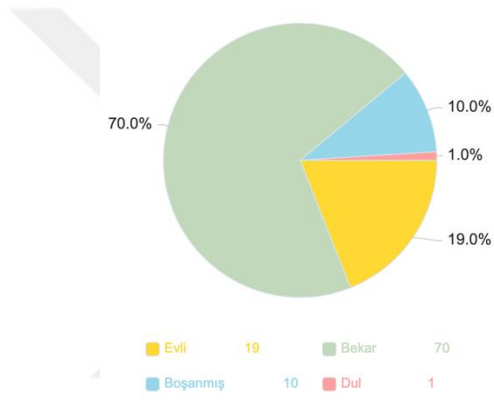
Çalışmaya katılan toplam 100 hastanın yaş ortalaması  $40,59 \pm 9,89$  (min-max: 21-61) olmak üzere, PUKİ puanı 5'ten küçük yani uyku kalitesi iyi olan hastaların yaş ortalaması  $41,55 \pm 9,7$ , PUKİ puanı 5'ten büyük olanların yaş ortalaması  $40,04 \pm 10,03$  olarak saptanmış, iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $t=0,730$ ,  $p=0,467$ ). Hastalar kronotip açısından karşılaştırıldıklarında yaş ortalaması sabahçıl kronotipte  $44,31 \pm 8,5$ , ara tipte  $39,74 \pm 9,6$  ve akşamcıl kronotipte  $34,35 \pm 10,93$  olarak saptanmıştır ve gruplar arasındaki fark anlamlıdır ( $F=5,992$ ,  $p=0,004$ ). Verilerin post hoc analizinde anlamlı farklılığın sabahçıl ve akşamcıl kronotipler arasında olduğu saptanmıştır ( $p=0,003$ ). Çalışma grubundaki cinsiyet oranlarına bakıldığında 18(%18)'i kadın, 82(%82)'si erkektir. Uyku kalitesi cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ( $\chi^2=0,068$ ,  $p=0,154$ ). Kronotipler göre cinsiyet incelendiğinde anlamlı fark bulunmamıştır ( $\chi^2=2,502$ ,  $p=0,286$ ).

Tüm hastaların eğitim yılı ortalaması  $8,85 \pm 3,96$  (min-max:0-20) olarak saptanmıştır. Eğitim yılı ortalaması uyku kalitesi iyi olan grupta  $8,38 \pm 4,07$ , uyku kalitesi kötü olan grupta  $9,1 \pm 3,9$ 'dur ve gruplar arasındaki fark anlamlı değildir ( $t= -0,872$ ,  $p=0,385$ ). Eğitim yılı ortalaması sabahçıl kronotipte  $7,65 \pm 3,79$ , ara tipte  $9,56 \pm 3,85$  ve akşamcıl kronotipte  $9,21 \pm 4,29$  saptanmış olup gruplar arasında anlamlı fark yoktur ( $F=2,565$ ,  $p=0,082$ ).

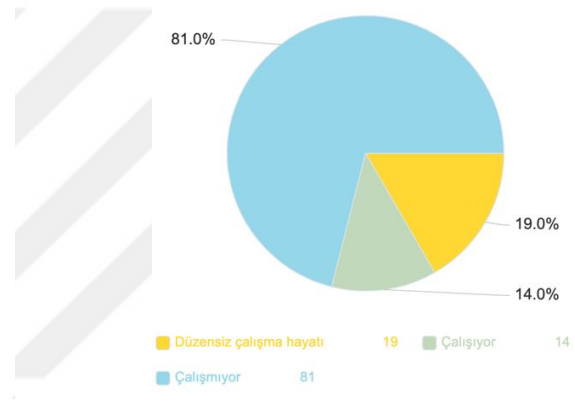
Çalışmaya katılan hastaların güncel medeni durumu dağılımları Şekil 1'de gösterilmiştir. Hastaların medeni durumları evli ve evli değil olarak gruplandırılmış ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Uyku kalitesi (iyi vs kötü) ve medeni durum (evli vs evli değil) karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır ( $\chi^2=1,316$ ,  $p=0,251$ ). Olgular kronotipe göre karşılaştırıldığında da medeni durum açısından fark

saptanmamıştır ( $\chi^2=4,758$ ,  $p=0,093$ ). Hastalar çalışma durumlar düzenli çalışma hayatı, çalışmama ve düzensiz çalışma şeklinde üçe ayrılarak değerlendirilmiştir. Tüm hastaların çalışma durumları Şekil 2’de gösterilmiştir. Hastaların çalışma durumları uyku kalitesi ( $\chi^2=0,871$ ,  $p=0,351$ ) ve kronotipe göre ( $\chi^2=3,176$ ,  $p=0,168$ ) incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların sigara kullanım durumları incelendiğinde 60 (%60)’ı sigara kullanmaktaydı. Sigara kullanım durumu uyku kalitesi ( $\chi^2=0,029$ ,  $p=0,865$ ) ve kronotipler ( $\chi^2=3,562$ ,  $p=0,168$ ) arasında incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların sosyodemografik verileri Tablo 1ve Tablo 2’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Medeni durum grafiği



Şekil 2: Çalışma durumu grafiği

**Tablo 1:** Sosyodemografik verilerin uyku kalitesine göre değerlendirilmesi

		Toplam Hasta (N=100)					
		PUKİ<5	PUKİ>5				
		(Uyku kalitesi iyi) (n=36)	(Uyku kalitesi kötü) (n=64)				
		Ortalama±S	Ortalama±S	t	df	p	
Yaş		41,55±9,70	40,04±10,03	0,730	98	0,467	
Eğitim (yıl)		8,38±4,07	9,1±3,9	-0,872	98	0,385	
		n (yüzde)	n (yüzde)	$\chi^2$	df	p	OR (%95 CI)
Medeni Durum				1,316	1	0,251	0,556 (0,202 – 1,529)
	Evli	9 (%25)	10 (%15,6)				
	Diğer	27 (%75)	54 (%84,4)				
Cinsiyet				0,068	1	0,795	1,154 (0,393 – 3,391)
	Kadın	6 (%16,7)	12 (%18,8)				
	Erkek	30 (%83,3)	52 (%81,3)				
Çalışma Durumu				0,871	1	0,351	1,690 (0,557 – 5,122)
	Çalışıyor	7 (%19,4)	8 (%12,5)				
	Çalışmıyor/Düzensiz	29 (%80,6)	56 (%87,5)				
Sigara Kullanımı				0,029	1	0,865	0,930 (0,403 – 2,144)
	Var	22 (%61,1)	38 (%59,4)				
	Yok	14 (%38,9)	26 (%40,6)				

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

SS: Standart sapma, SO: Sıra ortalaması (mean rank),  $\chi^2$ : Ki-kare, t: Student's t-test, OR: Odds ratio

CI: Confidence interval

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 2:** Sosyodemografik verilerin kronotipe göre değerlendirilmesi

	Toplam Hasta (N=100)			F	df	p
	Sabahçıl (n=35)	Ara tip (n=51)	Akşamcıl (n=14)			
Yaş	Ortalama±S 44,31±8,50	Ortalama±S 39,74±9,60	Ortalama±SS 34,35±10,93	5,992	2	<b>0,004</b> (S=I>A)
Eğitim (yıl)	7,65±3,79	9,56±3,85	9,21±4,29	2,565	2	0,082
Medeni Durum	n (yüzde)	n (yüzde)	n (yüzde)	$\chi^2$ 4,758	2	0,093
Evli	6 (%17,1)	13 (%25,5)	0 (%0)			
Diğer	29 (%82,9)	38 (%74,5)	14 (%100)			
Cinsiyet				2,502	2	0,286
Kadın	5 (%14,3)	12 (%23,5)	1 (%7,1)			
Erkek	30 (%85,7)	39 (%76,5)	13 (%92,9)			
Çalışma Durumu				3,176	2	0,204
Çalışıyor	7 (%20)	8 (%15,7)	0 (%0)			
Çalışmıyor/Düzensiz	28 (%80)	43 (%84,3)	14 (%100)			
Sigara Kullanımı				3,562	2	0,168
Var	24 (%68,6)	26 (%51)	10 (%71,4)			
Yok	11 (%31,4)	25 (%49)	4 (%28,6)			

SS: Standart sapma, SO: Sıra ortalaması (mean rank),  $\chi^2$ : Ki-kare, F: One-way ANOVA

S: Sabahçıl I:intermediate/ara tip A: Akşamcıl

Verilerin post hoc analizinde Bonferroni testi uygulanmıştır.

p&lt;0.05 istatistiksel olarak anlamlı

## 4.2. KLİNİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışma grubunun klinik özelliklerine ait istatistiksel veriler Tablo 3 ve Tablo 4'te özetlenmiştir. Çalışmadaki tüm katılımcıların hastalık süresinin yıl olarak ortalaması  $16,54 \pm 10,06$  (min-max: 1-40) olarak saptanmıştır. Uyku kalitesi iyi olan hasta grubundaki hastalık süresi  $17,08 \pm 9,5$ , uyku kalitesi kötü olan hasta grubunda hastalık süresi  $16,23 \pm 10,43$  olarak saptanmıştır ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $t=0,403$ ,  $p=0,688$ ). Kronotipler arasında hastalık süresinin yıl olarak ortalaması karşılaştırıldığında sabahçılarda  $20,74 \pm 10,37$ , ara tipte  $14,01 \pm 8,8$  ve akşamcılarda  $15,21 \pm 10,87$  şeklindedir ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $F=5,170$ ,  $p=0,007$ ). Verilerin post hoc analizinde anlamlı farklılığın sabahçıl ve ara tip kronotipler arasında olduğu belirlenmiştir ( $p=0,006$ ).

PANSS ölçeği toplam puanı ve alt ölçek puanları, uyku kalitesi ve kronotiplere göre gruplar arasında karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 3 ve Tablo 4).

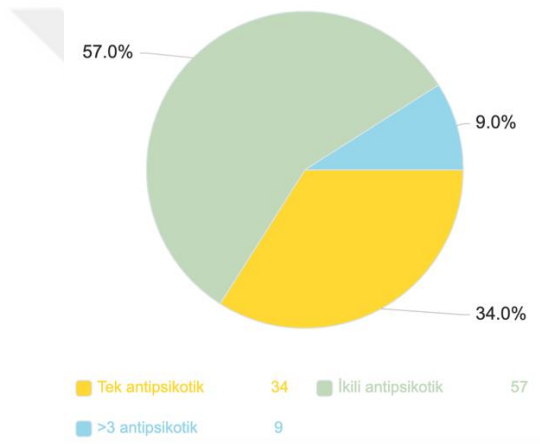
Kullanılan tedavi klorpromazin eşdeğer dozu (mg/gün) tüm hastalarda ortalama  $721,51 \pm 415,95$  (min-max: 75-2310) olarak saptanmıştır. Günlük tedavi dozu, uyku kalitesi ( $t= -0,790$ ,  $p=0,432$ ) ve kronotip ( $F=0,409$ ,  $p=0,666$ ) grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır.

Hastalık başlangıç yaşı tüm hasta grubunda ortalama  $24,06 \pm 8$  (min-max: 14-54) olarak bulunmuştur. Uyku kalitesine göre iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ( $U=1079,5$ ,  $p=0,602$ ). Hastalık başlangıç yaşı kronotipler arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $\chi^2=8,995$ ,  $p=0,011$ ). Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında sabahçıl ( $U=143,5$ ,  $p=0,024$ ) ve ara tip ( $U=168,5$ ,  $p=0,003$ ) kronotiplerin akşamcıl kronotipe göre daha geç hastalık başlangıç yaşına sahip olduğu saptanmıştır.

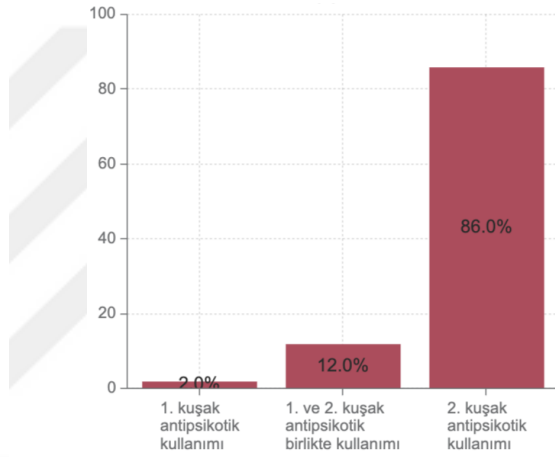
Sigara kullanımı paket x yıl olarak hesaplandığında tüm hastalarda  $28,04 \pm 19,13$  olarak saptanmıştır. Kronotip ( $\chi^2=1,686$ ,  $p=0,430$ ) ve uyku kalitesine ( $U=404,5$ ,  $p=0,835$ ) göre gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır.

Hastaların tedavi sayıları ve türleri Şekil 3 ve Şekil 4'te gösterilmiştir. Hastalar birden fazla ilaç kullanımlarının varlığına göre kronotip ( $\chi^2=1,228$ ,  $p=0,541$ ) ve uyku kalitesi ( $\chi^2=2,734$ ,  $p=0,098$ ) açısından incelendiğinde anlamlı fark bulunmamıştır. Uyku kalitesi ( $\chi^2=0,011$ ,  $p=0,916$ ) ve kronotip ( $\chi^2=1,707$ ,  $p=0,426$ ) grupları arasında uzun etkili antipsikotik kullanımı açısından fark saptanmamıştır.

Uyku kalitesine göre intihar girişiminde bulunmuş olmak arasında anlamlı bir bulgu saptanmamıştır ( $\chi^2=3,316$ ,  $p=0,069$ ). İntihar girişimi varlığı kronotipler arasında karşılaştırıldığında akşamcıl tipte daha çok intihar girişimi olduğu saptanmıştır ( $\chi^2=10,366$ ,  $p=0,006$ ).



**Şekil 3:** Kullanılan tedavi sayılarının karşılaştırılması



**Şekil 4:** Tedavi sayılarının karşılaştırılması

**Tablo 3:** Klinik özelliklerin uyku kalitesine göre değerlendirilmesi

	Toplam Hasta (N=100)		t	df	p	
	PUKİ<5 (Uyku kalitesi iyi) (n=36)	PUKİ>5 (Uyku kalitesi kötü) (n=64)				
Hastalık Süresi (yıl)	Ortalama±SS 17,08±9,5	Ortalama±SS 16,23±10,43	0,403	98	0,688	
PANSS Toplam Skoru	43,38±8,21	43,07±7,48	0,192	98	0,848	
PANSS Pozitif Alt Ölçeği Skoru	8,61±2,56	8,04±1,93	1,243	98	0,217	
PANSS Negatif Alt Ölçeği Skoru	13,66±5,23	13,89±4,69	-0,220	98	0,827	
PANSS Genel Psikopatoloji Alt Ölçeği Skoru	20,94±3,52	21,20±3,63	-0,348	74,423	0,729	
Klorpromazin Eşdeğer Dozu (mg/gün)	677,63±365,57	746,18±442,62	-0,790	98	0,432	
	Ortanca (SO)	Ortanca (SO)	U	Z	p	
Hastalık Başlangıç Yaşı	22 (52,51)	21 (49,37)	1079,500	-0,522	0,602	
Sigara Kullanımı (paket x yıl)	22,5 (31,11)	20 (30,14)	404,500	-0,208	0,835	
	n (yüzde)	n (yüzde)	$\chi^2$	df	p	OR (%95 CI)
Polifarmasi			2,734	1	0,098	2,044 (0,870 – 4,802)
Var	20 (%55,6)	46 (%71,9)				
Yok	16 (%44,4)	18 (%28,1)				
Uzun etkili antipsikotik kullanımı			0,011	1	0,916	1,048 (0,442 – 2,485)
Var	12 (%33,3)	22 (%34,4)				
Yok	24 (%66,7)	42 (%65,6)				
İntihar Girişimi			3,316	1	0,069	2,894 (0,891 – 9,400)
Var	4 (%11,1)	17 (%26,6)				
Yok	32 (%88,9)	47 (%73,4)				

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

SS: Standart sapma, SO: Sıra ortalaması (mean rank), U: Mann-Whitney U,  $\chi^2$ : Ki-kare,

t: Student's t-test, OR: Odds ratio CI: Confidence interval

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 4:** Klinik özelliklerin kronotipe göre değerlendirilmesi

	Toplam Hasta (N=100)			F	df	p
	Sabahçıl (n=35)	Ara tip (n=51)	Akşamcıl (n=14)			
Hastalık Süresi (yıl)	<b>20,74±10,37</b>	<b>14,01±8,8</b>	15,21±10,87	5,170	2	<b>0,007</b> (A=I<S)
PANSS Toplam Puanı	44,28±7,07	42,03±7,80	44,64±8,81	1,171	2	0,314
PANSS Pozitif Alt Ölçeği Puanı	8,51±2,06	8,00±2,34	8,5±1,91	0,677	2	0,511
PANSS Negatif Alt Ölçeği Puanı	14,11±4,31	13,37±4,72	14,64±6,65	0,423	2	0,624
PANSS Genel Psikopatoloji Alt Ölçeği Puanı	21,48±3,59	20,70±3,75	21,64±2,87	0,669	2	0,515
Klorpromazin Eşdeğer Dozu (mg/gün)	713,28±295,79	750,21±490,47	637,5±390,49	0,409	2	0,666
	<b>Ortanca (SO)</b>	<b>Ortanca (SO)</b>	<b>Ortanca (SO)</b>	$\chi^2$	df	p
Hastalık Başlangıç Yaşı	22 (50,81)	23 (55,97)	16,5 (29,79)	8,995	2	<b>0,011</b> (I>A, S>A)
Sigara Kullanımı (paket x yıl)	30 (34)	20 (27,73)	20 (29,3)	1,686	2	0,430
	<b>n (yüzde)</b>	<b>n (yüzde)</b>	<b>n (yüzde)</b>	$\chi^2$	df	p
Polifarmasi				1,228	2	0,541
	Var	23 (%65,7)	32 (%62,7)			
	Yok	12 (%34,3)	19 (%37,3)			
Uzun etkili antipsikotik kullanımı				1,707	2	0,426
	Var	9 (%25,7)	20 (%39,2)			
	Yok	26 (%74,3)	31 (%60,8)			
İntihar Girişimi				10,366	2	<b>0,006</b>
	Var	3 (%8,6)	11 (%21,6)			
	Yok	32 (%91,4)	40 (%78,4)			

SS: Standart sapma, SO: Sıra ortalaması (mean rank),  $\chi^2$ : Ki-kare, F: One-way ANOVA

S: Sabahçıl I:intermediate/ara tip A: Akşamcıl

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

Verilerin post hoc analizinde Bonferroni testi uygulanmıştır.

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

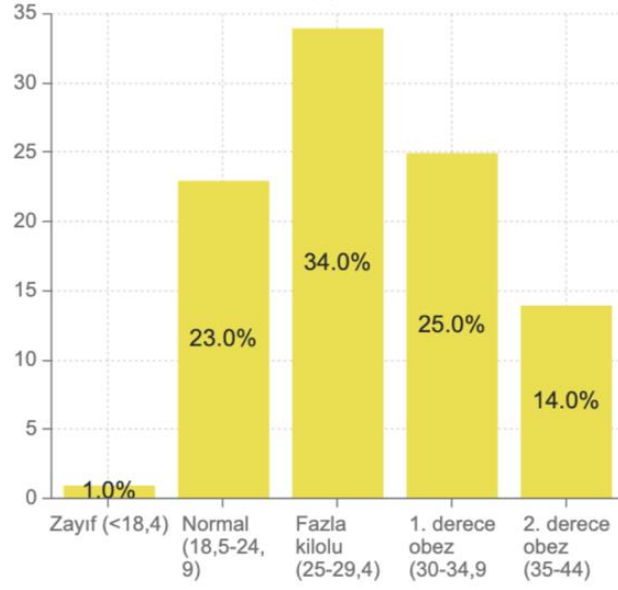
### 4.3. METABOLİK VE BİYOKİMYASAL VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya katılan hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması  $28,87 \pm 5,31$  olarak saptanmış ve dağılımları Şekil 5'te gösterilmiştir. VKİ, uyku kalitesi ( $t = -0,443$ ,  $p=0,659$ ) ve kronotip ( $F=0,555$ ,  $p=0,576$ ) grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Bel çevresi değerleri gruplar arasında karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır ( $t = -0,160$ ,  $p=0,873$ ), ( $F=1,346$ ,  $p=0,265$ ).

Total kolesterol uyku kalitesi kötü olan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $t = -2,982$ ,  $p=0,004$ ). Farklı kronotipler arasında total kolesterol açısından fark bulunmamıştır ( $F=0,146$ ,  $p=0,864$ ). LDL seviyesi uyku kalitesi kötü olan grupta anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $t = -2,072$ ,  $p=0,041$ ). LDL seviyeleri kronotipler arasında karşılaştırılmış, anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $F=0,097$ ,  $p=0,908$ ). HDL, trigliserid ve açlık kan şekeri düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İstatistiksel veriler Tablo 5 ve Tablo 6'da sunulmuştur.

Çalışmaya katılan hastaların kardiyak indeksleri kronotipler ve uyku kalitesine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 5 ve Tablo 6).

Çalışmaya katılan hastaların kan basıncına göre uyku kalitesi değerlendirildiğinde, kan basıncı 130/85 mmHg'den yüksek olan hastaların %82,6'sının uyku kalitesinin de kötü olduğu saptanmış, kan basıncı ve uyku kalitesi arasındaki bu ilişki anlamlı bulunmuştur ( $\chi^2=4,489$ ,  $p=0,034$ ). Kronotip açısından karşılaştırıldığında kan basıncı 130/85 mmHg'den yüksek olan hastaların %30,4'ünün akşamcıl, %52,2'sinin ara tip ve %17,4'ünün sabahçıl kronotipte olduğu, akşamcıl hastaların kan basıncının sabahçılardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $\chi^2=8,417$ ,  $p=0,015$ ).



Şekil 5: VKİ dağılımları

Tablo 5: Metabolik ve biyokimyasal verilerin uyku kalitesine göre değerlendirilmesi

Toplam Hasta (N=100)						
	PUKİ<5 (Uyku kalitesi iyi) (n=36)		PUKİ>5 (Uyku kalitesi kötü) (n=64)			
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	t	df	p	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,56±5,85	29,05±5,01	-0,443	98	0,659	
Bel Çevresi (cm)	106,86±12,91	107,28±12,45	-0,160	98	0,873	
Total Kolesterol (mg/dl)	190,3±38,89	216,98±45,04	-2,982	98	<b>0,004</b>	
LDL (mg/dl)	114,32±33,66	130,34±42,57	-2,072	87,115	<b>0,041</b>	
Plazma Aterojenite İndeksi	0,56±0,29	0,56±0,35	0,026	98	0,979	
Aterojenik Katsayı	3,73±1,17	4,07±1,57	-1,123	98	0,264	
Castelli-I	4,73±1,17	5,07±1,57	-1,123	98	0,264	
Castelli-II	2,84±0,94	3,01±1,09	-0,790	98	0,432	
	Ortanca (SO)	Ortanca (SO)	U	Z	p	
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	95 (45,68)	99 (53,21)	978,500	-1,246	0,213	
HDL (mg/dl)	40 (43,6)	43,5 (54,38)	903,500	-1,787	0,074	
Trigliserid (mg/dl)	151 (49,28)	158 (51,19)	1108,000	-0,316	0,752	
Yatkınlık İndeksi	1,78 (57,56)	1,61 (46,53)	898,000	-1,824	0,068	
	n (yüzde)	n (yüzde)	$\chi^2$	df	p	OR (%95 CI)
Kan basıncı			4,489	1	<b>0,034</b>	<b>3,378 (1,049 – 10,879)</b>
<130/85 mmHg	32 (%88,9)	45 (%70,3)				
>130/85 mmHg	4 (%11,1)	19 (%29,7)				

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

SS: Standart sapma, SO: Sıra ortalaması (mean rank), U: Mann-Whitney U,  $\chi^2$ : Ki-kare,

t: Student's t-test, OR: Odds ratio CI: Confidence interval

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 6:** Metabolik ve biyokimyasal verilerin kronotipe göre değerlendirilmesi

<b>Toplam Hasta (N=100)</b>						
	<b>Sabahçıl</b>	<b>Ara tip</b>	<b>Akşamcıl</b>			
	(n=35)	(n=51)	(N=14)			
	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Ortalama±SS</b>	<b>F</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,43±5,76	28,83±5,08	27,65±5,11	0,555	2	0,576
Bel çevresi (cm)	109,22±12,7	106,88±12,32	102,78±12,74	1,346	2	0,265
Total Kolesterol	208,34±45,52	208,37±47,63	201,35±31,23	0,146	2	0,864
LDL	122,52±37,96	126,30±45,34	123,41±24,21	0,097	2	0,908
Plazma Aterojenite İndeksi	0,58±0,36	0,54±0,32	0,57±0,29	0,179	2	0,836
Aterojenik Katsayı	3,93±1,5	3,97±1,52	3,91±1,0	0,009	2	0,991
Castelli-I	4,93±1,5	4,97±1,52	4,91±1,0	0,009	2	0,991
Castelli-II	2,89±1,05	2,97±1,13	3,00±0,64	0,087	2	0,917
	<b>Ortanca (SO)</b>	<b>Ortanca (SO)</b>	<b>Ortanca (SO)</b>	<b>χ<sup>2</sup></b>	<b>df</b>	<b>p</b>
Açlık Kan Şekeri	98 (52,97)	97 (51,51)	99 (40,64)	1,933	2	0,380
HDL	40 (49,93)	43 (51,38)	43 (48,71)	0,114	2	0,945
Trigliserid	170 (53,56)	143 (48,11)	158 (51,57)	0,755	2	0,686
Yatkınlık İndeksi	1,68 (50,83)	1,66 (49,51)	1,73 (53,29)	0,193	2	0,908
	<b>n (yüzde)</b>	<b>n (yüzde)</b>	<b>n (yüzde)</b>	<b>χ<sup>2</sup></b>	<b>df</b>	<b>p</b>
Kan basıncı				8,417	2	<b>0,015</b>
<130/85 mmHg	31 (%88,6)	39 (%76,5)	7 (%50)			
>130/85 mmHg	4 (%11,4)	12 (%23,5)	7 (%50)			

SS: Standart sapma, SO: Sıra ortalaması (mean rank), χ<sup>2</sup>: Ki-kare, F: One-way ANOVA S: Sabahçıl I:intermediate/ara tip A: Akşamcıl

Verilerin post hoc analizinde Bonferroni testi uygulanmıştır.

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

#### 4.4. UYKU KALİTESİ ÖLÇEK ALT PUANLARI İLE KLİNİK, METABOLİK VE BİYOKİMYASAL VERİLERİN İLİŞKİSİ

Tüm hastalarda yapılan PUKİ alt ölçeklerinin klinik ve metabolik veriler ile ilişkisi değerlendirildiğinde öznel uyku kalitesi ile hastalık süresi (yıl) arasında zayıf düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ( $Rho= -0,246$ ,  $p=0,014$ ). Uyku latansı ile bel çevresi, VKİ, hastalık süresi, sigara kullanımı ve günlük tedavi dozu arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Uyku süresi ile kullanılan tedavi klorpromazin eşdeğer dozu arasında zayıf düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ( $Rho= -0,201$ ,  $p=0,045$ ). Alışılmış uyku etkinliği ile klinik ve metabolik ölçümler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Uyku bozukluğu ile sigara kullanımı arasında zayıf-orta derecede anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ( $Rho= -0,257$ ,  $p=0,048$ ). Uyku ilacı kullanımı ile kullanılan tedavi klorpromazin eşdeğer dozu arasında zayıf-orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ( $Rho= -0,255$ ,  $p=0,01$ ). Metabolik ve klinik verilerin uyku kalitesi ölçeği ile ilişkisine ait bulgular Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7:** Uyku kalitesi ile metabolik ölçümlerin ve klinik özelliklerin ilişkisinin incelenmesi

<i>Spearman's Rho</i>	Bel çevresi (cm)	VKİ	Hastalık Süresi (yıl)	Sigara kullanımı (paketXyıl)	Kullanılan Tedavi Klorpromazin Eşdeğeri (mg/gün)
<i>Öznel Uyku Kalitesi</i>	0,006	-0,014	- 0,246*	- 0,143	- 0,006
<i>Uyku Latansı</i>	- 0,081	- 0,126	- 0,111	- 0,091	- 0,075
<i>Uyku Süresi</i>	0,043	0,026	0,016	- 0,086	- 0,201*
<i>Alışılmış Uyku Etkinliği</i>	0,013	-0,018	- 0,001	- 0,046	0,011
<i>Uyku Bozukluğu</i>	0,123	-0,025	-0,113	-0,257*	0,096
<i>Uyku İlacı Kullanımı</i>	0,066	0,133	0,113	-0,108	0,255*
<i>Gündüz İşlev Bozukluğu</i>	-0,132	-0,142	-0,113	-0,096	-0,049
<i>PUKİ Toplam Puanı</i>	0,003	-0,021	-0,083	-0,117	0,089

Rho: Spearman korelasyon testi katsayısı (coefficient)

\* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı (two-tailed).

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

Kardiyak indeksler ve total kolesterol düzeyleri ile uyku kalitesi ölçek alt puanlarının ilişkisi Tablo 8’de özetlenmiştir. Uyku ilacı kullanımı ile total kolesterol arasında zayıf-orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ( $Rho= 0,267$ ,  $p=0,007$ ). Gündüz işlev bozukluğu ile yatkinlik indeksi arasında zayıf-orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ( $Rho= -0,260$ ,  $p=0,009$ ). PAI, AC, Castelli-I ve Castelli-II indeksleri ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

**Tablo 8:** Uyku kalitesi ile kardiyak indekslerin ilişkisinin incelenmesi

<i>Spearman’s Rho</i>	PAI	AC	Castelli-I	Castelli-II	Yatkinlik indeksi	Total Kolesterol
<i>Öznel Uyku Kalitesi</i>	0,009	-0,003	- 0,003	- 0,013	- 0,68	0,005
<i>Uyku Latansı</i>	- 0,47	- 0,32	- 0,32	- 0,28	- 0,11	-0,113
<i>Uyku Süresi</i>	- 0, 104	- 0,106	- 0,106	- 0,95	- 0,127	0,032
<i>Alışılmış Uyku Etkinliği</i>	- 0,92	- 0,49	- 0,49	- 0,39	- 0,176	0,091
<i>Uyku Bozukluğu</i>	-0,001	0,007	0,007	-0,013	-0,073	0,064
<i>Uyku İlacı Kullanımı</i>	- 0,024	0,130	0,130	0,126	-0,67	0,267**
<i>Gündüz İşlev Bozukluğu</i>	-0,088	-0,107	-0,107	-0,042	-0,260*	0,021
<i>PUKİ Toplam Puanı</i>	-0,083	0,024	0,024	0,037	-0,161	0,149

Rho: Spearman korelasyon testi katsayısı (coefficient)

\* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı (two-tailed).

\*\* Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı (two-tailed)

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

#### 4.5. KRONOTİPLER ARASINDA UYKU KALİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya katılan hastaların kronotiplerine göre uyku kalitelerinin karşılaştırılması Tablo 9’da gösterilmiştir. Öznel uyku kalitesi kronotipler arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır (F=4,861, p=0,010). Yapılan post hoc analizde bu farklılığın sabahçıl ve akşamcıl kronotip arasında olduğu, öznel uyku kalitesinin akşamcıl grupta daha bozuk olduğu saptanmıştır (p=0,008). Uyku latansı, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, gündüz işlev bozukluğu ve uyku süresi açısından karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı fark belirlenmemiştir. Uyku ilacı kullanımı her üç kronotipteki hastalar karşılaştırıldıklarında anlamlı fark saptanmıştır (F=3,262, p=0,043). Verilerin post hoc analizinde bu farklılığın sabahçıl ve akşamcıl kronotipler arasında olduğu, akşamcıl kronotipteki hastaların daha fazla uyku ilacı kullanımı olduğu belirlenmiştir (p=0,046). PUKİ toplam puanı her üç grup arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmış (F=4,249, p=0,017), post hoc analizde bu farklılığın sabahçıl ve akşamcıl gruplar arasında olduğu belirlenmiştir (p=0,014).

**Tablo 9:** Kronotipler arasında uyku kalitesinin değerlendirilmesi

	Toplam Hasta (N=100)			F	df	p
	Sabahçıl (n=35)	Ara tip (n=51)	Akşamcıl (N=14)			
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS			
Öznel Uyku Kalitesi	0,71±0,62	1±0,82	1,42±0,64	4,861	2	<b>0,010 (A&gt;S)</b>
Uyku Latansı	1,2±0,99	1,45±0,96	1,92±1,07	2,729	2	0,07
Alışılmış Uyku Etkinliği	0,14±0,49	0,25±0,65	0,42±0,64	1,150	2	0,321
Uyku Süresi	0,8±0,28	0,13±0,52	0,14±0,53	0,151	2	0,860
Uyku İlacı Kullanımı	1,4±1,49	1,52±1,41	2,5±1,09	3,262	2	<b>0,043(A&gt;S)</b>
Uyku Bozukluğu	0,94±0,63	1,09±0,6	0,78±0,57	1,646	2	0,198
Gündüz İşlev Bozukluğu	0,51±0,65	0,58±0,89	0,71±0,61	0,329	2	0,720
PUKİ Toplam Puanı	5±2,95	6,07±3,37	7,85±2,56	4,249	2	<b>0,017(A&gt;S)</b>

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

SS: Standart sapma, F: One-way ANOVA

S: Sabahçıl A: Akşamcıl

Verilerin post hoc analizinde Bonferroni testi uygulanmıştır.

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

#### 4.6. UYKU KALİTESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Şizofreni hastalarında uyku kalitesini öngören risk faktörleri binominal lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Yaş, cinsiyet, VKİ, bel çevresi, kullanılan tedavi klorpromazin eşdeğer dozu, kan basıncı (</>130/85 mmHg) ve total kolesterol seviyeleri dahil edilerek oluşturulan modelde kan basıncındaki yüksekliğin uyku kalitesinin bozuk olma riskini 4,65 kat arttırdığı (p=0,023), total kolesterol seviyesindeki 1 birimlik artışın ise uyku kalitesinin bozuk olma riskini %10 oranında arttırdığı (p=0,004) saptanmıştır (Tablo 10).

Kardiyak indekslerin uyku kalitesine etkisi binominal lojistik regresyon analizi ile araştırılmıştır. Yaş, cinsiyet ve kardiyak indekslerin dahil edildiği modelde aterojenik katsayıdaki bir birimlik artışın uyku kalitesinin bozuk olma ihtimalini 10,01 kat arttırdığı saptanmıştır (p=0,034). Ayrıca bu modelde düşük değerleri pankreatik  $\beta$  hücre işlevselliğinde azalmayı ifade eden yatkınlık indeksindeki artışın uyku kalitesindeki bozulma riskini azalttığı saptanmıştır (p=0,023) (Tablo 11).

Çalışmaya katılan hastaların kronotiplerinin uyku kalitesine etkisi değerlendirildiğinde, yaş ve cinsiyet dahil edilerek oluşturulan regresyon modelinde sabahçıl kronotip ile karşılaştırıldığında uyku kalitesinin bozuk olma riskini akşamcıl kronotipte olmanın 18,79 kat arttırdığı (p=0,01) ara tip kronotipe sahip olmanın ise 2,76 kat arttırdığı (p=0,03) saptanmıştır (Tablo 12).

**Tablo 10:** Klinik, metabolik ve biyokimyasal risk faktörlerinin uyku kalitesine etkisinin Binominal Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi

	<i>Değişkenler</i>	<b>B</b>	<b>S.E</b>	<b>Wald</b>	<b>Sig</b>	<b>Exp (B) (%95 CI)</b>
<i>Model 1<sup>a</sup></i>	(Constant)	0,456	2,360	0,37	0,847	1,577
	Yaş	-0,028	0,023	1,404	0,236	0,973 (0,929 – 1,018)
	Cinsiyet	-0,282	0,623	0,205	0,650	0,754 (0,222 – 2,557)
	VKİ	0,009	0,08	0,012	0,914	1,009 (0,862 – 1,181)
	Bel çevresi	-0,24	0,034	0,522	0,470	0,976 (0,913 – 1,043)
	Kullanılan tedavi klorpromazin eşdeğeri	0,001	0,001	0,891	0,345	1,001 (0,999 – 1,002)
	Kan basıncı (>130/85 mmHg)	1,536	0,673	5,201	<b>0,023</b>	<b>4,645</b> (1,241 – 17,382)
	Total kolesterol	0,019	0,006	8,441	<b>0,004</b>	<b>1,019</b> (1,006 – 1,032)

**Tablo 11:** Kardiyak indekslerin uyku kalitesine etkisinin Binominal Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi

<i>Değişkenler</i>		<b>B</b>	<b>S.E</b>	<b>Wald</b>	<b>Sig</b>	<b>Exp (B) (%95 CI)</b>
<i>Model 1<sup>a</sup></i>	(Constant)	2,841	1,459	3,794	0,051	17,136
	Yaş	-0,034	0,024	2,115	0,146	0,966 (0,923 – 1,012)
	Cinsiyet	-0,061	0,641	0,009	0,924	0,941 (0,268 – 3,307)
	Plazma aterosjenite indeksi	-4,097	2,445	2,808	0,94	0,017 (0,00 – 2,005)
	Aterosjenik katsayı	2,304	1,086	4,502	<b>0,034</b>	<b>10,012 (1,192 – 84,087)</b>
	Castelli-II	-1,581	0,997	2,516	0,113	0,206 (0,029 – 1,452)
	Yatkınlık indeksi	-1,709	0,752	5,161	<b>0,023</b>	<b>0,181 (0,041 – 0,791)</b>

**Tablo 12:** Kronotipin uyku kalitesine etkisinin Binominal Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi

<i>Değişkenler</i>		<b>B</b>	<b>S.E</b>	<b>Wald</b>	<b>Sig</b>	<b>Exp (B) (%95 CI)</b>
<i>Model 1<sup>a</sup></i>	(Constant)	-0,228	1,575	0,021	0,885	0,796
	Yaş	0,011	0,025	0,184	0,668	1,011 (0,963 – 1,061)
	Cinsiyet	-0,157	0,596	0,070	0,792	0,854 (0,266 – 2,746)
	VKİ	0,032	0,042	0,587	0,444	1,033 (0,951 – 1,123)
	Akşamcıl kronotip (sabahçıla göre)	2,934	1,137	6,659	<b>0,010</b>	<b>18,799 (2,025 – 174,547)</b>
	Ara kronotip (sabahçıla göre)	1,017	0,475	4,593	<b>0,032</b>	<b>2,765 (1,091 – 7,011)</b>

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmamızda uyku kalitesi PUKİ'ye göre değerlendirildiğinde hastaların %36'sının uyku kalitesi iyi, %64'ünün uyku kalitesi kötü olarak saptanmıştır. Campos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise uyku kalitesi PUKİ ile değerlendirildiğinde %51,3 oranında kötü olarak belirlenmiştir (103). Uyku bozukluklarının şizofreni tanılı hastalarda %30-80 oranında görüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (104).

Hastaların %35'inin sabahçıl, %51'inin ara tip ve %14'ünün akşamcıl kronotipte olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hastaların toplam MEQ puanı ortalama  $53,96 \pm 11,14$  olarak saptanmıştır. Sağlıklı erişkin popülasyonunda kronotip oranının %60 ara tip ve kalan %40'nın ise akşamcıl ve sabahçıl olduğu gösterilmiştir (105). Bununla birlikte yine sağlıklı erişkin popülasyonda yapılan toplum temelli bir çalışmada sabahçıl kronotip %47, akşamcıl kronotip %11 ve ara tip %42 oranında saptanmıştır (106). Daha küçük örneklemlerle yaş aralığı 18-29 arasında değişen genç erişkin popülasyonda yapılan çalışmada ise %9 sabahçıl tip, %26 akşamcıl kronotip ve %65 ara tipte olduğu saptanmıştır (107). Kronotiplerin dağılımı çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bunun nedeni seçilen örneklemin yaş aralığının ve cinsiyet dağılımının farklılık göstermesinden olarak değerlendirilmiştir. Psikiyatrik hastalıklarda kronotipi araştıran bir çalışmada sabahçıl olmanın psikotik bozukluklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (87). Çalışmamızda saptadığımız sonuçlara benzer şekilde Fares ve arkadaşlarının 2015'te yaptıkları çalışmada psikiyatrik hastalıklar MEQ puanına göre değerlendirildiğinde psikotik bozuklukların MEQ puanı 48,05 olarak saptanmış ve diğer hastalıklara göre bu grubun "daha sabahçıl" olduğu saptanmıştır (88). Bununla birlikte literatürde kronotip ve psikotik bozukluklar arasında ilişki saptamamış olan çalışmalar ya da akşamcıl kronotipte olduğunu saptamış olan çalışmalar da mevcuttur (89,90,108).

Çalışmamızda uyku kalitesi kötü olan hastaların yaş ortalaması, iyi uyku kalitesine sahip hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim sonuçlarımızla benzer şekilde şizofreni hastalarında uyku kalitesini değerlendiren daha önce yapılmış iki çalışmada da uyku kalitesi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş açısından farklılık saptanmamıştır (109,110). Ancak ileri yaşın bozulmuş uyku kalitesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (111). Bu sonucun çalışmamıza dahil edilen hastaların daha genç yaş ortalamasına (40,59±9,89) sahip olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Yaşın artmasıyla birlikte, özellikle yirmi yaşından sonra, kişilerde daha erken uyuma ve daha erken kalkma davranışının görüldüğü, yaş artışıyla kişilerin daha sabahçıl olduğu bilinmektedir (105). Bipolar bozukluk tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada da akşamcıl kronotiplerin daha düşük yaş ortalamasına sahip olduğu gösterilmiştir (112). Bu verilerle benzer şekilde çalışmamızda sabahçıl kronotipe sahip kişilerin yaş ortalaması akşamcıl kronotiplerden anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılı toplam 24 hasta ile yapılmış bir çalışmada MEQ puanı ile yaş ortalaması arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı bulgu saptanmadığı görülmüştür (108).

Uyku kalitesi cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Bir çalışmada şizofreni tanılı hastaların uyku kalitesi cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında kadınların daha kötü uyku kalitesine sahip olduğu belirtilmiştir (103). Bununla birlikte daha geniş örnekleme sahip diğer iki çalışmada uyku kalitesi açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (109,110). Bu açıdan verimiz literatür ile uyumludur. Çalışmamızda kronotip açısından da cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yapılan çalışmalarda erkek cinsiyetin daha akşamcıl, kadınların daha sabahçıl kronotipte olduklarına yönelik bulgular vardır (105). Ancak cinsiyetler arasında fark saptamayan ya da kadınlarda akşamcıl kronotipi daha yüksek saptayan çalışmalar da mevcuttur (106,113) Çalışmamızda kronotip açısından cinsiyetler arasında fark bulunmamasının nedeni kadın cinsiyette hasta sayısının göreceli olarak daha az olması olabilir.

Uyku kalitesine göre gruplar arasında eğitim yılı ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. PUKİ puanlarının eğitim yılı

ortalaması ile ters orantılı olduğu yani uyku kalitesinin iyileşmesi ile eğitim yılının da arttığı bilgisi literatürde mevcuttur (103). Ayrıca başka bir çalışmada PUKİ'ye göre değerlendirildiklerinde uyku kalitesi kötü olan grubun anlamlı düzeyde daha düşük eğitim yılı ortalamasına sahip olduğu gösterilmiştir (110). Ancak başka bir çalışmada bizim verilerimizle uyumlu şekilde eğitim durumu ile uyku kalitesi arasında ilişki saptanmamıştır (109).

Farklı kronotipler arasında eğitim yılı ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir. Bu veri ile paralel şekilde şizofreni tanılı hastaların MEQ puanı ile eğitim yılı arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (108).

Hastalar uyku kalitesine göre medeni durum açısından karşılaştırıldığında literatürle paralel şekilde anlamlı bulgu saptanmamıştır (110). Farklı kronotipler arasında da medeni durum açısından fark bulunmamıştır ancak psikiyatrik tanısı olmayan grupta kronotipler medeni durum açısından karşılaştırıldığında sabahçıl kronotipin akşamcılara göre anlamlı olarak daha sıklıkla evli olduğu, akşamcıl grubun ise daha sıklıkla boşanmış ya da yalnız yaşıyor olduğu belirtilmiştir (106,114). Hastalarımızın çoğunluğunun (%70) evli olmamasının bu sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmüştür.

Hastaların çalışma durumları uyku kalitesi ve kronotipe göre incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim sonuçlarımızla benzer şekilde uyku kalitesine göre karşılaştırıldığında çalışma durumları arasında fark belirtilmemiştir (109). Şizofreni tanılı hastalarda kronotipler arasında çalışma durumunu karşılaştıran çalışmaya rastlanmamakla birlikte yapılan toplum temelli bir çalışmada sabahçıl ve akşamcıl kronotipler arasında çalışma durumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (114).

Çalışmamızda daha önce saptanmış olan verilerle uyumlu olarak hastaların %60'ının sigara kullandığı saptanmıştır (115). Chung ve arkadaşlarının çalışmasında çalışma grubunun %21'nin sigara kullanımının olduğu bir çalışma grubunda sigara kullanımı düşük uyku kalitesi ile ilişkili bulunmuştur (104). Ma X-R ve arkadaşlarının yaptığı, %25 sigara kullanım oranı olan hasta grubundaki çalışmada ise bizim sonuçlarımızla benzer şekilde sigara kullanım durumu ve uyku kalitesi

arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (110). Bu veri çalışmamızdaki hasta grubunun sigara kullanım oranının yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir. Şizofreni tanılı hastalarda kronotip ve sigara kullanımı ile ilgili bir veriye rastlanmamıştır ancak psikiyatrik tanısı olmayan grupta yapılan bir çalışmada kronotipler arasında sigara kullanım durumu açısından farklılık olmadığına yönelik veri mevcuttur (114). Bununla birlikte güncel sigara kullanımının akşamcıl kronotiple ilişkili olduğunu belirten bir toplum temelli çalışma mevcuttur (116). Sigara kullanımı paket x yıl olarak uyku kalitesine göre ve kronotipler arasında değerlendirildiğinde de anlamlı bulgu saptanmamıştır.

## 5.2. KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmamızda daha önce gösterilmiş sonuçlarla uyumlu olarak, uyku kalitesine göre hastalık süresi incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (109). Kronotipler arasında hastalık süresi karşılaştırıldığında ise sabahçılarda akşamcılara göre daha uzun hastalık süresi olduğu saptanmıştır. Bu veri ile ilgili mevcut literatürde veriye rastlanmamasıyla birlikte sabahçıl kronotipte hasta yaşının da anlamlı olarak daha yüksek saptanması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Afonso ve arkadaşlarının çalışmasında uyku kalitesine göre ayrılan iki grup arasında hastalık başlangıç yaşı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (109). 2016 yılında Çin’de ilk atak psikoz tanılı hastalar uyku kalitesini ölçen PUKİ’ye göre iki gruba ayrıldığında, hastalık başlangıç yaşları açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (110). Çalışmamızda da uyku kalitesine göre hastalık başlangıç yaşları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır. Kronotipler arasında karşılaştırıldığında ise sabahçıl ve ara tip kronotipin akşamcıl kronotipe göre daha geç hastalık başlangıç yaşına sahip olduğu saptanmıştır. Literatürde daha önce araştırılmamış olan bu veri akşamcıl kronotipte olan şizofreni tanılı hastalarda, erken başlangıç yaşı nedeniyle daha kötü hastalık seyri ve tedaviye yanıtızlık görülebileceği ile ilişkilendirilmiştir.

Afonso ve arkadaşlarının çalışmasında (2013) PUKİ puanları ile PANSS pozitif alt ölçeğinin puanları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (117). Hofstetter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PANSS puanları ile MEQ ve PUKİ puanlarının korelasyonuna bakılmış ve PANSS eksitasyon alt ölçek puanı yüksek olanların daha akşamcıl oldukları belirlenmiştir (108). Ancak bu çalışmada bizim sonuçlarımızla benzer şekilde PANSS pozitif, negatif alt ölçek puanları ve PUKİ puanları ile MEQ puanları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda PANSS puanının >58 olması bir dışlama kriteri olarak alınmıştır. Sonuçlarımız daha düşük hastalık şiddeti olan hastaların dahil edilmesi ile ilişkili olabilir.

Kullanılan tedavi klorpromazin eşdeğer dozu, uyku kalitesi ve kronotiplere göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Artmış antipsikotik dozlarının uyku kalitesini kısmen iyileştirdiğini ancak tamamen düzeltemediğine bu nedenle uyku kalitesini arttırmaya yönelik kullanımlarının uygun olmadığına yönelik veri mevcuttur (118). Chung ve arkadaşlarının çalışmasında günlük tedavi dozu daha düşük olan hastalarda uyku kalitesinin daha kötü olduğu saptanmıştır (104). Ancak bu çalışmada tüm hastaların günlük klorpromazin eşdeğer dozu ( $405,14 \pm 278,26$ ) bizim çalışmamızın ( $721,51 \pm 415,95$ ) yaklaşık yarısı kadardır ve polifarmasi oranları (%24,24) bizim çalışmamıza göre (%66) oldukça düşüktür. Çalışmamızla ilgili bu sonucun ülkemizde genel olarak klinik iyileşme halindeki şizofreni hastalarının yüksek ilaç dozlarındaki tedavilerinin devam ettirilme eğilimi ile ilgili olabileceği ve her iki grubunda tedavi dozlarının oldukça yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Kronotipler ve günlük tedavi dozu farklarını inceleyen bir çalışmaya rastlanmamış olmakla birlikte bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak PUKİ ve MEQ toplam puanları ile korelasyonun saptanmadığına yönelik bulgular mevcuttur (108).

Uyku kalitesi birden fazla ilaç kullanımı ve uzun etkili antipsikotik kullanımının varlığına göre incelendiğinde literatür ile uyumlu olarak anlamlı bulgu saptanmamıştır (104). Kronotipler arasında incelendiğinde ise gruplar arasında birden fazla ilaç kullanımı ve uzun etkili antipsikotik kullanımı açısından fark saptanmamıştır, literatürde bu sonuç ile ilgili bir veriye rastlanmamıştır.

Rumble ve arkadaşlarının derlemesinde (2018) akşamcıl kronotipte olan kişilerde daha çok intihar davranışı görüldüğü belirtilmiştir (119). Bu veri ile paralel olarak çalışmamızda da akşamcıl kronotipte daha çok intihar girişiminin olduğu saptanmıştır. İntihar girişiminin akşamcılarda daha fazla olması, bu kişilerin depresyon görülme sıklığının ve dürtüsel davranışların daha fazla olması ile ilişkilendirilmektedir (119,120).

### **5.3. METABOLİK VE BİYOKİMYASAL VERİLER**

Finlandiya’da yapılan bir toplum temelli çalışmada kişiler kronotiplerine göre değerlendirildiklerinde kronotipler arasında VKİ ve bel çevresi ölçümleri karşılaştırılmış ve anlamlı bulgu saptanmamıştır (66). Bu çalışmada kronotipler arasında DM riski açısından anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte akşamcıl kronotipte kardiyak yetmezlik riskinin 1,99 kat artmış olduğu saptanmıştır. Şizofreni hastalarında kronotiplere göre bel çevresi ve VKİ ortalamalarını karşılaştıran çalışmaya rastlanmamış olmakla birlikte çalışmamızın verileri literatür ile uyumludur. Çalışmamızda VKİ ve bel çevresi uyku kalitesine göre değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamıştır. Şizofreni hastalarında uyku kalitesine göre bel çevresi ölçümlerini karşılaştıran çalışmaya rastlanmamakla birlikte VKİ’nin uyku bozukluğu ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (104). Literatürde psikiyatrik tanısı bulunmayan hastalarda VKİ ve bel çevresi ölçümleri ile uyku kalitesine yönelik farklı ve çelişkili sonuçlara ulaşan çalışmalar mevcuttur (121,122)

Çalışmamızda uyku kalitesi kötü olan grupta total kolesterol ve LDL seviyelerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. PUKİ puanlarına göre total kolesterol ve LDL seviyelerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamış olmakla birlikte Van den Berg ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında toplam uyku süresi uzun olan kişilerde daha yüksek total kolesterol seviyesi olduğu saptanmıştır (123). Uyku süresinin uzun ya da kısa olmasının her ikisinin de metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riskinde artışa yol açtığı saptanmıştır (124,125). Ayrıca PUKİ puanlarının metabolik sendromlu kişilerde daha yüksek saptandığı belirtilmiştir (121). Uyku kalitesi ve kardiyovasküler hastalıklara yakınlıkla ilgili

olabilecek çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar artmış insülin direnci, azalmış insülin duyarlılığı ve glukoz toleransı olarak sıralanabilir (124). Uyku kısıtlaması olan kişilerde düşük kan leptin seviyeleri ve yüksek ghrelin seviyeleri nedeniyle daha fazla açlık hissi ve yeme davranışı olduğu gösterilmiştir (126). Bu kişilerde VKİ'nin de yüksek olduğu saptanmış ve bu yeme davranışının artmış olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca uyku kalitesindeki süregelen bozulmanın katekolaminlerde artışa yol açtığı gösterilmiştir (127). Sempatik sinir sistemindeki bu aktivasyonun glukoneogenezi artırarak ve insülin salınımı azaltarak hiperglisemiye sebep olduğu saptanmıştır (127). Ayrıca sempatik tonus artışı lipolize neden olarak dolaşan ketoasitleri artırır ve plazma kolesterol ve LDL seviyelerinde artışa yol açmaktadır (61). Bizim çalışmamızda da saptadığımız bu bulgunun literatür ile benzer şekilde uyku kalitesinin kötü olmasının, kardiyovasküler hastalıklara neden olabileceğine yönelik verileri desteklediği düşünülmektedir.

Kronotipler arasında total kolesterol seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır. Merikanto ve arkadaşlarının (2013) toplum temelli yürütülen, Tip 2 DM ve arterial hipertansiyonun akşamcıl kronotiplerde daha fazla görüldüğünü saptayan çalışmalarında ise akşamcıl kronotip sabahçılar ile kıyaslandığında şaşırtıcı bir şekilde daha düşük total kolesterol ve LDL seviyeleri olduğu belirlenmiştir (114). Bu durum akşamcıl kronotipte glukoz metabolizmasında bozukluk ve Tip-2 DM'ye daha yatkın olmasıyla ilişkilendirilmiştir (114). Bununla birlikte yine toplum temelli yürütülen bir çalışmada aradaki sonuçlar anlamlı olmasa da sabahçılarda daha yüksek oranda artmış kolesterol seviyesinin olduğu saptanmıştır (66). Şizofreni tanılı hastalarda ise bunu verilerle ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda DM, HT gibi hastalıkların varlığının bir dışlama kriteri olarak alınması bu sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir.

Trigliserid, HDL ve açlık kan şekeri düzeyleri hem uyku kalitesine hem de kronotiplere göre karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Jennings ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında da HDL ve trigliserid düzeyleri ile PUKİ puanları arasında bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (122). Ancak düşük HDL seviyelerinin PUKİ'de yüksekliği yani uyku kalitesinde bozulmayı öngördüğünü saptayan bir çalışma mevcuttur (121). Şizofreni tanılı hastalarda bu üç değişkeni

uyku kalitesine göre değerlendiren çalışmaya rastlanmamış olmakla birlikte bipolar bozukluk tanılı hastaların uyku kalitesine göre gruplandırıldığı bir çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde HDL, trigliserid ve açlık kan şekeri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (112). Akşamcıl kronotipin sabahıllara göre 2,5 kat daha fazla Tip 2 DM riski olduğu belirleyen çalışmada şaşırtıcı bir şekilde akşamcılıların daha dūřuk açlık kan şekeri dūzeylerine sahip olduğu saptanmıştır (114). Bu alışmada HDL ve trigliserid dūzeyleri açısından kronotipler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (114). şizofreni tanılı kişilerde bu değişkenleri kronotiplere göre karşılaştıran çalışmaya rastlanmamakla birlikte bipolar bozukluk tanılı hastalarda akşamcılıların daha yūksel trigliserid dūzeyine sahip oldukları, HDL ve açlık kan şekeri dūzeylerinin ise kronotipler arasında farklı olmadığı belirlenmiştir (112). Çalışmamızın desen olarak bu çalışmadan farklılığı DM ve HT gibi eştanılı hastaların çalışmamıza dahil edilmemesidir. Sonuçlar arası farklılıkların örneklem seçimindeki farklılıklarda kaynaklanıyor olabileceği dūřūnūlmūřtur.

Kardiyovaskūler hastalık ve DM gelişme riskini ngōren indeksler uyku kalitesi ve kronotiplere göre karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu konuda şizofreni tanılı hastalarda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak bipolar bozukluk tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada plazma aterojenite indeksi ve yatkınlık indeksi ile uyku kalitesi arasında ilişki bulunmamıştır, akşamcıl kronotip ise yūksel plazma aterojenite indeksi ile ilişkili bulunmuştur (112). Literatūrede uyku kalitesi ve kronotip ile ilgili yapılan çalışmalarda bu indeklerin uyku kalitesi kōtū olan grupta ve akşamcıl kronotipte anlamlı olarak farklı bulunması beklenmektedir. Hem şizofreni hastalarında yapılan bizim çalışmamızda hem de Godin ve arkadaşlarının (2017) bipolar bozukluk tanılı hastalarda yūrūtتūęū çalışmada bu indeksler ile ilgili belirgin bir fark saptanmaması, uyku kalitesi ve kronotipten bağımsız olarak her iki hastalık grubunda da halihazırda artmış kardiyovaskūler hastalık riskinin olmasından kaynaklandığını dūřūndurmektedir.

Çalışmamızda kan basıncı yūksel (>130/85 mmHg) olan hastaların uyku kalitesinin kan basıncı normal aralıktaki değerlendirilen hastalara kıyasla daha kōtū olduğu saptanmıştır. Uyku dōneminde kan basıncının %10'dan fazla azalma gōstermemesi ile karakterize non-dipper hipertansiyonun hedef organ hasar riski,

özellikle sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği ve miyokardiyal infarkt, inme ve böbrek hasarı ile ilişkilidir (128). PUKİ puanlarının ise bu grup hipertansiyonlu kişilerde daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (129,130). Şizofreni tanılı hastalarda kan basıncı ve uyku kalitesini inceleyen araştırmaya rastlanmamakla birlikte PUKİ puanları ile kan basıncı arasında anlamlı bulgu saptamayan çalışmalar mevcuttur (121,122). Uyku süresi az olan kişilerde kan basıncının yüksekliği sempatik sinir sistemi aktivitesinin ve katekolaminlerin artışı ile ilişkilendirilmiştir (127). Uyku süresindeki değişikliklerin sempato-vagal dengenin bozulmasına yol açarak artmış istirahat kalp hızı ve kan basıncına yol açtığı düşünülmektedir (127). Ayrıca sempato-vagal dengenin bozulması sadece kronik kalp yetmezliği ve akut myokard enfarktüsü geçiren hastalarda değil, tanı konulmamış veya aşikar kardiyovasküler hastalığı olmayan, diyabetli genel popülasyonda da kardiyovasküler riskin belirteçlerindedir (131). Çalışmamızda saptadığımız bu veri literatür ile uyumludur.

Akşamcıl kronotipte kan basıncının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Şizofreni tanılı hastalarda bu veriyi karşılaştıran bir çalışma bulunmamakla birlikte bipolar bozukluk tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda kronotip ile kan basıncı arasında ilişki bulunmamıştır (112). Akşamcıl kronotipte kardiyovasküler hastalıkların artmış olduğu göz önünde bulundurulursa verilerimiz bu artmış riski desteklemektedir. Akşamcıl kronotipte uyku bozukluklarının daha sık olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda saptadığımız bu verinin de uyku bozukluklarının neden olduğu kardiyovasküler hastalık riski artışından kaynaklandığı düşünülebilir.

#### **5.4. UYKU KALİTESİ ÖLÇEK ALT PUANLARI İLE KLİNİK, METABOLİK VE BİYOKİMYASAL VERİLERİN İLİŞKİSİ**

Çalışmamızda PUKİ alt ölçeklerin klinik ve metabolik veriler ile ilişkisi değerlendirildiğinde hastalık süresinin öznel uyku kalitesi ile negatif yönde korele olduğu saptanmıştır. Öznel uyku kalitesi ile kardiyak indeksler ve total kolestrerol düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. PUKİ alt ölçekleri ile klinik özellikler arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte şizofreni hastalarında hastalık başlangıç yaşları ve PUKİ toplam puanı

arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı bulgu saptanmamıştır (110). Şizofreni hastalarında uyku bozuklukları ve hastalık süresi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada da anlamlı bulgu saptanmamıştır (104). Bizim çalışmamızda saptanan hastalık süresinin artışıyla öznel uyku kalitesinin azalması sonucu ileri yaşlarda uyku bozukluklarının daha fazla görülmesiyle açıklanabilir.

Uyku latansı ile klinik, metabolik ve kardiyak indeksler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Şizofreni hastalarında bu veriler arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak pozitif semptomlar ile uyku latansının pozitif yönde korele olduğuna yönelik bulgular mevcuttur (132). Ayrıca şizofreni hastalarında uyku latansının arttığı bilinmektedir (117,133). Bazı antipsikotik ilaçlar uyku latansının kısalmasına yardımcı olmaktadır (132). Çalışmamızın bu sonucu örneklemimizi oluştururken belirlediğimiz dışlama kriterleri (PANSS<58 ve Klinik Global İzlenim Ölçeği <3) ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda uyku süresi ile kullanılan tedavi klorpromazin eşdeğer dozları arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Şizofreni hastalarında toplam uyku süresi ve yatakta geçirilen sürenin arttığı, ancak bu sürede uyku başlangıç latansının uzadığı ve uykunun sık sık bölüdüğü bilinmektedir (117,133). Antipsikotikler de toplam uyku süresini arttırmaktadırlar (132). Ayrıca düşük doz antipsikotik kullanımın pozitif semptomların yetersiz tedavisinden dolayı şizofreni hastalarında uyku bozukluklarına yol açtığı ileri sürülmüştür (104). Çalışmamızda antipsikotik dozunun arttıkça uyku süresinin kısalması bulgusu mevcut literatürden farklı bir sonuç sunmaktadır. Yüksek tedavi dozu ve polifarmasi tedaviye direnç gösteren hastalarda sıklıkla uygulanan yöntemlerdir. Bu sonuçlar hastanemizin psikiyatri alanında üçüncü basamak bir tedavi kuruluşu olması dolayısıyla tedaviye dirençli bir hasta popülasyonuna hizmet vermesi ve çoklu ilaç kullanımının ve artık belirtilerin daha fazla karşılaşıldığı hastaların çoğunlukta olması ile ilişkili olabilir. Uyku süresi ile kardiyak indeksler ve total kolesterol seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Şizofreni tanısı olmayan hasta gruplarında yapılan çalışmada uzun uyku süresinin artmış total kolesterol düzeyi ve artmış total kolesterol/HDL oranı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (123). Ancak hem uzun hem de kısa uyku sürelerinin her ikisinin de metabolik ve kardiyak hastalıklar açısından risk oluşturduğu

bilinmektedir (134–136). Şizofreni tanılı hastalarda kardiyak indeksler ile uyku süresini inceleyen bir araştırmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın bu sonucunun literatürden farklı olmasının sebebi örneklemimizin çoğunluğunun uyku süresini arttırıcı ve uykuyu düzenleyici etkiye sahip hipnotik özellikli psikofarmakolojik tedavi altında olmuş olmaları olabilir.

Gündüz işlev bozukluğu ile düşük değerlerin DM riskini öngördüğü yatkınlık indeksi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Bu veri gündüz işlev bozukluğu arttıkça DM riskinin de arttığını ifade etmektedir. Literatürde şizofreni tanılı hastalarda ya da herhangi bir hastalık tanısı bulunmayan kişilerde bu veri ile ilgili bir sonuca rastlanmamıştır. Bu sonuç gündüz işlev bozukluğunun sedanter hayatla ilişkili olması ve sedanter hayatın metabolik hastalıklar için bir risk faktörü olması ile ilişkili olabilir.

PUKİ alt ölçeklerinde değerlendirilen öznel uyku bozukluğunun şiddetinin sigara kullanımı ile negatif yönde korele olduğu saptanmıştır. Ancak şizofreni tanılı hastalarda artmış sigara kullanımının uyku bozukluklarıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir (104). Çalışmamızın bu sonucu literatür ile uyumlu değildir. Bu durum hastaların sigara kullanımıyla azalan negatif belirtiler ve kısmen artan kognitif fonksiyonlarının etkisi ile öznel uyku bozukluğu şiddetini daha olumlu değerlendirmelerinden kaynaklanabilir. Toplam PUKİ puanlarına göre uyku kalitesine göre değerlendirildiğinde ise, bizim sonuçlarımızla benzer şekilde bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda yapılan bir çalışmada uyku bozukluğu ile sigara kullanımı arasında bir ilişki saptanmamıştır (112). Uyku bozukluğu alt puanı ile kardiyak indeksler ve total kolesterol seviyeleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Uyku ilacı kullanımı ile total kolesterol arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Antipsikotik ilaçların kan yağlarını arttırdığı bilinmektedir (137). Sonuçlarımızın özellikle hipnotik özelliği olan antipsikotiklerin kan yağlarını arttırıcı özelliklerinin daha fazla olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak uyku ilacı kullanımı ile kardiyak indeksler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

PUKİ toplam puanı ile klinik, metabolik veriler ve kardiyak indeksler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu verilerle ilgili mevcut literatürde başka bir

çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak metabolik sendromu olan kişilerin PUKİ puanlarının daha yüksek saptandığı bilinmektedir (121). Çalışmamızda bir ilişki saptanmamış olması DM ve HT gibi metabolik sendromla birlikteliği sık olan hastalıklara sahip hastaların çalışma dışı bırakılması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmalar arasındaki sonuç farklılıkları örneklem seçimindeki farklılıklar ile ilişkili olabilir. Çalışmamızla benzer olarak bipolar bozukluk tanılı hastalarda da kardiyak indeksler ve PUKİ puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (112).

### **5.5. KRONOTİPLER ARASINDA UYKU KALİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Çalışmamızda PUKİ alt ölçekleri kronotipler arasında karşılaştırıldığında akşamcıl kronotipte öznel uyku kalitesinin daha kötü olduğu saptanmıştır. Ayrıca uyku ilacı kullanımının akşamcıl kronotipte daha fazla olduğu belirlenmiştir. Şizofreni hastalarında PUKİ alt ölçeklerinin kronotipler arasındaki farkını inceleyen araştırmaya rastlanmamış olmakla birlikte genel popülasyonda akşamcıl kronotiplerin uykuya dalmakta güçlük, dinlenmiş olarak uyanamama ve gün içinde yorgun hissetme oranlarının sabahçılara göre daha fazla olduğu saptanmıştır (107). Bu sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde çalışmamız literatür ile uyumludur. Uyku latansı, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, gündüz işlev bozukluğu ve uyku süresi açısından karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı fark belirlenmemiştir. Şizofreni tanılı kişilerde bu verileri değerlendiren başka bir çalışmaya rastlanmasa da genel popülasyonda akşamcıl kronotiplerde uzamış uykuya dalma süreleri nedeniyle uyku latansının uzun olduğu tahmin edilmektedir (107). Uyku süresinin her iki cinsiyette de akşamcıl kronotipte daha uzun olduğu gösterilmiştir (107). Çalışmamızda toplam PUKİ puanlarının akşamcıl kronotipte daha yüksek olduğu yani daha önce elde edilmiş sonuçlarla paralel şekilde uyku kalitesinin akşamcıl kronotipte daha kötü olduğu belirlenmiştir (106,107).

## 5.6. UYKU KALİTESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Uyku kalitesinin iyi ya da kötü olmasını öngören risk faktörleri binominal regresyon analizi ile incelendiğinde kan basıncının  $>130/85$  mmHg olmasının uyku kalitesinin bozuk olma riskini 4,65 kat arttırdığı saptanmıştır. Bu modelde uyku kalitesine etkilerinin kontrol edilebilmesi için yaş, cinsiyet ve klorpromazin eşdeğer dozu yer almıştır. Hung ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında yine PUKİ puanlarına göre değerlendirildiğinde metabolik sendrom tanı kriterlerinden sadece düşük HDL'nin uyku kalitesindeki bozukluğu öngördüğü saptanmıştır (121). Kardiyovasküler hastalıklar ve uyku süresinin ilişkisini inceleyen bir çalışmada 5 saatten az ve 9 saatten uzun uykunun yüksek kan basıncıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir (6). Oluşturulan bu regresyon modelinde total kolesterol seviyesindeki bir birimlik artışın uyku kalitesinin bozuk olma riskini %10 oranında arttırdığı belirlenmiştir. Jennings ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında ise VKİ, bel çevresi ve insülin direnci uyku kalitesi ile ilişkili bulunmuş, kan basıncı ve kan yağları uyku kalitesi ile ilişkilendirilmemiştir (122). Literatürde mevcut çalışmalar şizofreni tanılı hastalarda yapılmamış olduğundan total kolesterol ve kan basıncının uyku kalitesinin bozuk olmasını öngördüğüne dair verilerimiz bu alandaki ilk verileri sunmaktadır.

Kardiyak indekslerin uyku kalitesine etkisi binominal lojistik regresyon analizi ile araştırıldığında aterojenik katsayının uyku kalitesinin bozuk olma ihtimalini 10,01 kat arttırdığı saptanmıştır. Şizofreni tanılı hastalarda aterojenik katsayıyı kontrol grubu ile kıyaslayan bir çalışmada şizofreni hastalarında daha yüksek saptandığı gösterilmiştir (138). Ancak uyku kalitesi ve indekslerin ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bipolar bozukluk tanılı hastalarda uyku kalitesine göre değerlendirildiğinde ise aterojenik katsayının anlamlı ilişkisi bulunmamıştır (112). Çalışmamızda aynı modele dahil edilen, düşük değerleri pankreatik  $\beta$  hücre işlevselliğinde azalmayı ifade eden yatkınlık indeksindeki artışın uyku kalitesindeki bozulma riskini azalttığı saptanmıştır. Şizofreni tanılı hastalarda yatkınlık indeksi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamış olmakla birlikte bipolar bozukluk hastalarında yapılan çalışmada yatkınlık indeksi ile uyku kalitesi arasında bir ilişki bulunmamıştır (112).

Çalışmaya katılan hastaların kronotiplerinin uyku kalitesine etkisi değerlendirildiğinde, yaş ve cinsiyetin etkileri kontrol edildiğinde sabahçıl kronotip ile karşılaştırıldığında uyku kalitesinin bozuk olma riskini akşamcıl kronotipte olmanın 18,79 kat arttırdığı ara tip kronotipe sahip olmanın ise 2,76 kat arttırdığı saptanmıştır. Akşamcıl kronotipte uyku bozukluklarının daha fazla olduğu bilinmektedir (106,107). Bulgularımız bu veriyi desteklemekle birlikte hem şizofreni hastalarında değerlendirilmesi hem de risk artışını saptaması açısından literatüre katkı sağlamaktadır.

## **5.7. KISITLILIKLAR**

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalar cinsiyet açısından eşit dağılmamıştır. Yaş ve cinsiyet gibi faktörlerden etkilenebilen uyku kalitesi ve kronotiplerin değerlendirilmesi açısından kısıtlılık yarattığı düşünülebilir.

Ayrıca kadınlar ve erkekler arasında kardiyovasküler hastalık gelişme riski menapoz öncesi ve sonrasında bazı farklılıklar gösterebilmektedir. Çalışmamızda kadın hastalar yaş grubuna ya da pre/post-menapozal şeklinde gruplara ayrılmamış olması bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kullandıkları ilaçlar klorpromazin eşdeğer dozu ile değerlendirilip karşılaştırılmasıyla birlikte aynı doz ya da aynı tedavi ajanını kullanmamaları nedeniyle, farklı antipsikotiklerin uyku kalitesine olan etkilerinin dışlanamaması nedeniyle kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar ayaktan tedavi ünitesine başvuran, toplum ruh sağlığı merkezlerinde takip edilmekte olan ve adli psikiyatri servislerinde yatışı devam etmekte olan klinik iyileşme halindeki hastalardı. Her üç grubunda demografik özellik farklılıkları, tedaviye yanıtları ve işlevsellikleri birbirinden farklılık gösterebileceğinden uyku kalitesi ve kronotipe etkilerinin dışlanamaması nedeniyle kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.

Hastanemiz üçüncü basamak bir sağlık kuruluşudur. Bu nedenle hastanemiz bünyesindeki merkezlerde daha çok tedaviye dirençli ve tedavisinde zorluklar

yaşanılan hastalar takip edilmektedir. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları bu grupta yer alan tüm hastalara genellenemez.

Çalışmamızda DM ve HT gibi rınik metabolik hastalıkları olan hastalar dışlanmıştır. Ancak genel şizofreni hasta popülasyonunda bu tip hastalık eş tanısının sıklıkla bulunduğu bilinmektedir.



## 6. SONUÇ

- Sabahçıl ve ara tip kronotipteki şizofreni tanılı hastaların yaş ortalaması akşamcıl kronotipte olanlardan daha yüksek saptanmıştır.

- Akşamcıl ve ara tip kronotipteki şizofreni tanılı hastaların hastalık süresi sabahçıl kronotipte olanlardan daha kısa olarak belirlenmiştir.

- Sabahçıl ve ara tip kronotipte olan hastalar akşamcıl kronotipte olanlara kıyasla daha geç hastalık başlangıç yaşına sahiptirler.

- Akşamcıl kronotipteki şizofreni tanılı hastaların geçmiş öyküsünde daha yüksek oranda intihar girişimi olduğu belirlenmiştir.

- Uyku kalitesi kötü olan grupta total kolesterol ve LDL değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

- Kan basıncının 130/85 mmHg'den yüksek olmasının uyku kalitesinin kötü olma riski 3,37 kat arttırdığı belirlenmiştir.

- Kan basıncının akşamcıl kronotipte daha yüksek olduğu saptanmıştır.

- Hastalık süresi arttıkça öznel uyku kalitesinin azaldığı belirlenmiştir.

- Günlük tedavi klorpromazin eşdeğer dozunun arttıkça uyku süresinin azaldığı saptanmıştır.

- Uyku ilacı kullanımının günlük tedavi klorpromazin eşdeğer dozu ile pozitif korele olduğu saptanmıştır.

- Öznel uyku bozukluğu ile sigara kullanım miktarının negatif yönde korele olduğu belirlenmiştir.

- Uyku ilacı kullanımı ile total kolesterol miktarının da arttığı saptanmıştır.

- Gündüz işlev bozukluğunun artışının DM gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir.

- Akşamcıl kronotipte PUKİ alt ölçeklerinden değerlendirilen öznel uyku kalitesinin daha kötü olduğu saptanmıştır

- Akşamcıl kronotipte PUKİ alt ölçeklerinden değerlendirilen uyku ilacı kullanımının daha fazla olduğu saptanmıştır.

- Akşamcıl kronotipte toplam PUKİ puanına göre değerlendirildiğinde uyku kalitesinin daha kötü olduğu gösterilmiştir.

- Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, bel çevresi ve kullanılan tedavi klorpromazin eşdeğer dozu kontrol edilerek oluşturulan regresyon modelinde kan basıncındaki yüksekliğin uyku kalitesinin bozuk olma riskini 4,65 kat arttırdığı, total kolesterol seviyesindeki 1 birimlik artışın ise uyku kalitesinin bozuk olma riskini %10 oranında arttırdığı saptandı.

- Sabahcıl kronotip ile karşılaştırıldığında uyku kalitesinin bozuk olma riskini akşamcıl kronotipte olmanın 18,79 kat arttırdığı, ara tip kronotipe sahip olmanın ise 2,76 kat arttırdığı saptanmıştır.

- Aterojenik katsayıdaki bir birimlik artışın uyku kalitesinin bozuk olma ihtimalini 10,01 kat arttırdığı saptanmıştır

- Düşük değerleri pankreatik  $\beta$  hücre işlevselliğinde azalmayı ve DM gelişme riskinin artışını ifade eden yatkinlik indeksindeki artışın uyku kalitesindeki bozulma riskini azalttığı saptanmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Chan MS, Chung KF, Yung KP, Yeung WF. Sleep in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings in case-control studies. *Sleep Med. Rev.* 2017;3269–84.
2. Kato M, Kajimura N, Okuma T, Sekimoto M, Watanabe T, Yamadera H et al. Association between Delta Waves during Sleep and Negative Symptoms in Schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1999;39(3):165–72.
3. Ritsner M, Kurs R, Ponizovsky A, Hadjez J. Perceived quality of life in schizophrenia: Relationships to sleep quality. *Qual Life Res* 2004;13(4):783–91.
4. Hofstetter JR, Lysaker PH, Mayeda AR. Quality of sleep in patients with schizophrenia is associated with quality of life and coping. *BMC Psychiatry* 2005;5(1):13.
5. Cappuccio FP, D’Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep Duration and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Sleep* 2010;33(5):585–92.
6. Chien K-L, Chen P-C, Hsu H-C, Su T-C, Sung F-C, Chen M-F et al.. Habitual Sleep Duration and Insomnia and the Risk of Cardiovascular Events and All-cause Death: Report from a Community-Based Cohort. *Sleep* 2010;33(2):177–84.
7. Ikehara S, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y et al. Association of Sleep Duration with Mortality from Cardiovascular Disease and Other Causes for Japanese Men and Women: the JACC Study. *Sleep* 2009;32(3):295–301.
8. Koren D, Dumin M, Gozal D. Role of sleep quality in the metabolic syndrome. *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* 2016;9281–310.
9. Vitale JA, Weydahl A. Chronotype, Physical Activity, and Sport Performance: A Systematic Review. *Sport. Med.* 2017;47(9):1859–68.
10. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian typology: A comprehensive review. *Chronobiol. Int.* 2012;29(9):1153–75.
11. Depner CM, Stothard ER, Wright KP. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Curr Diab Rep* 2014;14(7):
12. Merikanto I, Lahti T, Puolijoki H, Vanhala M, Peltonen M, Laatikainen T et al. Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Chronobiol Int* 2013;30(4):470–7.
13. Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, Morgan MK, Teodori M, Knutson KL et al. Chronotype is independently associated with glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(9):2523–9.
14. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595–607.

15. Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB, Dieset I, Andreassen OA. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease - a non-systematic review of epidemiology, possible causes and interventions. *Front Psychiatry* 2014;5(SEP):
16. Emul M, Kalelioglu T. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: Current perspectives. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015;112493–503.
17. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80(1):19–32.
18. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *J Am Med Assoc* 2001;285(19):2481–5.
19. Frohlich J, Dobiášová M. Fractional Esterification Rate of Cholesterol and Ratio of Triglycerides to HDL-Cholesterol Are Powerful Predictors of Positive Findings on Coronary Angiography. *Clin Chem* 2003;49(11):1873–80.
20. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A Prospective Study of Cholesterol, Apolipoproteins, and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1991;325(6):373–81.
21. Bhardwaj S, Bhardwaj S, Bhattacharjee J, Bhatnagar MK, Tyagi S. Atherogenic Index of Plasma, Castelli Risk Index and Atherogenic Coefficient-New Parameters in Assessing Cardiovascular Risk. *Int J Pharm Biol Sci* 2230–7605.
22. Lin J-D, Hseih CH, Liu CC, Lian W-C, Wu C-Z, Hsu C-H et al. Estimation of the disposition index based on components of metabolic syndrome. *Endocr J* 2014;61(8):789–96.
23. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Prim* 2015;1(1):15067.
24. Harvey PD. Assessing Disability in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2014;75(10):e27–e27.
25. Reichenberg A, Feo C, Prestia D, Bowie CR, Patterson TL, Harvey PD. The course and correlates of everyday functioning in schizophrenia. *Schizophr Res Cogn* 2014;1(1):e47–52.
26. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 2013; 39(6), 1296-1306.
27. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* 2017;4(4):295–301.
28. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess Early Mortality in Schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10(1):425–48.
29. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr. Opin. Psychiatry.* 2012;25(2):83–8.
30. World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics 2018.

31. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Pub, 2013.
32. Gaebel W, Zielasek J. Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2015;69(11):661–73.
33. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J, Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality, *Epidemiologic Reviews*, 2008; 30(1): 67–76.
34. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: An integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet.* 2014;383(9929):1677–87.
35. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia - An Overview. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(2):201–10.
36. Howes O, Bose S, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Stahl D et al. Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: A PET study. *Mol. Psychiatry.* 2011;16(9):885–8.
37. Murray RM, Lewis SW, Lecturer L. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295(6600):681–2.
38. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MRC. The neurodevelopmental model of schizophrenia: Update 2005. *Mol. Psychiatry.* 2005;10(5):434–49.
39. Vuillermot S, Weber L, Feldon J, Meyer U. A longitudinal examination of the neurodevelopmental impact of prenatal immune activation in mice reveals primary defects in dopaminergic development relevant to schizophrenia. *J Neurosci* 2010;30(4):1270–87.
40. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to Star Wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 2000;97(1):12–7.
41. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan HI. Sadock’s comprehensive textbook of psychiatry. 2009.
42. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh KH, Holmans PA et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511(7510):421–7.
43. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157(4):514–20.
44. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374(9690):620–7.
45. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Björkenstam C, Suvisaari J, Alexanderson K et al. Antipsychotic Treatment and Mortality in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41(3):656–63.
46. Millan MJ, Fone K, Steckler T, Horan WP. Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24(5):645–92.
47. Halberg F, Cornélissen G, Katinas G, Syutkina E V, Sothorn RB, Zaslavskaya R et al. Transdisciplinary unifying implications of circadian findings in the 1950s. *J Circadian Rhythms* 2003;1(0):2.

48. Foster RG, Kreitzman L. Rhythms of life : the biological clocks that control the daily lives of every living thing. Yale University Press, 2005: 2005;
49. Bargiello TA, Jackson FR, Young MW. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature* 1984;312(5996):752–4.
50. Hardin PE, Hall JC, Rosbash M. Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature* 1990;343(6258):536–40.
51. Rutila JE, Suri V, Le M, So WV, Rosbash M, Hall JC. CYCLE Is a Second bHLH-PAS Clock Protein Essential for Circadian Rhythmicity and Transcription of *Drosophila* period and timeless. *Cell* 1998;93(5):805–14.
52. Kloss B, Price JL, Saez L, Blau J, Rothenfluh A, Wesley CS et al The *Drosophila* Clock Gene double-time Encodes a Protein Closely Related to Human Casein Kinase I $\epsilon$ . *Cell* 1998;94(1):97–107.
53. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals. *Annu Rev Neurosci* 2012;35(1):445–62.
54. Tsang AH, Astiz M, Friedrichs M, Oster H. Endocrine regulation of circadian physiology. 2016;
55. Buttgereit F, Smolen JS, Coogan AN, Cajochen C. Clocking in: chronobiology in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(6):349–56.
56. Robillard R, Carpenter JS, Rogers NL, Fares S, Grierson AB, Hermens DF et al. Circadian rhythms and psychiatric profiles in young adults with unipolar depressive disorders. *Transl Psychiatry* 2018;8(1):213.
57. Barandas R, Landgraf D, McCarthy MJ, Welsh DK. Circadian Clocks as Modulators of Metabolic Comorbidity in Psychiatric Disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17(12):98.
58. Cosgrave J, Wulff K, Gehrman P. Sleep, circadian rhythms, and schizophrenia: Where we are and where we need to go. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2018;31(3):176–82.
59. Walker MP, Rechtschaffen A. *The Role of Sleep in Cognition and Emotion*. 2009;
60. Pévet P. Melatonin: From Seasonal to Circadian Signal. *J Neuroendocrinol* 2003;15(4): 422–6.
61. Ganong, WF. *Review of medical physiology*. Mcgraw-Hill Press,1995.
62. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, Cambridge University Press, 2013.
63. Horne JA, Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International journal of chronobiology*. 1976; 4, 97–110.
64. Broms U, Pitkäniemi J, Bäckmand H, Heikkilä K, Koskenvuo M, Peltonen M et al. Long-term consistency of diurnal-type preferences among men. *Chronobiol Int* 2014;31(2):182–8.
65. Randler C, Faßl C, Kalb N. From Lark to Owl: Developmental changes in morningness-eveningness from new-borns to early adulthood. *Sci Rep* 2017;7(1):1–8.

66. Basnet S, Merikanto I, Lahti T, Männistö S, Laatikainen T, Vartiainen E et al. Associations of common noncommunicable medical conditions and chronic diseases with chronotype in a population-based health examination study. *Chronobiol Int* 2017;34(4):462–70.
67. Koren D, Dumin M, Gozal D. Role of sleep quality in the metabolic syndrome. *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* 2016;9:281–310.
68. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest* 1991;88(3):934–42.
69. Nedeltcheva A V., Scheer FAJL. Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2014;21(4):293–8.
70. Simon RD. Shift work disorder: clinical assessment and treatment strategies. *J Clin Psychiatry* 2012;73(6):e20.
71. Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci* 2010;11(8):589–99.
72. Atkinson M, Kripke DF, Wolf SR. Autorhythmometry in manic-depressives. *Chronobiologia* 1975;2(4):325–35.
73. Souëtre E, Salvati E, Belugou J-L, Pringuey D, Candito M, Krebs B et al. Circadian rhythms in depression and recovery: Evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res* 1989;28(3):263–78.
74. Hall P, Spear FG, Stirland D. Diurnal variation of subjective mood in depressive states. *Psychiatr Q* 1964;38(1–4):529–36.
75. Wehr T, Wirz-Justice A. Circadian Rhythm Mechanisms in Affective Illness and in Antidepressant Drug Action. *Pharmacopsychiatry* 1982;15(01):31–9.
76. Vargas I, Garland SN, Kloss JD, Perlis ML. *Insomnia and psychiatric disorders.* Elsevier Inc., 2019: Sleep Heal. 2019;
77. Zung WWK, Green RL. Seasonal Variation of Suicide and Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30(1):89.
78. Eastwood MR, Peacocke J. Seasonal Patterns of Suicide, Depression and Electroconvulsive Therapy. *Br J Psychiatry* 1976;129(5):472–5.
79. Henry C, Etain B, Godin O, Dargel AA, Azorin J-M, Gard S, et al. Bipolar patients referred to specialized services of care: Not resistant but impaired by sub-syndromal symptoms. Results from the FACE-BD cohort. *Aust New Zeal J Psychiatry* 2015;49(10):898–905.
80. Geoffroy PA, Scott J, Boudebessé C, Lajnef M, Henry C, Leboyer M, et al. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131(2):89–99.
81. Iasevoli F, Avvisati L, Gilardi V, Latte G, Prinzi Valli E, de Berardis D et al. Chronobiology of Mood Disorders. In: *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy.* New Delhi: Springer India, 2016 p.273–95: 273–95. *Melatonin, Neuroprotective Agents Antidepressant Ther.* 2016;273–95.
82. Taylor BJ, Hasler BP. Chronotype and Mental Health: Recent Advances. *Curr. Psychiatry Rep.* 2018;20(8):59.

83. Wulff K, Dijk D-J, Middleton B, Foster RG, Joyce EM. Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2012;200(4):308–16.
84. Pompili M, Lester D, Grispi A, Innamorati M, Calandro F, Iliceto P et al. Completed suicide in schizophrenia: Evidence from a case-control study. *Psychiatry Res* 2009;167(3):251–7.
85. Kato M, Kajimura N, Okuma T, Sekimoto M, Watanabe T, Yamadera H et al. Association between delta waves during sleep and negative symptoms in schizophrenia. *Pharmaco-EEG studies by using structurally different hypnotics. Neuropsychobiology* 1999;39(3):165–72.
86. Kivelä L, Papadopoulos MR, Antypa N. Chronotype and Psychiatric Disorders. *Curr Sleep Med Reports* 2018;4(2):94–103.
87. Lemoine P, Zawieja P, Ohayon MM. Associations between morningness/eveningness and psychopathology: An epidemiological survey in three in-patient psychiatric clinics. *J Psychiatr Res* 2013;47(8):1095–8.
88. Fares S, Hermens DF, Naismith SL, White D, Hickie IB, Robillard R. Clinical correlates of chronotypes in young persons with mental disorders. *Chronobiol Int* 2015;32(9):1183–91.
89. Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS. Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disord* 2008;10(2):271–5.
90. Zanini MA, Castro J, Cunha GR, Asevedo E, Pan PM, Bittencourt L et al. Abnormalities in sleep patterns in individuals at risk for psychosis and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2015;169(1–3):262–7.
91. Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. “Atherogenic index of plasma” (log10 triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J Clin Lipidol* 2010;4(2):89–98.
92. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res* 2005;79(2–3):231–8.
93. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res* 1988;23(1):99–110.
94. Kostakoğlu A, Batur S, Tiryaki A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikol Derg* 1999;14(44):23–32.
95. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28(2), 193-213.
96. Agargun MY, Kara H, Anlar O. The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Turk Psikiyatri Derg*, 1996; 7(2), 107-15.
97. Johns MW. Reliability and Factor Analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992;15(4):376–81.
98. Agargun MY, Cilli AS, Kara H, Bilici M, Telcioglu M, Semiz UB et al. Epworth Uykululuk Ölceği'nin Gecerliliği ve Güvenilirliği. *Turk Psikiyatri Derg* 1999;10, 261-267.
99. Rosenthal LD, Dolan DC. The Epworth Sleepiness Scale in the Identification of Obstructive Sleep Apnea. *J Nerv Ment Dis* 2008;196(5):429–31.

- 100.Horne JA, Ostberg O. A self assessment questionnaire to determine Morningness Eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4(2):97–110.
- 101.Pündük Z, Gür H, Ercan İ. A Reliability Study of The Turkish Version of The Morningness-Eveningness Questionnaire *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005; 16(1): Turkish Journal of Psychiatry.
- 102.Guy, W. The clinical global impression scale. The ECDEU assessment manual for psychopharmacology revised, vol. DHEW. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare. Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research, 1976.
- 103.Campos E de M, Melo CM, Maia WS, Bruin PFC de, Silva LP e, Bruin VMS de. Sleep disturbances and gender differences in schizophrenia. *Sleep Sci* 2008;1(1):27–30.
- 104.Chung KF, Poon YPYP, Ng TK, Kan CK. Correlates of sleep irregularity in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2018;270705–14.
- 105.Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian Typology: A Comprehensive Review. *Chronobiol Int* 2012;29(9):1153–75.
- 106.Merikanto I, Kronholm E, Peltonen M, Laatikainen T, Lahti T, Partonen T. Relation of Chronotype to Sleep Complaints in the General Finnish Population. *Chronobiol Int* 2012;29(3):311–7.
- 107.Merikanto I, Suvisaari J, Lahti T, Partonen T. Eveningness relates to burnout and seasonal sleep and mood problems among young adults. *Nord J Psychiatry* 2016;70(1):72–80.
- 108.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), 408-410
- 109.Afonso P, Brissos S, Cañas F, Bobes J, Bernardo-Fernandez I. Treatment adherence and quality of sleep in schizophrenia outpatients. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014;18(1):70–6.
- 110.Ma X-R, Song G-R, Xu X-B, Tian T, Chang S-H. The Prevalence of Sleep Disturbance and Its Socio-demographic and Clinical Correlates in First-episode Individuals With Schizophrenia in Rural China. *Perspect Psychiatr Care* 2018;54(1):31–8.
- 111.Madrid-Valero JJ, Martínez-Selva JM, Ribeiro do Couto B, Sánchez-Romera JF, Ordoñana JR. Efecto de la edad y el sexo sobre la prevalencia de una pobre calidad del sueño en población adulta. *Gac Sanit* 2017;31(1):18–22.
- 112.Godin O, Henry C, Leboyer M, Azorin J-M, Aubin V, Bellivier F et al. Sleep quality, chronotype and metabolic syndrome components in bipolar disorders during the remission period: Results from the FACE-BD cohort. *Chronobiol Int* 2017;34(8):1114–24.
- 113.Zimmermann LK. Chronotype and the Transition to College Life. *Chronobiol Int* 2011;28(10):904–10.
- 114.Merikanto I, Lahti T, Puolijoki H, Vanhala M, Peltonen M, Laatikainen T et al. Associations of Chronotype and Sleep With Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes. *Chronobiol Int* 2013;30(4):470–7.
- 115.Beratis S, Katrivanou A, Gourzis P. Factors affecting smoking in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2001;42(5):393–402.

116. Broms U, Pennanen M, Patja K, Ollila H, Korhonen T, Kankaanpää A et al. Diurnal Evening Type is Associated with Current Smoking, Nicotine Dependence and Nicotine Intake in the Population Based National FINRISK 2007 Study. *J Addict Res Ther* 2012;Suppl 2
117. Afonso P, Figueira ML, Paiva T. Sleep–wake patterns in schizophrenia patients compared to healthy controls. *World J Biol Psychiatry* 2014;15(7):517–24.
118. Waters F, Faulkner D, Naik N, Rock D. Effects of polypharmacy on sleep in psychiatric inpatients. *Schizophrenia Research* 2012; 139(1-3), 225-228.
119. Rumble ME, Dickson D, McCall WV, Krystal AD, Case D, Rosenquist PB et al. The relationship of person-specific eveningness chronotype, greater seasonality, and less rhythmicity to suicidal behavior: A literature review. *J. Affect. Disord.* 2018;227721–30.
120. Selvi Y, Aydin A, Atli A, Boysan M, Selvi F, Besiroglu L. Chronotype Differences in Suicidal Behavior and Impulsivity Among Suicide Attempters. *Chronobiol Int* 2011;28(2):170–5.
121. Hung HC, Yang YC, Ou HY, Wu JS, Lu FH, Chang CJ. The Association between Self-Reported Sleep Quality and Metabolic Syndrome. *PLoS One* 2013;8(1):e54304.
122. Jennings JR, Muldoon MF, Hall M, Buysse DJ, Manuck SB. Self-reported sleep quality is associated with the metabolic syndrome. *Sleep*, 2007; 30(2), 219-223.
123. Van Den Berg JF, Miedema HME, Tulen JHM, Neven AK, Hofman A, Witteman JCM et al. Long sleep duration is associated with serum cholesterol in the elderly: The rotterdam study. *Psychosom Med* 2008;70(9):1005–11.
124. Wu MC, Yang YC, Wu JS, Wang RH, Lu FH, Chang CJ. Short sleep duration associated with a higher prevalence of metabolic syndrome in an apparently healthy population. *Prev Med (Baltim)* 2012;55(4):305–9.
125. Paul L, Enright, Anne B, Newman, Patricia W, Wahl et al. Prevalence and Correlates of Snoring and Observed Apneas in 5,201 Older Adults. *Sleep* 1996;19(7):531–8.
126. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short Sleep Duration Is Associated with Reduced Leptin, Elevated Ghrelin, and Increased Body Mass Index. *PLoS Med* 2004;1(3):e62.
127. Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med* 2010;71(5):1027–36.
128. Güngör A, Aydın Y, Celbek G, Başar C, Alemdar R, Ordu S et al. Asymmetric dimethylarginine levels in dipper and nondipper hypertensive patients. *Dicle Med. J.* 2010; 37(4)
129. Huang Y, Mai W, Hu Y, Wu Y, Song Y, Qiu R et al. Poor sleep quality, stress status, and sympathetic nervous system activation in nondipping hypertension. *Blood Press Monit* 2011;16(3):117–23.
130. Erden İ, Erden EC, Özhan H, Basar C, Aydin M, Dumlu T et al. Poor-quality sleep score is an independent predictor of nondipping hypertension. *Blood Press Monit* 2010;15(4):184–7.
131. Hatipoglu SH, Savas OO, Yilmazer TT, Suher MM. İstirahat kalp hızı ile koroner arter hastalığı risk indeksi arasındaki ilişki. *Göztepe Tıp Dergisi* 2009; 24(2):59-63.

132. Benson KL. Sleep in schizophrenia: Pathology and treatment. *Sleep Med. Clin.* 2015;10(1):49–55.
133. Meyer N, Faulkner SM, McCutcheon RA, Pillinger T, Dijk DJ, MacCabe JH. Sleep and circadian rhythm disturbance in remitted schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 2020;sbaa024 doi.org/10.1093/schbul/sbaa024.
134. Hoevenaar-Blom MP, Spijkerman AMW, Kromhout D, van den Berg JF, Verschuren WMM. Sleep Duration and Sleep Quality in Relation to 12-Year Cardiovascular Disease Incidence: The MORGEN Study. *Sleep* 2011;34(11):1487–92.
135. Hall MH, Muldoon MF, Jennings JR, Buysse DJ, Flory JD, Manuck SB. Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults. *Sleep*, 2008;31(5), 635-643.
136. Cappuccio FP, Cooper D, D’Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2011;32(12):1484–92.
137. de Leon J, Susce MT, Johnson M, Hardin M, Pointer L, Ruaño G et al. A clinical study of the association of antipsychotics with hyperlipidemia. *Schizophr Res* 2007;92(1–3):95–102.
138. Konradi ES, Denisenko A. Risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: comparative study with population of bank employees in Russia. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*, 2013;2, 15-20.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Simge Seren KIRLIOĞLU

Doğum yeri ve tarihi: Çorum 14/11/1990

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi: Kartaltepe Mahallesi Mehmet Sait Sokak Aras apt. C Blok  
16/6. Bakırköy/İstanbul

Telefonu: 05067483085

Yabancı dili: İngilizce

### II- Eğitimi

2008-2014: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

2004-2008: Dede Korkut Anadolu Lisesi

1996-2004: Fikret Yüzatlı İlköğretim Okulu

### III- Ünvanları

2014: Hekim

### IV- Mesleki Deneyimi

2016-2020: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

09/2014-12/2014: Çorum Sungurlu Devlet Hastanesi Acil Servis

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

European College of Neuropsychopharmacology

Psikofarmakoloji Derneği

Türkiye Psikiyatri Derneği

### VI- Bilimsel İlgi Alanları

#### Yayımları:

1- Balcioglu YH, **Kirlioglu SS**, Ozdemir EF, Oncu F. Co-occurrence of primary polydipsia and bipolar disorder: can it be a sign of HPA axis dysfunction?. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2017; 18(Supplement 1): 8-10.

2- Berkol TD, Balcioglu YH, **Kirlioglu SS**, Erensoy H, Vural M. Dissociative features of fibromyalgia syndrome. *Neurosciences* 2017; 22(3):198-204.

- 3- Berkol TD, **Kirlioglu SS**, Balcioglu YH, Ustun N, Islam S, Ozyildirim I. Comparison of sociodemographic and clinical characteristics of bipolar patients with and without seasonal patterns. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2017; 18(6):571-6.
- 4- Balcioglu Yh, Kirlioglu Ss, Ozgen G. Bipolar Disorder With Marfan Syndrome: A Case Illustration Based On Possible Involvement Of Tgf-B1 In The Common Etiopathogenesis. *Psychiatry Clin Psychopharmacol* 2017; 27(4):403-5.
- 5- Balcioglu YH, **Kirlioglu SS**, Berkol TD, Ozgen G. Coincidental mega cisterna magna with psychotic disorder: a possible neuroanatomical liability for a shared psychotic disorder. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2017; In Press. DOI: 10.5455/apd.274934.
- 6- Balcioglu YH, **Kirlioglu SS**, Cetinay Aydin P. Polysubstance use disorder as a probable self-medication in Isaacs' syndrome. *Psychiatry Clin Psychopharmacol* 2017; In Press. DOI: 10.1080/24750573.2017.1389627.
- 7- Berkol TD, Balcioglu YH, Mervan HA, **Kirlioglu SS**, Islam S, Ozyildirim I. Maintenance Treatment Trends, Therapeutic Outcomes And Their Association With Clinical Features In Remitted Bipolar Disorder. *The Journal of Neurobehavioral Sciences*. 2017; 3: 99-105.
- 8- Balcioglu YH, **Kirlioglu SS**, Oncu F. Possible Role of Maternal Mental Disorders in Sudden Infant Death Syndrome. *J Foren Sci Leg Med*. 2018; 15(1):39-42.
- 9- **Kirlioglu SS**, Balcioglu YH, Cetinay Aydin Psychosis in Kallmann Syndrome: a case illustration based on possible genetic liability. *Anadolu Psikiyatri Der* 2018; 19(4):427-30.
- 10- Balcioglu, Y. H., Kirlioglu, S. S., Oncu, F., & Karamustafalioglu, N. (2019). Novel electrocardiogram markers for prediction of arrhythmia and sudden cardiac death in synthetic cannabinoid users. *European Neuropsychopharmacology*, 29, S191-S192
- 11- Kirlioglu SS, Balcioglu YH, Kalelioglu T, Erten E, Karamustafalioglu N. Comparison of the complete blood count-derived inflammatory markers in bipolar patients with manic and mixed episodes. *Bratisl Med J* 2019; 120 (3)
- 12- Gokcay, Hasan MD; Kirlioglu, Simge Seren MD; Balcioglu, Yasin Hasan MD<sup>2</sup> Valproate-Associated Isolated Serum Creatine Kinase Elevation, *American Journal of Therapeutics*: April 02, 2020-Volume Publish Ahead of Print - Issue - doi: 10.1097/MJT.0000000000001176
- 13- Kirlioglu, Simge S. MD<sup>1</sup>; Unaldi, Nurdan MD<sup>2</sup> Atomoxetine-Associated Angular Cheilitis, *American Journal of Therapeutics*: March 25, 2020 - Volume Publish Ahead of Print - Issue - doi: 10.1097/MJT.0000000000001168
- 14- Balcioglu, Y.H., Yesilkaya, U.H., Gokcay, H. Kirlioglu S.S. May the Central Nervous System Be Fogged by the Cytokine Storm in COVID-19?: an Appraisal. *J Neuroimmune Pharmacol* (2020). <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09932-9>
- 15- Kirlioglu, S.S.; Balcioglu, Y.H. Chronobiology Revisited in Psychiatric Disorders: From a Translational Perspective. Preprints 2019, 2019110297.

## **VII- Bilimsel Etkinlikleri**

Ödüller: SBÜ TUEK 2018 Hipotez Yarışması İkinciliği

Katıldığı paneller: 3. Nörobilim Kongresi 14-15 Aralık Nişantaşı  
Üniversitesi- İntihara Boyutsal Yaklaşmak: İntihar Davranışının  
Nörobiyolojisi



## 10. EKLER

### EK 1 - BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU

Sayın .....

Katılacağınız bu çalışmada şizofreni hastalığı bulunan kişilerde uyku uyanma alışkanlıkları, olası uyku bozuklukları ile bazı kan değerlerinin ilişkisinin incelenmesi planlanmaktadır. Dosyanızda bulunan kan değerlerinizin sonuçları taranacaktır. Bununla birlikte, metabolik sendrom adı verilen, şizofreni hastalığı bulunan kişilerde sıkça görülen, kalp-damar hastalığı riskini artırdığı bilinen başka bir rahatsızlığı saptayabilmek adına bel çevrenizin ve kan basıncınızın ölçümü yapılacak, kan değerleriyle birlikte metabolik sendrom rahatsızlığının var olup olmadığı değerlendirilecektir. Aynı zamanda yaşıınız, hastalığınızın süresi, medeni ve eğitim durumunuz gibi özgeçmiş ve soygeçmişinize ait, dosyanızda bulunan bazı bilgiler de incelenecektir. Sizinle ilgili her türlü kişisel bilgi gizli kalacak, araştırma içerisinde isminiz geçmeyecek, katılmanız veya katılmamanız tedavi sürecini etkilemeyecek, size herhangi bir maddi yük getirmeyecek, girişimsel veya acı verici hiçbir işlem uygulanmayacaktır.

Kan değerlerinizde veya diğer ölçümlerde saptanan anormal bulgular tarafınıza bildirilecek ve ilgili branşın uzman hekimlerince değerlendirilmeniz istenecektir. Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı gerekli gördüğü durumlarda sizi araştırmadan çıkarabilir.

Yürütmekte olduğumuz bu çalışma ve sonuçları hakkında As. Dr. Simge Seren Kırloğlu'ndan (05067483085) bilgi alabilirsiniz.

#### *Katılımcının/Hastanın Beyanı*

As. Dr. Simge Seren Kırloğlu tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı”

(denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

### *GÖNÜLLÜ ONAY FORMU*

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma konusu hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Vesayet altında bulunanlar için vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

## EK 2 - SOSYODEMOGRAFİK VERİ VE KLİNİK TAKİP FORMU

1. Hasta no:

2. T.C. Kimlik No:

3. Yatış Tarihi:

4. Adı- Soyadı:

5. Yaş:

6. Medeni Durum: 1) Evli 2) Bekar 3) Boşanmış 4) Dul

7. Çocuk: 1)Yok 2) Var (sayısı .... )

8. Eğitim Durumu: 1) Yok 2) İlkokul 3)Ortaokul 4) Lise  
5)Üniversite

9. Çalışma durumu: 1) Çalışmıyor 2) Düzensiz aralıklarla 3)Düzenli

10. Şizofreni dışında bilinen ek psikiyatrik bozukluk öyküsü:

1) Yok 2) Var (belirtiniz...)

11. Aşağıda kodlanmış hastalıkların 1. derece akrabalarda varlık durumu:

1) Şizofreni 2) BPB 3) UP Depresyon 4) Distimi 5) Siklotimi

6) Alkol Kullanımı 7) PAM Kullanımı 8) Anksiyete bozukluğu

12. Suisid girişimi: 1) Yok 2) Varsa sayısı

13. Adli öykü: 1)Yok 2)Var

14. Sigara kullanımı: 1) Yok 2)Var (.....pkt/gün), (.....yıl)

15. Psikiyatrik hastalık süresi:

16. Başlangıç yaşı:

17. İlk tedavi yaşı:

18. Hastanede uygulanan tedavi

- 1) ..... (mg/gün)- kullanma süresi(.....hafta)
- 2) ..... (mg/gün)- kullanma süresi(.....hafta)
- 3) ..... (mg/gün)- kullanma süresi(.....hafta)
- 4) ..... (mg/gün)- kullanma süresi(.....hafta)
- 5) ..... (mg/gün)- kullanma süresi(.....hafta)

**19. Boy: Kilo: Bel Çevresi: VKİ:**

**20. PAİ: DI: AC: Castelli-I: Castelli-II:**

**21. Sistolik TA: Diastolik TA:**

**22. Ölçekler. 1)PANNS 2)EUÖ 3)MEQ 4)PUKİ: 5)CGI:**

<b>TG</b>		<b>Açlık glukoz seviyesi</b>	
<b>HDL</b>		<b>Lenfosit</b>	
<b>LDL</b>		<b>Monosit</b>	
<b>Total Kolesterol</b>		<b>RDW</b>	
<b>Hb</b>		<b>MPV</b>	
<b>Htc</b>		<b>WBC</b>	
<b>Nötrofil</b>		<b>Plt</b>	

### EK 3 - SABAHÇIL – AKŞAMCIL ÖLÇEĞİ

İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından “sabah tipi” ve “akşam tipi” şeklinde sınıflandırılabilirler. Aşağıda bununla ilgili sorular bulunmaktadır. Lütfen her bir soruyu cevaplandırmadan önce dikkatli bir şekilde okuyun. Tüm soruları cevaplandırın. Her bir soru için cevabınız diğerlerinden bağımsız olmalıdır, geri dönmeyin ve cevaplarınızı kontrol etmeyin. Her bir soru için bir tek cevap seçin. Size doğru gelen seçeneği uygun sayıyı dikkate alarak işaretleyin.

**1. Eğer gündüz planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza yapabildiyseniz saat kaç civarında yataktan kalkmak sizin için en uygun olurdu?**

- Sabah 05:00 - Sabah 06:30 ( ) → 5
- Sabah 06:30 - Sabah 07:45 ( ) → 4
- Sabah 07:45 - Sabah 09:45 ( ) → 3
- Sabah 09:45 - Sabah 11:00 ( ) → 2
- Sabah 11:00 - Öğle 12:00 ( ) → 1
- Öğle 12:00 - Sabah 05:00 ( ) → 0

**2. Eğer akşam planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza yapabildiyseniz saat kaç civarında yatmak sizin için en uygun olurdu?**

- Akşam 20:00 - Gece 21:00 ( ) → 5
- Gece 21:00 - Gece 22:15 ( ) → 4
- Gece 22:15 - Gece yarısından sonra 24:30 ( ) → 3
- Gece yarısından sonra 24:30 - Sabah 01:45 ( ) → 2
- Sabah 01:45 - Sabah 03:00 ( ) → 1
- Sabah 03:00 - Sabah 08:00 ( ) → 0

**3. Sabahları belli bir saatte kalkmak zorunda olduğunuzda saat kurup zil sesiyle uyanmaya ne derecede kendinizi bağımlı hissedersiniz?**

- Hiç bağımlı hissetmem ( ) → 4
- Çok az bağımlı hissederim ( ) → 3
- Oldukça bağımlı hissederim ( ) → 2
- Çok bağımlı hissederim ( ) → 1

**4. Çevresel şartlar tam olarak uygun olsa sabahları yataktan kalkmak size ne denli kolay gelir?**

- Asla kolay gelmez ( ) → 1

- Çok kolay gelmez ( ) → 2
- Oldukça kolay gelir ( ) → 3
- Çok kolay gelir ( ) → 4

**5. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli canlı ve uyanık hissedersiniz?**

- Asla canlı hissetmem ( ) → 1
- Hafif canlı hissederim ( ) → 2
- Oldukça canlı hissederim ( ) → 3
- Çok canlı hissederim ( ) → 4

**6. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat süresince iştahınız nasıldır?**

- Çok kötü ( ) → 1
- Oldukça kötü ( ) → 2
- Oldukça iyi ( ) → 3
- Çok iyi ( ) → 4

**7. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli yorgun hissedersiniz?**

- Çok yorgun ( ) → 1
- Oldukça yorgun ( ) → 2
- Oldukça dinlenmiş ( ) → 3
- Çok dinlenmiş ( ) → 4

**8. Ertesi güne ait bir randevu ya da işiniz olmadığında her zamanki yatma vaktinize göre erken ya da geç mi yatarsınız?**

- Asla geç yatmam ( ) → 4
- 1 saatten daha az geç yatarım ( ) → 3
- 1-2 saat daha geç yatarım ( ) → 2
- 2 saatten daha fazla gecikirim ( ) → 1

**9. Biraz fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınızın da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın sabah 07:00-08:00 arası olduğunu söyledi. Bu saatlerde en iyi performansınızı gösterebilir misin?**

- İyi bir şekilde gerçekleşeceğini düşünürüm ( ) → 4
- Orta derecede başarılı olurum ( ) → 3
- Güç olacaktır ( ) → 2
- Çok güç olacaktır ( ) → 1

**10. Saat kaç civarında kendinizi yorulmuş hissediyorsunuz ve uykunuz geliyor?**

- Gece 8:00 - Gece 9:00 ( ) → 5
- Gece 9:00 - Gece 10:15 ( ) → 4
- Gece 10:15 - Gece yarısından sonra 12:45 ( ) → 3
- Gece yarısından sonra 12:45 - Sabah 02:00 ( ) → 2
- Sabaha karşı 02:00 - Sabah 03:00 ( ) → 1

**11. Bir güne ait planlarınızı tam olarak kendinizin ayarladığını düşünün. Size, iki saat sürecek ve sonunda zihinsel olarak yorgun düşürecek bir başarı testi uygulanacak olsa en iyi performansı gösterebilmeniz için bu testin hangi saat diliminde uygulanması sizce uygun olur?**

- Sabah 08:00 - 10:00 ( ) → 4
- Sabah 11:00 - 13:00 ( ) → 3
- Öğleden sonra 15:00 - 17:00 ( ) → 2
- Akşam 19:00 - 21:00 ( ) → 1

**12. Gece saat 23.00'de yattığınızı düşünün. Yatağa yattığınızda kendinizi ne düzeyde yorgun hissedersiniz?**

- Hiç yorgun hissetmem ( ) → 0
- Çok az yorgun hissederim ( ) → 2
- Oldukça yorgun hissederim ( ) → 3
- Çok fazla yorgun hissederim ( ) → 5

**13. Bir takım nedenlerden ötürü her zamankinden 3-4 saat daha geç yattığınızı ancak ertesi sabah belli bir saatte kalkmanız gerekmeyi düşünün. Aşağıdakilerden hangisi yatış ve kalkış zamanınızı en iyi tanımlar?**

- Her zamanki vakitte uyanırım ve tekrar uyumam ( ) → 4
- Her zamanki vakitte uyanırım ama daha sonra hafifçe uyuklarım ( ) → 3
- Her zamanki vakitte uyanırım ama tekrar uykuya dalarım ( ) → 2
- Her zamankinden geç uyanırım ( ) → 1

**14. Sabah 04:00-06:00 arası nöbet tuttuğunuzu ve uyanık durmak zorunda olduğunuzu düşünün. Ertesi güne ait bir randevunuz da yok. Böyle bir durumda aşağıdakilerden hangisini yaparsınız?**

- Nöbet bitene kadar yatmam ( ) → 1
- Nöbetten önce hafif bir şekerleme yapar ve nöbetten sonra uyurum ( ) → 2
- Nöbetten önce uyur nöbetten sonra da biraz kestiririm ( ) → 3

- Nöbetten önce iyice uyur ve uykumu almış olurum ( ) → 4

**15. İki saat süreyle bedensel olarak sıkı bir şekilde çalışmak zorunda olduğunuzu düşünün. Günlük çalışma planınızı ayarlamakta da tamamıyla serbest olsanız aşağıdaki zaman dilimlerinden hangisi sizin için en iyi çalışma zamanıdır?**

- Sabah 08:00 - 10:00 ( ) → 4

- Sabah 11:00 - Öğleden sonra 13:00 ( ) → 3

- Öğleden sonra 15:00 - 17:00 ( ) → 2

- Akşam 19:00 - 21:00 ( ) → 1

**16. Sıkı bir fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın gece 22:00 23:00 arası olduğunu söyledi. Bu saatlerde en iyi performansınızı gösterebilir misin?**

- İyi bir şekilde gerçekleşeceğini düşünürüm ( ) → 1

- Orta derecede başarılı olurum ( ) → 2

- Güç olacaktır ( ) → 3

- Çok güç olacaktır ( ) → 4

**17. Çalışma saatlerinizi kendinizin belirlediğinizi düşünün. Günde 5 saat (yemek arası dahil) çalıştığınızı, işinizin ilginç bir iş olduğunu, severek çalıştığınızı ve elde ettiğiniz başarıya göre de ücret aldığınızı farz edin. Böyle bir durumda 5 saatlik çalışma sürenizi başlatmak için hangi saatleri seçerdiniz?**

- Sabah 04:00 - Sabah 08:00 ( ) → 5

- Sabah 08:00 - Sabah 09:00 ( ) → 4

- Sabah 09:00 - Öğleden sonra 14:00 ( ) → 3

- Öğleden sonra 14:00 - Öğleden sonra 17:00 ( ) → 2

- Öğleden sonra 17:00 - Sabah 04:00 ( ) → 1

**18. Gün içinde kendinizi en iyi hissettiğiniz zaman dilimi hangisidir?**

- Sabah 05:00 - Sabah 08:00 ( ) → 5

- Sabah 08:00 - Sabah 10:00 ( ) → 4

- Sabah 10:00 - Öğleden sonra 17:00 ( ) → 3

- Öğleden sonra 17:00 - Gece 22:00 ( ) → 2

- Gece 22:00 - Sabah 05:00 ( ) → 1

**19. İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından “sabah tipi” ve “akşam tipi”**

**şeklinde sınıflandırılabilirler. Aşağıdakilerden hangisi bu bakımdan sizi en iyi şekilde tanımlar?**

- Kesinlikle sabah tipiyim ( ) → 6
- Akşam tipinden daha çok sabah tipine uyuyorum ( ) → 4
- Sabah tipinden daha çok akşam tipine uyuyorum ( ) → 2
- Kesinlikle akşam tipiyim ( ) → 0



#### EK 4 - EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ

Durum	Uyuklama olasılığım			
	0 = hiçbir zaman uyuklamam	1 = nadiren uyuklarım	2 = zaman zaman uyuklarım	3 = büyük olasılıkla uyuklarım
1.Oturmuş birşeyler okurken				
2.Televizyon seyrederken				
3.Toplum içinde hareketsizce otururken (örneğin: herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde)				
4.Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken				
5.Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken				
6.Birisiyle oturmuş konuşurken				
7.Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken				
8.İçinde olduğum araba, trafikte birkaç dakika için durduğunda				

## EK 5 - PITTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

Aşağıdaki sorular yalnızca geçen ayki uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

**1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?.....**

**2. Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı?**

.....

**3. Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? .....**

**4. Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) .....**

**Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.**

**5. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?**

**a. 30 dakika içinde uykuya dalamadınız.**

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

**b. Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız.**

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

**c. Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız.**

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez

4. Haftada üç veya daha fazla

**d. Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz.**

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

**e. Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız.**

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

**f. Aşırı derecede üşüdünüz.**

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

**g. Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz.**

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

**h. Kötü rüyalar gördünüz.**

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

**i. Ağrı duydunuz.**

1. Geçen ay boyunca hiç

2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

**j. Diğer neden(ler). Lütfen belirtiniz \_\_\_\_\_.**

**Geçen ay bu neden(ler)den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?**

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

**6. Geçen ay, uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?**

1. Çok iyi
2. Oldukça iyi
3. Oldukça kötü
4. Çok kötü

**7. Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?**

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

**8. Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar**

**sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?**

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

**9. Geçen ay, bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem**

**oluşturdu?**

1. Hiç problem oluşturmadı
2. Yalnızca çok az problem oluşturdu
3. Bir dereceye kadar problem oluşturdu
4. Çok büyük bir problem oluşturdu

**10. Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?**

1. Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok
2. Diğer odada bur yatak partneri veya oda arkadaşı var
3. Partner aynı odada fakat aynı yatakta değil
4. Partner aynı yatakta

**11. Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığımızı sorun.**

**a. Gürültülü horlama.**

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

**b. Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar.**

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

**c. Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama.**

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

**d. Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık.**

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

**e. Uyurken olan diğerk huzursuzluklarınız, lütfen belirtiniz.**

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftadan birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla



## EK 6 - POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ

<b>Pozitif Belirtiler Ölçeği (P):</b>	
P1. Sanrılar	
P2. Düşünce dağınıklığı	
P3. Varsanılar	
P4. Taşkınlık	
P5. Büyüklük duyguları	
P6. Şüphencilik/Kötülük görme	
P7. Düşmanca tutum	
<b>Negatif Belirtiler Ölçeği (N):</b>	
N1. Duygulanımda küntleşme	
N2. Duygusal içecekilme	
N3. İlişki kurmada güçlük	
N4. Pasif/Kayıtsız biçimde kendini toplumdan çekme	
N5. Soyut düşünme güçlüğü	
N6. Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı	
N7. Stereotipik düşünme	
<b>Genel Psikopatoloji Ölçeği (G):</b>	
G1. Bedensel kaygı	
G2. Anksiyete	
G3. Suçluluk duyguları	
G4. Gerginlik	
G5. Manyerizm ve vücut duruşu	
G6. Depresyon	
G7. Motor yavaşlama	
G8. İşbirliği kuramama	
G9. Olağandışı düşünce içeriği	
G10. Yönelim bozukluğu	
G11. Dikkat azalması	
G12. Yargılama ve içgörü eksikliği	
G13. İrade bozukluğu	
G14. Dürtü kontrolsüzlüğü	
G15. Zihinsel aşırı uğraşı	
G16. Aktif biçimde sosyal kaçınma	

## EK 7 - KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

### HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

### DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi
2. Oldukça düzeldi
3. Biraz düzeldi
4. Hiç değişiklik yok
5. Biraz kötüleşti
6. Oldukça kötüleşti
7. Çok kötüleşti

### YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözününe alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor