



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BİYOLOJİK RİTİM FARKLILIKLARI İLE SİLİK NÖROLOJİK
BELİRTİLER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Şölen ARSLAN

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğrt. Üyesi Ahmet ÜZER

2018 Afyonkarahisar

T.C
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BİYOLOJİK RİTİM FARKLILIKLARI İLE SİLİK NÖROLOJİK BELİRTİLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Şölen ARSLAN

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ÜZER

2018-Afyonkarahisar

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca desteklerini esirgemeyen, mesleki gelişimimde önemli katkıları bulunan değerli hocam Sayın Prof. Dr.Yavuz SELVİ'ye, tez çalışmam boyunca katkıları ve yardımları ile her zaman yanımda olan bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım kıymetli hocalarımdan tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ÜZER'e ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bengü YÜCENS'e; kliniğimizde birlikte çalışmaktan gurur duyduğum her konuda desteklerini hissettiğim hemşire arkadaşlarımıza, tüm klinik çalışanlarına ve çalışmamda emeği geçen öğrenci arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Bu aşamaya kadar geldiğim zorlu yolda fedâkârlıklarını esirgemeyen canım Annem ve Babama; manevi desteğini her zaman hissettiren kıymetli eşim Dr. Melih ARSLAN'a ve dünyamı aydınlatan ışığım, biricik oğluma teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Şölen ARSLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Biyolojik Ritm.....	3
2.1.1 Sirkadyen ritim	5
2.2 Silik Nörolojik Belirtiler	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Çalışma Evreni	19
3.1.1. Olgı grubu	19
3.2. Gereçler	20
3.2.1. Sosyo-demografik veri formu.....	20
3.2.2. Sabahlılık-Akşamlılık Ölçeği	20
3.2.3. SCL-90.....	20
3.3. Uygulama	22
3.4. Verilerin Analizi.....	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. Örneklem	23
4.2. Sosyo-demografik Özellikler ve Alışkanlıklar.....	23
4.3. Silik Nörolojik Belirtiler	25
4.4. SCL-90 Ölçek Bulguları.....	26
4.5. Silik Nörolojik Bulguların SCL-90 Skorları ile Karşılaştırma ve Korelasyonları	27
5. TARTIŞMA	28
5.1. Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği –Sosyodemografik Özellikler	28
5.2. Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği –Silik Nörolojik Belirtiler.....	29
5.3. Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği –SCL90	30
5.4. SNB ile SCL 90	31

6.SONUÇ	33
ÖZET.....	34
ABSTRACT.....	36
KAYNAKÇA.....	38



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Sabah tipi ve akşam tipi olan gruplarda sosyodemografik verilerin dağılımı.....	24
Tablo 2. SNB skorlarının analizi.....	25
Tablo 3. SCL-90 skorlarının analizi.....	26
Tablo 4. SNB ile SCL 90 arasındaki korelasyon analizi.....	27



SİMGELER VE KISALTMALAR

DSM-V-TR	:Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El kitabı
ICD-10	:International Classification of Diseases, (Hastalık ve Yaralanmaların Uluslararası Sınıflandırması)
SNB	: Silik Nörolojik Belirtiler
SKN	: Suprakiyazmatik nükleus
SRUB	: Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları
GUFB	: Gecikmiş Uyku Fazı Bozukluğu
EUFB	: Erken Uyku Fazı Bozukluğu
AD	: Alzheimer Demansı
SAÖ	: Sabahlılık-Akşamlılık Ölçeği
NDÖ	: Nörolojik Değerlendirme Ölçeği
GSI	: Ruhsal Belirti Düzeyi
KAD	: Kişiler Arası Duyarlılık
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Canlıların tüm biyolojik aktiviteleri biyolojik ritim dahilinde meydana gelmektedir. Biyolojik ritimler birçok alanda çevreye adaptasyon sağlanmasına yardımcı olurlar. Biyolojik ritimlere örnek olarak insanlardaki uyuma, beslenme, üreme ve menstrüasyon periyotları verilebilir. Biyolojik ritimler içerisinde üzerinde en çok durulan sirkadiyen ritim olmuştur. Sirkadyen kelimesi latince circa (döngü) ve dies (gün) kelimelerinin birleşmesi ile oluşmuştur ve yaklaşık 24 saatlik ritme karşılık gelir. İnsanın en belirgin sirkadiyen ritmi ise uyku-uyanıklık ritmidir (1).

Ancak, insanlarda aynı çevresel koşullar altında ve benzer günlük aktivitelerle birlikte değişen ritmik varyasyonların görülmesi sirkadiyen ritimlerin ifadesini etkileyen bireysel farklılıklar olduğunu göstermiştir. En belirgin bireysel farklılıklardan biri, endojen ritmik kontrole dayanan sabah-akşam tercihidir (2).

Sirkadiyen ritimdeki bireysel farklılıkları, fiziksel ve zihinsel aktivitelerin uygun planlamasını yapabilmek ve bu bilgileri bireylerin iş veya yaşam tasarımını anlamakta kullanmak için sabah veya akşam tipine göre sınıflandırmak daha uygun ve anlamlı olacaktır (3).

Bu konuda, Horne ve Ostberg tarafından geliştirilen Sabahlılık-Akşamlılık Ölçeği (SAÖ) ilk örnektir (4). Bireylerin uyanma ve yatağa gitme zamanı, fiziksel ve zihinsel aktivite için tercih edilen zamanlar ve öznel uyanıklık ile ilgili 19 karma formatlı sorudan oluşur. Bu sabahlık akşamlık anketi, bireysel yeterlilikler (5), vardiyalı çalışma (6), mevsimsel duygudurum bozukluğu (7), sirkadiyen tercihler ve doğum mevsimi arasındaki ilişki (8) ve sirkadiyen ritimler üzerindeki tedavi denemeleri arasındaki ilişki (9) hakkında bazı çalışmalarda kullanılmıştır.

Son yıllarda özellikle psikiyatrik hastalıklarda nörolojik defisitlerle ilgili çalışmalar artış göstermektedir. Nörolojik defisitler geleneksel olarak “sert işaretlere”

ve “silik işaretlere” bölünmüştür. “Sert işaretler” genellikle spesifik beyin bölgelerinde lokalize olan fokal nörolojik defisitleri gösterirken; “silik işaretler” geleneksel olarak tanımlanabilir veya lokalize beyin bölgesi olmayan ince işaretler olarak tanımlanır (10). Bu çalışmalar özellikle silik işaretler- silik nörolojik belirtiler (SNB) üzerinde yoğunlaşmış durumdadır (11).

SNB’nin varlığı şizofrenide birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Ayrıca bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), madde kullanımı, alkol bağımlılığı gibi diğer bazı eksen-I bozukluklarında da SNB skorlarında artış olduğu gösterilmiştir (12-13). Ancak sağlıklı popülasyonda bu konuda yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır.

Bu çalışmadaki amaç sağlıklı bireylerdeki biyolojik ritim farklılıklarının psikopatoloji ve silik nörolojik belirtilerle olan ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Biyolojik Ritim

Organizmalarda biyolojik aktiviteler belirli bir ritim dahilinde meydana gelir ve birçok alanda çevreye adaptasyona yardımcı olurlar. Hayvanlarda uyuma, beslenme, üreme ile bitkilerde ışık enerjisi ile organik bileşenlerin üretilmesi ve bitkilerin hareketleri biyolojik ritimlere örnek olarak verilebilir. Örneğin insanlarda plazma epinefrin düzeyi ve vücut sıcaklığı, sabah uyanmadan önce yükselir ve yeni güne hazırlanmayı sağlar. Akşam döneminde ise azalarak uykuya dalmayı kolaylaştırır (14).

Herhangi bir ritmi tanımlayabilmek için periyot, evre, sıklık gibi kavramları açıklamak gerekmektedir. Periyot, ritmin tek bir döngüsü için geçen zaman dilimini; sıklık (frekans), belirli bir zaman diliminde tekrarlayan döngü sayısını; evre (faz) ise ritme ait başlangıç ve sonlanma gibi özellikleri ifade eder. Fizyolojik olaylar bu farklı periyotlarda meydana gelebilirler. Saliseler içerisinde değişiklik gösteren reaksiyonlarla, dakikalar veya saatlerle, günlük veya aylık, mevsimlik, yıllık veya daha uzun ritimlerle değişen olaylara kadar pek çok ritim mevcuttur.

Döngü sürelerine göre biyolojik ritimler 4 ana alt başlıkta incelenir. Bunlardan en çok inceleneni sirkadyen ritimdir ve takribi 24 saatlik ritmi ifade eder. 24 saatlik döngülerde tekrarlayan olaylara örnek olarak ise Pineal bez'den melatonin salgılanması, vücut sıcaklığının ayarlanması ve plazma kortizol seviyelerindeki değişimler gösterilebilir. Diurnal ritim ise bazen sirkadyen ritim gibi günlük tekrarlayan olayları ifade etmek için kullanılırken, bazen gün boyunca (gündüz-gece, sabah-akşam) farklılaşan olayları tanımlamak için kullanılır. Ultradiyen ritimde ise döngü 24 saatten daha kısadır ve örnek olarak REM uykusu (90 dakikalık döngü) ve büyüme hormonu salınımı (3 saatlik döngü) verilebilir. 24 saatten daha uzun süren menstrüel dönem şeklindeki döngüler ise infradiyen ritim ile ifade edilir (15-20).

İnsanların sağlıklı ve hasta olduğu dönemlerdeki biyolojik ritimlerinin araştırılması, hastalarda tanının konulması ve tedavinin yürütülmesi anlamında tıbbi gelişmelere yardımcı olmuştur (21). Kronobiyolojik prensipler, genel olarak ruhsal bozuklukların, özellikle de affektif bozukluklarının anlaşılmasında giderek daha değerli hale gelmektedir. Depresif olgulardaki sabah erken uyanma ve günlük dalgalanmalar; bipolar hastalarda tekrarlayan depresyon ve mani atakları duygudurum bozukluklarında ritim temelli çeşitli teorilerin gelişimini teşvik etmiştir. Kronobiyoloji alanındaki ilk önemli gelişmeler 1900’lü yılların ortalarında Jürgen Aschoff (1913–1998) tarafından yürütülmüştür. Jürgen Aschoff biyolojik ritmi belirleyen faktörler üzerinde çalışmış ve “zeitgeber” terimini literatüre eklemiştir. Biyolojik ritimlerin düzenlenmesinde yer alan çevresel etkenlere “zeitgeber” veya “ritim verici” adı verilmektedir. Işık, ritim verici faktörler arasında en önemlisidir. Güneşin durumu, ay dönmeleri, mevsimler diğer ritim verici faktörlerle birlikte kafein, alarmlar ve seyahatlerin neden olduğu hızlı zaman dilimi değişiklikleri de zeitgeberlere örnek olarak verilebilir.

Çoğu araştırmacı, ışığın en önemli biyolojik ritim belirleyicisi olduğunu bilmeden önce, insanlar için en önemli sirkadiyen zeitgeberin sosyal faktörler olduğuna inanıyordu. Sosyal ritimler doğrudan bir zeitgeber olmasa da bir insanın gün ışığı ve karanlık gibi fiziksel zeitgeberlere maruz kaldığı zamanı dolaylı olarak belirleyebilir. Bunun yanında, sosyal ritimler bir kişinin yatış ve uyanma saatini; böylece uyku-uyanma döngülerinin zamanlamasını da belirler. Doğumdan hemen sonra sosyal etkileşimin başlaması ile birlikte, kişilerin yemek ve uyku programları kardeşleri ve ebeveynleri ile senkronize olur (22,23). Bu sosyal ritimler, meslek, medeni durum, çocuk sahibi olup olmamak ve eğlence aktiviteleri gibi çeşitli faktörler tarafından belirlenir. Bu faktörlerin kesintiye uğraması ile sirkadiyen ritimde bozulma meydana gelebilmektedir. Sonuç olarak ‘zeitgeber’ olarak adlandırılan bu eksojen faktörler, hem fiziksel hem de sosyal faktörleri içerirler.

Biyolojik ritmin psikiyatrik bozukluklardaki önemini ilk kez Geiger (1606–1671), melankolide belirtilerin uyku-uyanıklık döngüsü ile ilişkisine dikkat çekerek ortaya koymuştur. Medicus da (1736–1808) 1764 yıllarında, kış aylarında ortaya

ıkan depresyon belirtilerini tanımlayarak mevsimsel özellikli depresyona vurgu yapmıştır (21). Bazı gözlemciler melankolinin klinik semptomlarının çoğunu anormal biyolojik ritimlere bağlamışlardır (24-26). Burton, mevsimlerden sonbaharı melankoli ile bağdaştırmıştır. Ayrıca, depresyonda sabah erken uyanma, gün içinde uykulu olma, yorgunluk ve ruh hali değişiminin mevsimsel özellikli depresyonu tanımlaması ile birlikte, bu parametreler yerleşik tanı sistemlerine de dahil edilmiştir. Sadece uyku değil; aynı zamanda depresif hastalarda sirkadiyen ritimler de anormaldir. Sirkadiyen ritimlerin zamanlamasında, amplitüdünde değişkenlikler görülebilir. Bipolar hastalar ve özellikle hızlı dngller, klinik durumlar arasında belirgin şekilde hassas periyodik değişikliklere uğrarlar. Bu sirkadiyen ritim bozukluklarının duygudurum bozuklukları ile etiyolojik olarak anlamlı olup olmadığı veya değiştirilmiş davranışların bir sonucu olup olmadıkları hala net değildir (27,28).

2.1.1 Sirkadiyen ritim

Sirkadiyen ritim, 24 saatlik davranışsal ve fizyolojik değişiklikleri içerir. Endojen biyolojik saatler (pacemaker) tarafından oluşturulur ve çevresel uyaranlar tarafından senkronize edilir. Sirkadiyen ritimden sorumlu olan merkez suprakiazmatik nkleustur (SKN). SKN ritim vericiler aracılığıyla uyarılır ve en önemli ritim verici ışıktır. Işık, retinada bulunan gangliyonlardan retinohipotalamik yolla SKN'ye ulaşır ve sirkadiyen ritim değişkenlerinin düzenlenmesini sağlar (1). Vücut sıcaklığının ayarlanması, uyku-uyanıklık döngüsü ve bazı hormonların (tiroid ve büyüme hormonu, kortizol ve melatonin gibi) salgılanması SKN kontrolündedir. Bu yolak sayesinde organizma dış çevreye uyum sağlar ve farklı koşullarda ritmik fonksiyonların sürdürülmesi sağlanır.

Sirkadiyen ritmi büyük oranda dış ortamdaki aydınlık ve karanlık döngüsü belirler. Aydınlık ortamdaki ışık uyarısı, retinadaki melanopsin içeren ışığa duyarlı gangliyonlar aracılığıyla SKN'ye; oradan da karmaşık nöral ağlar aracılığıyla superior servikal ganglion üzerinden pineal beze ulaşır. Pineal bezin ışık etkisi ile uyarılması ise melatonin sentezinin baskılanması ile sonuçlanır. Sonuç olarak melatonin sentez ve salınımı ile ilgili olan yolak geceleri karanlıkta aktif halde iken,

gündüzleri ise ışığın etkisi ile pasif hale geçmektedir. Gece ışığa maruz kalınan durumlarda ise plazma melatonin seviyesinde düşme meydana gelmektedir (29,30).

Melatoninin kronobiyotik etkisinin yanında hipnotik etkisi de vardır. SKN'deki nöronal ateşlemeyi önleyerek uykuyu başlatır ve sürdürülmesine yardım eder. Yani, dışarıdan oral melatonin alımı ile hipnotik etki yaratılması mümkündür (31).

Belli saatlerde ışığa maruz kalma ve melatonin uygulaması ile endojen ritimde faz gecikmesi ya da fazın erkene kayması sağlanabilir. Melatoninin akşam saatlerinde uygulanması ile faz erkene kaydırılırken, sabah saatlerinde uygulanması ile faz geciktirilmiş olur. Işığa maruz kalma ile de bunun tam tersi gerçekleştirilir. Akşam saatlerinde yoğun ışığa maruz kalma ile fazın gecikmesi sağlanırken, sabahın erken saatlerinde ışığa maruz kalma ile faz erkene kaydırılmış olur. Parlak ışık ve melatoninin uygun zamanlarda uygulanması ile sirkadiyen ritim bozukluklarında faz değişiklikleri düzenlenebilir (32,33).

Bilim insanları, meyve sineklerinin (*Drosophila melanogaster*) mutantları ve sirkadiyen ritmi bozulmuş fareler üzerinde yaptıkları son çalışmalarda, sirkadiyen ritmin, hücre otonomisine dayanan genetik olarak belirlenmiş bir mekanizmayla çalıştığını göstermişlerdir (34). Yakın zamanda memeli ve *Drosophila* homologlarında sirkadiyen saat elementlerini kodlayan bir dizi gen tanımlanmıştır. Sonrasında bu genin sentezlediği Periyod (PER) proteini, Periyod geninden izole edilmiştir. PER proteininin gece vaktinde miktar olarak en üst düzeye çıktığını ve gündüz vaktinde ise azalarak en alt düzeye ulaştığını gözlemleyen ve bu şekilde sirkadiyen ritmin elde edildiğini bulan araştırmacılar (Brandeis Üniversitesi'nden Jeffrey Hall ve Michael Rosbash ile birlikte Rockefeller Üniversitesinden Michael Young) bu çalışma ile 2017 nobel ödülünü aldılar. Bu hipotez ile engelleyici (negatif) bir geri besleme mekanizması ile, PER proteininin kendi sentezini önleyebileceğini ve dolayısıyla kendi seviyesini sürekli, periyodik bir ritim ile düzenleyebileceğini ileri sürdüler (35).

Sonrasında yapılan binlerce moleküler ve epidemiyolojik çalışmada günlük sirkadiyen saatin bozulmasının insanlarda: uyku-uyanma döngüsü, kan basıncı, beslenme, enerji üretimi ve depolanması, bazı hormonların (melatonin, kortizon, serotonin, vb.) periyodik salınımı ve uzun vadede çabuk yaşlanma gibi fizyolojik işlevlerin aksamasına sebep olduğu; ayrıca bunların dışında davranış bozukluğu, nörolojik ve psikolojik hastalıklar, uyku bozukluğu, kanser, metabolik hastalıkların da sirkadiyen ritim bozukluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (35).

Çevresel ve sosyal koşullara uygun olan uyku-uyanıklık ritminin devamlı veya tekrarlayıcı tarzda bozulduğu klinik durumlar sirkadiyen ritim uyku bozuklukları (SRUB) olarak tanımlanır. Bu durum uykusuzluk, aşırı uykuluk ya da her ikisine de neden olur ve kişide fonksiyonel kayıplar ile sonuçlanır (33). Fonksiyonel kayıplar sosyal, mesleki, akademik ya da diğer önemli alanlarda performansta azalma olarak kendini gösterir. Bunun dışında ruhsal ve fiziksel patolojilere neden olur.

SRUB, altta yatan mekanizmalara göre 2 ana başlık altında sınıflandırılabilir;

1) Endojen sirkadiyen saatteki değişimlere bağlı (gecikmiş uyku fazı bozukluğu, erken uyku fazı bozukluğu, düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu, serbest giden uyku-uyanıklık ritim bozukluğu)

2) Çevresel veya sosyal yaşantının, endojen sirkadiyen saate göre uyumsuzluğuna bağlı (jet lag ve vardiyalı çalışma tipi uyku fazı bozukluğu) olarak iki ana başlık altında sınıflandırılabilir (30).

DSM-5'te ise bozukluğun alttürleri 'Yirmi Dört Saatlik (Sirkadiyen) Düzenle İlgili Uyku-Uyanıklık Bozuklukları' başlığı altında tanımlanmış olup, sınıflandırmaya jet lag tipi dâhil edilmemiştir. Bu sınıflandırmada daha çok kişinin içsel yirmi dört saatlik düzeni ile çevre koşullarının, toplumsal, işle ilgili çalışma düzeninin gerektirdiği uyku-uyanıklık düzeninin birbiriyle örtüşmemesine bağlı,

sürekli ya da yineleyici uyku bozukluğu örüntüsünden bahsedilir. Uyku bozukluğu, aşırı uyku hali ya da uykusuzluğa ya da her ikisine birden neden olabilir. Bununla birlikte klinikte belirgin bir bozulmaya ve toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur ve 6 başlıkta incelenir. Bu başlıklar ise, gecikmeli uyuma ve uyanma zamanı örüntüsü ile istenen daha erken saatlerde ya da alışlageldik daha erken saatlerde uyuyamama ve uyanamama ile karakterize ‘gecikmeli uyku evresi türü’; öne kaymış uyuma ve uyanma zamanı örüntüsü ile istenen daha geç saatlere dek ya da alışlageldik daha geç saatlere dek uyanık kalamama ve istenen daha geç saatlerde ya da alışlageldik daha geç saatlerde uyanamama ile karakterize ‘öne kaymış uyku evresi türü’; uyuma ve uyanmanın zamanlanmasının yirmi dört saatlik süre içinde değişmesi gibi, geçici bir düzensiz uyku-uyanıklık örüntüsü ile karakterize ‘düzensiz uyku uyanıklık türü’; uyuma ve uyanma zamanlarının her gün sürekli kayması (genellikle daha ileri ve daha ileri saatlere) ile giden, yirmi dört saatlik çevresel düzenle eş zamanlı gitmeyen uyku-uyanıklık döngüleri örüntüsü ile karakterize ‘ yirmi dört saatlik olmayan uyku-uyanıklık türü’; vardiyalı iş çizelgesinden ötürü, ana uyku evresi sırasında (uyunacak saatlerde) uykusuzluk çekme ve/ya da ana uyanıklık evresinde (uyanık kalınacak saatlerde) aşırı uykulu olma (yanlışlıkla uyumayı da kapsar) ile karakterize ‘vardiyalı iş türü’ ve tanımlanmamış tür şeklindedir. Bu uyku bozuklukları dönemsel (belirtiler en az bir ay, ancak üç aydan daha kısa sürer) , sürekli (belirtiler 3 ay ya da daha uzun sürer) ya da yineleyici (bir yıllık sürede iki ya da ikiden çok dönem vardır) tarzda olabilir.

Tanı için öncelikle uyku anamnezi ayrıntılı bir şekilde alınmalıdır. Ayrıca en az 7-14 günlük uyku günlüğü ve mümkünse aktigrafi kaydı tutulmalı ve sirkadiyen uyku bozukluğunun kendine özgü belirtileri gösterilmelidir. SRUB olarak tanımlanan bu durum; başka bir uyku bozukluğu, medikal ya da nöropsikiyatrik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile daha iyi açıklanamamalıdır. Eşlik ettiği düşünülen ya da şüpheli uyku bozukluğu nedenlerini ayırt etmek için Polisomnografi uygulanabilir.

SRUB olarak tanımlanan bu durumların patofizyolojisinde net olmasa da genetik, fizyolojik ve davranışsal faktörlerin birbirleri ile etkileştiği ve bu şekilde ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Gecikmiş Uyku Fazı Bozukluğu (GFUB)

Bu faz bozukluğunda hastalar 02:00-06:00 saatlerinden önce uykuya dalamazlar. Bundan dolayı da sabah erken zamanda uyanma güçlüğü yaşarlar. Sosyal nedenlerden dolayı erken kalkmaları gerektiğinde, toplam uyku sürelerinin kısa olmasından dolayı gündüz yorgun ve uykulu olmaktan şikayet ederler. Bunun sonucunda, fonksiyonel kayıp ve bozulmalar meydana gelir (36,37).

GUFB’de geç yatma ve kalkma zamanı davranışsal bir tercih veya yaşam tarzı tercihindendir; sirkadiyen bozukluğu olan hastalar, daha büyük çabalara rağmen, toplumsal programlara ve taleplere uyum sağlayamazlar.

Patofizyolojisinde CLOCK (Circadian locomotor output cycles kaput), PER3 (Human period 3) ve AANAT (Aralkylamine N-acetyltransferase) gibi sirkadiyen ritim genlerindeki polimorfizmlerin GUFB’e genetik yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir (38-40). Sirkadiyen ritim aşırı gecikmiş bir faz konumunda kalmıştır ve bu hipotez ile uyumlu olarak, endojen melatonin sekresyonu gece geç saatlere ya da sabahın erken saatlerine ertelenmiştir (41). Kişinin akşam saatlerinde maruz kaldığı ışığa karşı aşırı duyarlı olduğu ve bunun sonucunda melatonin sentezinin engellenerek faz gecikmesinin olduğu öne sürülmüştür (42).

Genel toplumdaki GUFB prevalansının %0.13-0.17 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (43,44). Adölesan ve genç erişkinlerde ise bu oran %3-8 olarak bildirilmektedir (45,46).

GUFB tanısı alan hastalarda depresyon, anksiyete ve madde kötüye kullanımı gibi psikiyatrik bozuklukların genel topluma oranla sık olduğu bulunmuştur (47). Bir

çalışmada da, hastaların %64'ünde orta ve ağır derecede depresif belirtilerin bulunduğu gösterilmiştir (48).

Tedavide temel yaklaşım hastalara uyku hijyeni hakkında bilgi vermek ve hastanın buna uyumunu sağlamak olmalıdır. GUFB'nun tedavisinde en yaygın kullanılan tedavi seçenekleri fototerapi ya da parlak ışık tedavisi, melatonin uygulaması, B12 vitamin uygulaması ve kronoterapidir (49). Kronoterapi yatma zamanının sistemli olarak geciktirildiği davranışçı bir tekniktir. Böylelikle 24 saatlik güne göre daha uzun bir biyolojik ritim sağlanır. Örneğin bir gün saat 13:00'da uykuya dalan ve on saat sonra uyanan kişiden ertesi gün 16:00'da uyanması ve on saat sonra uyanması istenir. Kişinin uykuya geçiş zamanı ile istenilen uykuya geçiş saati çakışana kadar uyku saati ileriye kaydırılır. Uykuya geçme ve uyanma zamanında günlük 3 saatlik gecikmeler uygulanması yolu ile bu çakışmanın sağlanması amaçlanır (50). Terapi işe yarıyorsa da, takip edilmesi oldukça zordur çünkü düzenli bir uyku programına uyumu ve uyumu gerektirir. GUFB'de sirkadiyen fazı erkene kaydırmak için sabah 07.00-09.00 saatleri arasında iki saat süre ile 2000-2500 lüks gücünde parlak ışık uygulaması ile birlikte akşam saatlerinde parlak ışıktan kaçınma önerilebilir (51). Günde 5 mg verilen melatonin de, GUFB'li bireylerde uyku süresini etkili bir şekilde ayarladığını gösteren çalışmalar vardır (52-54). Bir çalışmada melatonin, gece 22:00'da tüm hastalara uygulanmış (52), diğer çalışmalarda ise melatonin, her hasta için bireysel melatonin başlangıç zamanından 5 saat önce uygulanmıştır (53,54). Her iki protokolde de, melatonin, GUFB'li bireylerin uyku başlangıcı ve uyanma zamanlarını plaseboya göre daha erken saatlere kadar anlamlı olarak ilerlemiştir (52-54) ve bir çalışmada GUFB'li hastalarda uyanıklık ve bilişsel işlevleri geliştirdiği gösterilmiştir (54). Melatoninin tedavide etkinliği bildirilmiştir. Ancak melatoninin kullanım dozu, süresi ve zamanlaması hakkında henüz görüş birliği yoktur. Bununla birlikte oral melatonin dozundan çok kişiye verilme saatinin daha önemli olabileceği ile ilgili görüşler bulunmaktadır (54,55).

Erken(ilerlemiş) Uyku Fazı Bozukluğu (EUFB)

Sosyal olarak kabul edilen ya da istenilen zamanlardan daha erken uyuma ve uyanmayı tanımlar. Uyku saatlerindeki öne kayma iki saat ya da daha fazladır. Hastalar kendi istemleri dışında 18:00-21:00 saatleri arasında uykuya dalarlar ve 02:00-05:00 saatleri arasında uyanırlar (37,56,57). Aslında yaşa göre toplam uyku süresi ve uykunun kalitesi normal sınırlardadır. Uyku periyodunun genellikle sabit olması ile birlikte, uyku-uyanıklık saatleri erkene kaymış durumdadır (58).

EUFB'nin özellikle yaşlılarda görüldüğü belirtilmiştir. Yaşla ilişkili bir faz ilerlemesini düşündüren kanıtlar, erken yatış ve uyanış zamanı gösteren yaşlılarda uyku ve uyanıklık ritim çalışmalarından elde edilir. (59) GUFB'ye göre daha nadir görülür. Genç yaşlarda oldukça az görülürken, orta yaş ve yaşlılarda prevalansı yaklaşık %1 oranındadır (57,60).

Fizyopatolojisinde; genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Tanı, en az ardışık yedi gün, mümkün ise aktigrafi kaydı da tutularak, uyku fazının erken saatlere kaydığı gösterilerek konulur. Bazal melatoninin loş ışıktaki ölçülen başlangıç değeri ile minimum vücut çekirdek ısısının ölçümünde endojen sirkadiyen fazda erkene kayma olduğu gösterilebilir. Sabah erken uyanmanın depresyon hastalarında da olmasından dolayı ayırıcı tanıda depresyonun dışlanması gereklidir (37,57).

Yapılan çalışmalarda uykusuzluğu olan yaşlı bireylere gece melatonin (1 ila 3 hafta boyunca günde 0.3 ila 2.0 mg) uygulamasının, plasebo ile karşılaştırıldığında uykuyu önemli ölçüde iyileştirdiği gözlemlenmiştir (61-63).

Kronoterapi, istenilen yatma süresine ulaşılan kadar, sistematik bir şekilde yatma saatinin ilerletilmesi ile gerçekleşir; bu hastalarda başarılı olabilecek bir sistemdir (56). Akşam saat 19:00-21:00 arasında 2 saatlik parlak ışık uygulaması ve sabah erken saatlerde ışıktan kaçınma ile endojen faz geciktirilir. Bu sayede uyku etkinliği de artırılabilir (64,65).

Düzensiz Uyku-Uyanıklık Ritim Bozukluğu

Düzenli bir uyku ve uyanıklık ritminin olmadığı sirkadiyen ritim bozukluğudur. 24 saatlik sürede en az 3 kez tekrarlayan ve tipik olarak 2-4 saat süren kısa uyku periyotlarından söz edilir. Uyku ve uyanıklık dönemleri gün içerisine düzensiz dağılır. En uzun uyku süresi çoğunlukla 02:00-06:00 saatleri arasındadır (57,66). Alzheimer demansı (AD) olan hastaların davranışsal bozukluğu, düzensiz uyku-uyanıklık paterni ile karakterizedir. Bu hastalarda uyku bozukluğu, gece huzursuzluğu, “gün batımının devam etmesi” (yani, AD hastalarının karakteristik öğleden sonra konfüzyonu ve ajitasyonu) ve diğer sirkadiyen rahatsızlıklar sıklıkla görülür (67). AD'li hastalarda sirkadiyen değişikliklerin altında yatan faktörler arasında SKN nöronlarının kaybı vardır (68).

Düzensiz uyku-uyanıklık tipi ritim bozukluğu SKN hasarı veya SKN'nin fonksiyonel işlev kaybı sonucunda meydana gelir. Gözdeki katarakt oluşumu ya da retinohipotalamik yolaktaki patolojiler de, SKN'de ışık uyarını için azalmış yanıtı neden olabilir (69).

Hasta ve yakınları, 24 saatlik uyku-uyanıklık döngüsündeki düzensizliklerden yakınır. Gece uykusuzluğu ya da gün içinde aşırı uykululuk hali nedeniyle sıkıntılar yaşarlar. Eğer eşlik eden hastalık durumu yoksa; uyku-uyanıklık ritmini senkronize eden dış uyaranlardan yoksun kalma ve uyku hijyeninin kötü olduğu düşünülmelidir. Hastanın kullandığı ilaçlar ve alkol, madde kullanımı da ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

AD'li hastalarda uygulanan parlak ışık maruziyetinin, düzensiz uyku-uyanıklık periyotlarının iyileştirilmesinde terapötik olarak etkili olabileceği düşünülmektedir. Akşam (19:00-21:00 saat arası) parlak ışık (1500 ila 2000 lüks) tedavisinin, gece-zamanlı lokomotor aktiviteyi azalttığı ve AD'li hastalarda fayda gösterdiği bulunmuştur (70). Başka bir çalışmada, demansı olan yaşlı bireylere her gün sabahın erken saatlerinde parlak ışık uygulanmasının, uykuya harcanan zamanın yüzdesini ve uyku başlangıcını iletme eğilimini artırdığı gösterilmiştir (71). Bir başka çalışmada, 4 haftalık sabah ışık tedavisinin, melantonin seviyelerini, uyku-

uyanıklık ritminin amplitüdünü, toplam ve gece uyku sürelerini artırdığı; demans hastalarında gündüz uykusunu azalttığını ve davranış bozukluklarını belirgin olarak iyileştirdiğini bildirmiştir (72). Tek başına melatonin uygulamasının ise demans hastalarında yarar sağlamadığı gösterilmiştir (73). Psikomotor geriliği olan çocuklarda ise oral 3 mg melatoninin akşam kullanımı ile belirtilerde kontrol sağlandığı gösterilmiştir (74).

Tedavide hastaya uyku hijyeni ile ilgili bilgi verilmeli ve uyku hijyeni kurallarına uyulması sağlanmalıdır. Uyku ve uyanıklık periyotlarını planlayarak hastanın programa uymasının sağlanması çok önemlidir. Hastanın uyanık olduğu periyotlarda fiziksel ve sosyal aktivitelerde bulunması istenir. Bir çok hastada davranışsal ve çevresel düzenlemeler ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir (75).

Serbest Gidişli Uyku Fazı Bozukluğu

Serbest gidişli tip sirkadiyen ritim bozukluğu, görme fonksiyonu sağlam olan bireylerde oldukça nadir görülür. Total körlüğü bulunan bireylerde ise yaklaşık %50 oranında görülmektedir. Bu durumun ışığın ritim belirleyici fonksiyonunun bozulması nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (76).

Bu hastalara uyku hijyeni ile ilgili bilgi verilmeli ve düzenli uyku-uyanıklık programı oluşturulmalıdır. Ayrıca sosyal ve fiziksel aktivitelerin planlanması önem taşır. Total körlüğü bulunan çocuklarda ve genç yetişkinlerde yapılan bir çalışmada, tedavide uzun süreli melatonin uygulamasının etkili olduğu gösterilmiştir (77).

Vardiyalı Çalışma Tipi Uyku Fazı Bozukluğu

Vardiyalı (nöbet usulü) çalışma nedeniyle ortaya çıkan uykusuzluk ya da aşırı uykululuk durumudur. Kişide bu nedenle işlevsellik kaybına neden olur. Kişi iş performansında düşme yaşar ve dikkatinin azalması nedeniyle kazalarda artış meydana gelir (78).

Vardiyalı sistem ile çalışmak psikiyatrik bozukluklar açısından risk oluşturur ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Kişi günlük fiziksel ve sosyal aktivitelerden uzaklaşır ve psikososyal işlevsellik bozulur. Yakınmalar vardiyalı çalışma süresince devam eder (57,78). Bu nedenlerden dolayı genel olarak vardiya programlarının dönüşümlü ve yavaş geçişli olması tercih edilmektedir. Çalışan programı 1 hafta gece, 1 hafta akşam ve 1 hafta gündüz vardiyası şeklinde birer hafta dönüşümlü olarak planlanmalıdır. Tüm bu koruyucu tedbir ve planlamalara rağmen vardiyalı çalışanların yaklaşık % 10'unda vardiyalı çalışma tipi uyku fazı bozukluğu olduğu saptanmıştır (79).

Tedavide ilk etapta uyku hijyeni eğitimi verilir. Bununla birlikte parlak ışık uygulaması, sedatifler ve uyanıklığı arttırıcı ajanlardan da faydalanılır. Özellikle gece vardiyasında çalışanlar, gece boyunca dikkatini sürdürme ve uyanık kalmada sorun yaşarlar. Çalışmanın ilk iki saati içerisinde kafein tüketimi ile gece boyunca uyanıklık sağlanabilir ve çalışma sonrasında uykuya geçmede sıkıntı yaşanmadığı gösterilmiştir (80). Gece çok parlak iş yeri aydınlatmasının (>7000 lux), evde tamamen karanlık yerde gerçekleştirilen 8 saatlik uyku periyodu ile birleşmesi ile bir hafta içinde gönüllülerin sirkadiyen sistemlerini aşamalı olarak değiştiği gösterilmiştir (81). Tek doz triazolam (0.5mg) uygulaması vardiyalı çalışanlarda günlük uyku süresini ve kalitesini artırabilir ve uyku bozukluğunu iyileştirebilir ancak hipnotiklerin kullanımı tolerans ve bağımlılık problemlerinin oluşma olasılığının yüksek olması nedeniyle kısıtlıdır (82). Gece vardiyasında uyanıklığı sürdürebilmek için vardiyaya başlamadan önce 200 mg modafinil kullanımının faydalı olduğu ve iş performansında artış sağladığı gösterilmiştir (83). Gece vardiyası sonrasında oral melatonin kullanımı ile de sirkadiyen ritimde gecikme sağlanır. Ayrıca melatoninin hipnotik etkisi, sabah uykuya dalmada faydalı olabilir (84).

Bahsedildiği üzere insanın en belirgin sirkadiyen ritmi uyku-uyanıklık ritmidir. Aynı çevresel koşullar altında yaşayan insanların; benzer günlük aktivitelerde bulunmasına rağmen, değişen ritmik varyasyonlarının olması sirkadiyen ritimlerin ifadesini etkileyen bireysel farklılıklar olduğunu düşündürmektedir. En

belirgin bireysel farklılıklardan biri ise, endojen ritmik kontrole dayanan sabahlık-akşamlik tercihidir (2).

Sirkadyen ritim içerisinde uyku-uyanıklık döngüsü endojen ve eksojen faktörlerden etkilenir. Suprakiazmatik nükleus endojen; iş veya okul saatleri ve sosyal olaylar eksojen faktörlere örnek verilebilir. İnsanlar uyku uyanıklık döngüsü, vücut sıcaklığı, kortizol ve melatonin salgılanma zamanını da içeren biyolojik ve davranışsal ritimlerdeki farklılıklar açısından “morningness (sabahlılık ya da sabah tipi) ” ve “eveningness (akşamlılık ya da akşam tipi)” şeklinde farklı kronotiplere sahiptirler. Sirkadiyen tip sınıflamasına göre sabah tipi olan bireylerin akşam erken yatıp sabah erken kalktıkları ve sabah saatlerinde daha iyi hissettikleri ve performanslarının da akşam saatlerine göre sabah saatlerinde daha iyi olduğu belirtilirken; akşam tiplerinin özellikle hafta sonlarında daha belirgin olmak üzere gece geç saatte yattıkları, sabah güçlükle uyanabildikleri, kendilerini öğleden sonra daha iyi hissettikleri ve performanslarının da öğleden sonra daha iyi olduğu belirtilmektedir (2,85-90).

Bu konuya olan ilgi her geçen gün artmaktadır. Yapılan pek çok araştırma ile sirkadiyen tipoloji ve ruh sağlığı arasındaki ilişki incelenmiştir. Giannotti ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada 14-18 yaş arası lise öğrencilerini almış ve akşam tipi olmanın, hafta sonlarında daha geç yatma ve kalkma ile daha fazla uyku süresi; hafta içinde daha az uyuma, düzensiz uyuma-uyanma ve yetersiz uyku gibi durumlarla bağlantılı olduğunu belirtmişlerdir. Buna ek olarak, akşam tipi bireylerde gün içinde uykulu hissetme şikâyeti fazladır ve uykuyla ilgili uyumsuz inançları daha fazladır (91).

Akşam tipi bireyler biyolojik ritimleri ile uyumlu olmayan bu duruma alışmakta sabah tipine göre daha çok zorlanırlar. Bu nedenle çeşitli psikiyatrik sorunlar sabah tiplerine göre daha fazla yaşanmaktadır. Örneğin akşam tiplerinde, sabah tipine kıyasla, daha fazla duygusal problem ve dikkat problemi (91), depresif bulgu ve daha düşük akademik başarı (92) düzeyi mevcuttur. Ayrıca, akşam tipi

olmak alkol-madde bağımlılığı (93) ve duygulanım bozukluğu gibi bazı psikiyatrik rahatsızlıklar ile de ilişkilendirilir.

Torsvall ve Akerstedt (94), Ishihara ve arkadaşları (95) ve Neubauer (96) yaptıkları çalışmalarda, akşam tipinde nevrozluğun sabah tipinden daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Sağlıklı bireylerde akşam tipi olmak depresyon gelişimi için predispozan faktör olarak değerlendirilir. Bununla birlikte akşam tipi depresif hastalarda depresyon skorları ve intihar düşüncesi yüksek; uyku kalitesi ise düşük olarak bulunmuştur (97). Akşam tipi ile depresyon ilişkisinde nörotisizm, dürtüsellik, stresli yaşam biçimi, uyku bozuklukları (düzensiz uyku-uyanıklık döngüsü, azalmış uyku etkinliği ve azalmış yavaş dalga uykusu) gibi özelliklerin rolü olsa da altta yatan kronobiyolojik sebep bu bireylerde depresyonla ilişkili sirkadyen ritim düzensizliklerinin olmasıdır (98). Bununla birlikte, Meccaci ve ark. (99) ile Wilson (100) da sabah tipinde akşam tipinden daha şiddetli psikotizm olduğunu belgelemiştir.

Cinsiyet ve sirkadyen tipoloji arasındaki ilişki konusunda net bir bilgi yoktur. Kerkhof'un yaptığı bir incelemede, erkekler ve kadınlar arasındaki ritmik farklılıkların az ve tutarsız olduğu görülmüştür (101). Ancak, daha büyük örneklem içeren çalışmalarda kadınların SAÖ skorlarının daha yüksek olduğu ve sabahlılık oranlarının daha fazla olduğu bulunmuştur (102).

2.2 Silik Nörolojik Belirtiler

Silik nörolojik belirtiler, iyi tanımlanmış herhangi bir nörolojik sendromun bir parçası olmadığına inanılan ve özgül beyin bölgesindeki bozuklukla ilişkili olmayan veya lokalize edilemeyen nörolojik anormallikler olarak tanımlanır. Silik nörolojik belirtilerin nasıl oluştuğu tam anlamıyla bilinmemektedir. Bununla birlikte, bunların genetik etmenlerle ilişkili olduğu ve sinir sisteminin gelişim sürecindeki sapmalar yüzünden ortaya çıkan belirtiler oldukları yönünde bir kanaat oluşmuştur.

Klinik muayene ile kolayca saptanabilen silik belirtilerle, beynin belirli bir bölgesindeki bozukluktan çok, beynin değişik bölgelerinin bir arada çalışmasını gerektiren işlevlerin ölçüldüğü düşünülmektedir. Silik belirtiler terimini ilk kez Bender 1947’de muhtemel bir nörolojik hastalığa işaret eden bulguları tanımlamak amacıyla kullanmıştır; bu terimin teşhis konmasını sağlayamayan, belli bir anatomik bölgeyi göstermeyen, güvenilir olmayan, gözden kaçan noktalar gibi anlamları da vardır (103).

Bununla birlikte, beyin görüntüleme teknolojilerini kullanan en yeni çalışmalar, SNB’nin spesifik beyin bölgeleri; hatta beyin bağlantıları ile ilişkili olabileceği yönündedir (104-107). Örneğin, araştırmacılar, motor koordinasyon ve duysal fonksiyon işaretlerinden yüksek puan alan şizofrenlerde ve sağlıklı gönüllülerde putamen, globus pallidus ve talamus gibi subkortikal yapıların gri madde hacminin azaldığını bulmuşlardır (104,105).

SNB sıklıkla nöroanatomik lokalizasyon ile ilişkili küme kategorilerine ayrılarak incelenir. En yaygın kullanılan kategoriler birleştirici duysal fonksiyon (parietal lobla ilişkili), motor koordinasyon (frontal lob ve serebellum ile ilişkili), karmaşık motor davranışların sıralanması (prefrontal korteks ile ilişkili), ilkel refleksleri içeren “diğer” kategorileridir (frontal lob ile ilgili). Psikiyatrik hastalıklardaki beyin fonksiyon bozukluklarının araştırılmasında SNB’nin kullanılması kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntemdir (108,109).

Önceki çalışmalarda silik nörolojik belirtiler genel olarak şizofrenide çalışılmış ve şizofreni hastalarında diğer psikiyatrik hastalıklara göre daha yüksek oranda bulunduğu gözlenmiştir (108,110). SNB ile cinsiyet, sosyoekonomik düzey ve ırk farklılıkları arasındaki ilişki pek çok defa çalışılmıştır (111,112). Yeni çalışmaların bir bölümünde nörolojik bozukluğun yaşla arttığı gösterilmiştir (113,114). Cinsiyetin silik nörolojik belirtileri etkilemediği sonucuna varan birçok araştırma bulunmaktadır (108). Ancak bir çalışmada, ailesinde şizofreni hastası bulunan kadın hastalarda silik nörolojik belirtilerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (115).

Bununla birlikte görüntüleme teknolojilerinin artması ile SNB'nin belli beyin bölgeleri veya hatta beyin bağlantıları ile ilişkili olabildiği bulunmuştur (105-107,116). Araştırmacılar hem sağlıklılarda hem de ilk başlangıçlı şizofreni tanılı hastalarda motor koordinasyon ve duyuşal integrasyon işarelerinde yüksek puana sahip olanların putamen, globus pallidus ve talamusu içeren subkortikal yapılarıdaki gri cevher volümünde azalma olduğunu bulmuşlardır (105,116). Bu bilgilerden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada bilişsel becerileri zayıflamış ancak demansı olmayan yaşlı hastalarda silik nörolojik belirtilerin sağlıklılara oranla artmış olduğu, ancak demans hastaları ile karşılaştırıldığında ise demans hastalarında daha yüksek oranların bulunduğu bildirilmiştir (117). Hatta öyle ki yapılan bir çalışmada SNB'nin klinik AD'ye ilerlemenin bir yordayıcısı olabileceği iddia edilmiştir (118). Tüm bunların dışında OKB, alkol bağımlılığı, uyuşturucu-madde kullanımı, bipolar bozukluk gibi bazı diğer eksen-I bozukluklarında da SNB skorlarında artış olduğu gösterilmiştir (12-13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Evreni

3.1.1. Olgu grubu

Çalışmaya dahil edilen kişiler Afyon Kocatepe Üniversitesi öğrencileri arasından rastgele biçimde seçilmiştir. Yaş aralığı 18-40 olarak belirlenmiştir. Çalışma için 50 sabah tipi ve 50 akşam tipi bireyin istatistiksel açıdan anlamlılık sağlamak amacıyla alınması hedeflenmiş; bunun için toplam 100 bireyi buluncaya dek ölçek ile tarama yapılmıştır. Bireylere aydınlatılmış onam formu verilip onayları alınmıştır.

3.1.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1.Üniversite öğrencisi olmak
- 2.Sağlıklı olmak
- 3.Fiziksel ve nörolojik durumu etkileyen herhangi bir ilaç kullanmıyor olmak
- 4.Uyku uyanıklık döngüsünü etkileyen bir ilaç kullanmıyor olmak
- 5.18-40 yaş aralığında olmak
6. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

3.1.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik bozukluğun olması
- 2.Fiziksel ve nörolojik durumu etkileyen herhangi bir ilaç kullanıyor olması
3. Alkol, madde veya ilaç bağımlılığının bulunması

3.2. Gereçler

3.2.1. Sosyo-demografik veri formu

Araştırmacılar tarafından hazırlanan, katılımcıların yaş cinsiyet, boy, kilo özellikleri ve çalışmayı etkileyebilecek sigara, kahve kullanımı ve uyku ritüellerini belirlemeye yönelik olgu grubundaki bireyler tarafından doldurulan görüşme formudur.

3.2.2. Sabahlılık-Akşamlılık Ölçeği

SAÖ, 1976 yılında Horne ve Östberg tarafından bireylerin sirkadiyen ritim farklılıklarını ve kişiler arası davranışsal biyolojik ritim değişikliklerini incelemek amacıyla geliştirilmiştir. Toplam 19 sorudan oluşan likert ölçek tipinde bir ankettir. Olası cevaplar 4 seçenek şeklinde verilmiştir. Her bir cevap seçeneği anlaşılır bir şekilde şematize edilmiştir. 1, 2. ve 10. soruların cevabında zaman cetveli kullanılmıştır. Bu cetvel 15 dakikalık zaman dilimlerine ayrılmış olup 7 saatlik zaman dilimini göstermektedir. Diğer soruların cevap seçenekleri ise kutucuklar şeklinde hazırlanmıştır. Her soru için işaretledikleri cevaba göre farklı puan alan katılımcılar, 3-9 ve 13-16. sorular için 1-4 arasında 1, 2, 10, 17 ve 18 sorular için 1-5, 11 ve 19. sorular için 0-6, 12. soru için 0-5 arasında puan almaktadırlar. SAÖ 16 ila 86 arasında değişen puan verir. Yüksek puanlar sabah, düşük puanlar ise katılımcının akşam tipi olduğunu göstermektedir. SAÖ 16-41 puan arasını akşamlılık tipi olarak; 59-86 puan arasını sabahlılık tipi olarak sınıflandırır. SAÖ, Türk versiyonunun psikometrik özellikleri Agargun ve arkadaşları tarafından test edilmiştir (119).

3.2.3. SCL-90

Toplam 90 soruluk bir test olup, sorular 9 alt grupta toplanmaktadır. Somatizasyon (12 madde), obsesif- kompulsif belirtiler (10 madde), kişiler arası duyarlılık (9 madde), depresyon (13 madde), anksiyete (10 madde), öfke, düşmanlık (6 madde), fobik anksiyete (7 madde), paranoid düşünceler (6 madde), psikotik

belirtiler (10 madde) ve daha çok uyku ve yeme sorunları ile ilgili 7 maddelik bir ek skala.

Sorular, 0'dan 4'e kadar puanlanmıştır. (0:hiç, 1: çok az, 2: orta derecede, 3: oldukça fazla, 4: ileri derece). Alt ölçek puanları ile semptom dağılımı değerlendirilmektedir. 90 soruya verilen yanıtların toplam puanının soru sayısına bölünmesi genel şiddet puanını (GSI; ruhsal belirti düzeyi) oluşturmaktadır. GSI'nin 1'in üzerinde bulunması, belirtilerin psikopatolojik düzeyde olduğunu göstermektedir.

3.2.4. Nörolojik Değerlendirme Ölçeği

Nörolojik değerlendirme ölçeği (NDÖ-Neurological Evaluation Scale; NES) Buchanan ile Heinrichs tarafından 1989'da geliştirilmiştir. Başta psikiyatri olmak üzere, majör nörolojik tablolar dışında kalan bozukluklardaki sub-sendromal, nöroanatomik olarak tam lokalize edilemeyen, özgül muayene ile belirlenebilen, günlük yaşamda yakınma konusu olmayan, klinikte hekime başvuruya neden olmayan bazı belirtileri temsil eder. Nörolojik Değerlendirme Ölçeği başlıca üç farklı alanda işlev bozukluğunu değerlendirmektedir:

1.Söndürme, Grafestezi, Stereogonozis, sağ-sol konfüzyonu ve bozulmuş işitsel görsel bütünlük gibi bütüncüsel duyuşal işlev bozukluğu itemleri

2.Ardısıra yürüyüş, parmak burun testi, parmak-başparmak karışıklığı, disdiadokinezi gibi motor koordinasyon itemleri

3.Yumruk-halka testi, yumruk-kenar avuç içi testi ve Ozeretski testi gibi karmaşık motor eylemler dizisi itemlerini içermektedir.

Ölçek 26 itemden oluşmakta ve bu itemlerin 14 tanesi vücudun her iki yarısı için ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Her item 'anormallik yok' , 'hafif ancak kesin bir bozulma var' ve 'belirgin bir bozulma var' şeklinde 3 aşamalı olarak

değerlendirilmektedir. Sadece emme ve burun refleksleri ‘var’ ve ‘yok’ olarak değerlendirilmiştir.

3.3. Uygulama

Bütün testler Afyon Kocatepe Üniversite’sinde eğitim görmekte olan bireylere klinik görüşmeden sonra yüz yüze görüşme yöntemiyle uygulanmıştır. Bireylerden sosyodemografik veri formu, SCL-90 testi ve sabahlılık- akşamlılık ölçeğini doldurmaları istenmiş; Nörolojik Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır.

Çalışma grubuna alınan tüm bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında sözel ve yazılı bilgi verildikten sonra bu kişilerin sözlü ve yazılı onayları alınmıştır. Çalışmamız Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan onay almıştır.

3.4. Verilerin Analizi

İstatistiksel değerlendirmeler “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20” paket programında yapılmıştır. Yanılma düzeyi olarak $p = 0,05$ değeri belirlendi. Bu değere eşit ve ya da küçük p değerleri için, istatistiksel olarak önemlilik değeri ($p < 0,05$) olarak kabul edilmiştir. Bağımsız iki grubun sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında student-t testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Örneklem

Çalışmaya SAÖ puanlamasına göre belirlenen 50 sabah tipi, 50 akşam tipi sağlıklı bireyler alınmıştır. Tanı gruplarındaki kadın erkek dağılımı, yaş ortalamaları vücut kitle indeksleri ve kahve, sigara alışkanlıkları ile gün içinde uyuyup uyumayanların gruplarda dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir

4.2. Sosyo-demografik Özellikler ve Alışkanlıklar

Sabah ve akşam tipi gruplara ait sosyodemografik veriler Tablo 1’de verilmiştir. Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında akşam tipi olan grubun %68’i kadın, %32’si erkek; sabah tipi grubun ise %54’ü kadın; %46’sı ise erkekti. Yaş ortalaması akşam tipi grupta 23,04, sabah tipi grupta 23,16; vücut kitle indeksi ortalamaları ise akşam tipi grupta 22,33, sabah tipi grupta 22,66 olarak gözlenmiştir. Akşam tipi olan grubun %80’i, sabah tipi olan grubun ise %88’i gün içerisinde kahve tükettiğini; akşam tipi olan grubun %20’si, sabah tipi olan grubun ise %18’i sigara kullandığını belirtti. Gün içinde uyuma alışkanlığınız var mı sorusunu akşam tipi olanların %60’ı, sabah tipi olanların ise %34’ü evet olarak yanıtladı.

İki grup arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksleri ile kahve ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak gruplar arasında gün içinde uyku uyuma alışkanlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($X^2:6,78$ $p<0,05$). Akşam tipi olan grupta, sabah tipi olan gruba göre gün içinde uyku uyuma oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 1- Sabah tipi ve akşam tipi gruplarda sosyodemografik verilerin dağılımı

	Akşam tipi N=50	Sabah tipi N=50	t/x²	p
Cinsiyet				
Kadın	34 (%68)	27(%54)	X²= 2,06	0,151
Erkek	16(%32)	23(%46)		
Yaş	23,04 (±2,8)	23,16 (±3,07)	T= -0,204	0,839
Kahve				
İçmiyor	10 (%20)	6 (%12)	X²= 1,19	0,275
İçiyor	40(%80)	44 (%88)		
Sigara				
İçmiyor	40 (%80)	41 (%82)	X²= 0,065	0,799
İçiyor	10 (%20)	9 (%18)		
Gün içi uyku				
Uyumuyor	20 (%40)	33 (%66)	X²= 6,78	0,009
Uyuyor	30 (%60)	17 (%34)		
BMİ	22,33 (±3,78)	22,66 (±3,52)	t= -0,441	0,660

Student's t test ve ki kare testleri kullanılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BMİ:Vücut Kitle İndeksi

4.3. Silik Nörolojik Belirtiler

Silik nörolojik belirtilerin karşılaştırmalı analizi tablo 2’de özetlenmiştir. SNB toplam puanının ortalaması akşam tipi olan grupta 0,12 iken sabah tipi olan grupta 0,14 olarak sonuçlanmıştır. Silik nörolojik belirtilerin akşam tipi ve sabah tipi olan gruplarda karşılaştırılmasında; duyu algılarının birleştirilmesi ($p=0,335$), motor koordinasyon ($p=0,547$), motor hareketlerin ardışık düzene sokulması ($p=0,753$), diğer testler ($p=0,219$) alt grupları ve toplam SNB puanında ($p=0,480$) sabah tipi ve akşam tipi olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 2. SNB skorlarının analizi

	Akşam tipi N=50	Sabah tipi N=50	p
Toplam SNB puanı	0,126($\pm 0,09$)	0,142($\pm 0,12$)	0,480
Duyu algılarının bütünleştirilmesi	0,780($\pm 0,10$)	0,100($\pm 0,11$)	0,335
Motor koordinasyon	0,750($\pm 0,10$)	0,060($\pm 0,14$)	0,547
Motor hareketlerin ardışık düzene sokulması	0,272($\pm 0,31$)	0,252($\pm 0,31$)	0,753
Diğer testler toplamı	0,116($\pm 0,133$)	0,150($\pm 0,13$)	0,219

Student’s t test ve ki kare testleri kullanılmıştır. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.4. SCL-90 Ölçek Bulguları

SCL-90 ölçeği sabah tipi ve akşam tipi olan gruplara uygulanmıştır. Psikiyatrik tarama amaçlı kullanılan bu ölçeğin kesim puanı olarak GSI=1 puan olarak yaygınlıkla önerilmektedir. Sabah tipi ve akşam tipi olan gruplarda SCL-90 alt ölçek puanları ve ortalama puanların karşılaştırılması tablo 3'te gösterilmiştir. İki grup arasında akşam tipi olanlarda SCL-90 somatizasyon ve öfke alt ölçek puanları sabah tipi olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer alt ölçek puanlarında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 3.SCL-90 skorlarının analizi

	Akşam tipi N=50	Sabah tipi N=50	t	p
SOMATİZASYON	0,79(±0,57)	0,56(±0,44)	t=2,3	0,024
OKB	1,22(±0,70)	1,07(±0,63)	t=1,13	0,257
KAD	0,90(±0,62)	0,87(±0,72)	t=0,23	0,818
DEPRESYON	1,04(±0,72)	0,78(±0,65)	t=1,89	0,061
ANKSİYETE	0,71(±0,69)	0,56(±0,58)	t=1,14	0,255
ÖFKE	0,87(±0,81)	0,57(±0,49)	t=2,27	0,025
FOBİ	0,33(±0,38)	0,28(±0,40)	t=0,61	0,538
PARANOİD	0,77(±0,57)	0,85(±0,64)	t=0,71	0,477
PSİKOTİZM	0,54(±0,72)	0,45(±0,53)	t=0,70	0,482
EK SKALA	0,86(±0,59)	0,72(±0,63)	t=1,13	0,261
SCL ORTALAMA	0,83(±0,55)	0,69(±0,48)	t=1,42	0,158

4.5. Silik Nörolojik Bulguların SCL-90 Skorları ile Karşılaştırma ve Korelasyonları

SNB puanı ile SCL-90 ortalama puanları arasında yapılan korelasyon sonucunda, SNB motor puan ortalamaları ile SCL-90 alt ölçeklerinden somatizasyon (p:0,01 r:0,257), depresyon (p:0,007 r:0,270), OKB (p:0,040 r:0,206) ve KAD (p:0,024 r:0,226) alt ölçek puanlarının ortalamaları arasında pozitif yönde anlamlı doğrusal ilişki saptandı. SNB diğer alt grupları olan duyu algılarının bütünleştirilmesi, motor hareketlerin ardışık düzene sokulması ve diğer testlerin alt toplamı ile SCL-90 alt ölçek ortalama puanları arasında bir korelasyon bulunamamıştır.

Tablo 4- SNB ile SCL 90 arasındaki korelasyon analizi

	SNB DUYU			SNB MOTOR			SNB KARMAŞIK MOTOR			SNB DİĞER			SNB TOPLAM		
	r	p	N	r	p	N	r	p	N	r	p	N	r	p	N
SOMATİZASYON	,050	,621	100	,257"	,010	100	-,002	,988	100	,091	,370	100	,111	,273	100
DEPRESYON	,049	,631	100	,270"	,007	100	-,046	,653	100	,042	,681	100	,063	,536	100
OKB	,036	,725	100	,206"	,040"	100	-,074	,463	100	,169	,093	100	,115	,256	100
KAD	,139	,169	100	,226	,024	100	-,091	,366	100	,019	,850	100	,039	,704	100
ANKSİYETE	,074	,466	100	,168	,095	100	-,093	,359	100	,067	,509	100	,044	,663	100
ÖFKE	,195	,051	100	,118	,243	100	-,039	,699	100	,057	,574	100	,078	,442	100
FOBİ	,068	,499	100	,100	,324	100	-,055	,585	100	,053	,601	100	,039	,698	100
PARANOID	,195	,052	100	,187	,063	100	-,119	,240	100	,028	,779	100	,037	,718	100
PSİKOTİZM	,032	,752	100	,126	,211	100	-,133	,187	100	-,037	,714	100	-,054	,592	100
SCLORT	,082	,418	100	,230	,021	100	-,086	,393	100	,062	,542	100	,056	,577	100
BMI	,044	,665	100	-,064	,528	100	-,016	,878	100	,129	,200	100	,071	,485	100
YAŞ	-,127	,207	100	,117	,246	100	,136	,176	100	-,011	,917	100	,050	,624	100

5. TARTIŞMA

Son yıllarda silik nörolojik belirtilere olan ilgi giderek artmaktadır. Psikiyatrik bozukluğa sahip hastalarda silik nörolojik belirtilerin sıklıkla görüldüğü bildirilmektedir. Bununla birlikte bir psikiyatrik bozukluğa sahip olmayan bireylerde yaşam stili ile nörolojik belirtiler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yoktur. Biz psikiyatrik hastalığı bulunmayan sağlıklı gönüllü öğrenciler ile çalışmamızı yürüttük ve biyolojik ritmin silik nörolojik belirtilerle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık. Bu yönüyle çalışmamız bu alanda literatürde bilinen homojen katılımlı grubun bir araya geldiği ilk çalışmadır.

5.1. Sabahlılık Akşamlilik Ölçeği –Sosyodemografik Özellikler

Horne ve Östberg tarafından bireylerin sirkadiyen ritim farklılıklarını ve kişiler arası davranışsal biyolojik ritim değişikliklerini incelemek amacıyla geliştirilmiş olan bu ölçek ile çalışmaya dahil edilen 50 akşam tipi, 50 sabah tipi kadın cinsiyetteki katılımcıların her iki grupta daha yüksek oranda bulunduğu gözlemlenmiştir. Oysa Chelminski ve arkadaşlarının (102), Natale ve Adan'ın (120)yaptığı çalışmalarda akşam tipi olan grupta erkeklerin; sabah tipi olan grupta ise kadınların oranının yüksek olduğu bildirilmiştir.

Gün içinde kahve tüketenlerle, kahve tüketimi olmayanların oranına bakıldığında, diğer çalışmalardan farklı bir bulgu elde edilmiştir. Daha önce yapılmış çalışmalarda (89,91,93,121), bu oran akşam tipi olanlarda daha yüksek bulunmuşken; bu çalışmada sabah tipi olan grupta (%88), akşam tipi olan gruptan (%80) daha yüksek bulunmuştur. Sigara içme oranı ise diğer çalışmalarla uyumlu olacak şekilde akşam tipi olan grupta daha yüksek olarak bulunmuştur. Gün içi kahve tüketme oranlarının her iki grupta da yüksek ve birbirine çok yakın olmasının çalışmada büyük oranda Tıp Fakültesi öğrencilerinin bulunmasına ve bu öğrencilerin yoğun ders saatleri ve çalışma programları nedeni psikoaktif madde ihtiyacının fazla olmasına bağlı self medikasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Gün içinde uyku uyuma ihtiyacı duyanların oranı ise akşam tipi olan grupta %60 iken, sabah tipi olan grupta %34 olarak bulunmuştur. Akşam tipi olmanın çalışma süreleriyle bağlantılı olarak, hafta içinde daha az uyuma bununla birlikte düzensiz uyuma-uyanma ve yetersiz uyku gibi durumlarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (91). Bununla ilişkisi olarak akşam tipi olanlar gün içinde uyku uyuma ihtiyaçları fazla olacaktır.

Çalışmamızda sabah tipi sirkadyen ritme sahip olanların vücut kitle indeksi ile akşam tipi sirkadyen ritme sahip olanların vücut kitle indeksini karşılaştırdığımızda iki grup arasında fark bulunamamıştır. Düzensiz yeme paterni ve akşamları daha fazla kalori alımının akşam tipi ritme sahip olanlarda daha fazla olduğunu ve akşam tipi olmanın obezite için risk faktörü olduğunu öne süren çalışmalar bulunmaktadır (122,123).

5.2. Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği – Silik Nörolojik Belirtiler

Silik nörolojik belirti ölçeğinde kategoriler, birleştirici duyuşal fonksiyon (parietal lobla ilişkili), motor koordinasyon (frontal lob ve serebellum ile ilişkili), karmaşık motor davranışların sıralanması (prefrontal korteks ile ilişkili), ilkel refleksleri içeren “diğer” kategorileridir (frontal lob ile ilgili) (108). Çalışmamızda, tarif edilen tüm SNB alt gruplarının akşam tipi ve sabah tipi gruplarında karşılaştırmasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. SNB toplam puanına bakıldığında da iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

SNB toplam puanlarının ortalaması akşam tipi grupta 0,12 iken sabah tipi grupta 0,14 olarak görölmüştür. Oysa ortalama SNB puanı, Çakıcı ve ark.’nın (124) sağlıklı bireylerde yapılan çalışmasında 7,2; Poyraz’ın (125) şizofrenler, kardeşleri ve kontrollerle yaptığı çalışmada 6 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, çalışmamızdaki sağlıklı bireylerin ortalamasından belirgin yüksektir. Çünkü bu çalışmalarda sağlıklı grubun yaş ortalaması bizim çalışma grubumuzdan daha yüksektir ve öğrenim seviyeleri de bizim grubumuza oranla daha düşük seviyelerdedir. Daha önce yapılan çalışmalarda nörolojik belirtiler ile öğrenim seviyesi arasında ters (126-129); yaş ile

pozitif bir ilişki görüldüğü (113,130) göz önünde bulundurulduğunda bu sonuç beklenen bir sonuç olmuştur.

5.3. Sabahlılık Akşamhılık Ölçeği – SCL90

Sağlıklı bireylerde uyku-uyanıklık döngüsü hem endojen hem de eksojen faktörlerden etkilenebilmektedir. Kronotip farklılığı gösteren bireyler(sabah-akşam tipi), yemek yeme zamanı, performans, ruh hali, uyanıklık, iştah, vücut ısısı, kortizol ve melatonin sekresyonu dahil olmak üzere bir takım psikolojik, davranışsal ve biyolojik değişkenler üzerinde farklılık gösterirler (85,101,120,131-135).

Bir çalışmada akşam tipi bireylerin sabah tipi bireylerden daha fazla dışa dönük olduğu bulunmuştur (136). Ayrıca akşam tipi bireylerin daha yüksek yenilik arayışı, daha az zarardan kaçınma gibi özelliklerle karakterize oldukları bildirilmiştir. (86) Bununla birlikte akşam tiplerinin risk aldıkları, bağımsız ve uyumsuz bir şekilde hareket etmeye ve geleneksel kalıpları takip etmeye direndikleri gösterilmiştir (137) ve akşam tiplerinde dikkatsizlik, saldırgan ve suçlu davranışlar, düşünce ve sosyal problemler gibi davranış problemleri riski artmaktadır (131).

Sabah tipi olan bireylerin ise daha sağlıklı bir yaşam tarzına ve daha güçlü bir iç kontrol odağına sahip oldukları, daha bilinçli oldukları ve akşam tipi olanlara göre daha yüksek benlik saygısına sahip oldukları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (136,138).

Suprakiazmatik nükleusun başlıca afferent yolu olan raphe yolağındaki düşük serotoninerjik seviyelerin akşam tipi olmak ile ilişkili olabileceği (139); dolayısıyla da akşam tipi olmanın bozulmuş sirkadiyen ritim ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (140). Bu patolojik süreçler duyguları düzenlemede başarısızlıkla sonuçlanabilir, bu da akşam tipi deneklerde olumsuz dürtüsel davranışlara yol açar.

Torsvall ve Akerstedt (94), Ishihara ve ark. (95) ve Neubauer (96) yaptıkları çalışmalarda akşam tipi olanlarda nörosizmin sabah tipi olanlardan daha yüksek

olduğunu bulmuşlardır. Drennan ve arkadaşları, majör depresif bozukluk teşhisi konulan hastaların aynı yaş ve cinsiyette olan kontrol gruplarına göre daha fazla akşam tipi olduğunu bulmuşlardır (141); hatta sağlıklı gruplarda da akşam tipi olanlarda depresyon puanları sabah tipi olanlara oranla daha yüksek bulunmuştur (138,142). Bazı araştırmacılar ise, sabah tipi olmanın depresyona karşı koruma sağlayan bir faktör olduğunu vurgulamışlardır (143). Depresyon puanlarında ve dürtüsellikte artışa ek olarak akşam tipi olanlarda ayrıca intihar eğilimi ile anlamlı ilişkilerin var olabileceği görülmüştür (131,143,144). İntihar girişimi diğer intihar girişimleri için en önemli risk faktörüdür ve dürtüsellik intihar girişimi ile ilişkili kişilik özelliğidir. Selvi ve ark. da yaptıkları çalışmada dürtüsel olmanın şiddetli bir intihar girişimi için risk faktörü olduğunu ve akşam tipi olan bireylerde dürtüsellik artmış olduğunu buldular (97).

Bu çalışmada, iki grup arasında akşam tipi olanlarda öfke ve somatizasyon alt puanları sabah tipi olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Depresyon puanları arasında anlamlı fark bulunmamasına karşın akşam tipi olan grupta depresyon puan ortalamasına bakıldığında sabah tipi olan gruba göre yükseklik diğer alt gruplara oranla daha fazla bulunmuştur ve kesme puanı olan 1 değerinin üstündedir. Öfke ve somatizasyon puanları arasındaki farklılığın ise semptom olarak depresyonda sık görülmelerinden kaynaklandığı düşünülebilir. Bu bulgulara bakıldığında literatürdeki diğer çalışmalar ile benzer olduğu görülmüştür. Yani elde ettiğimiz sonuçlar ve daha önce yapılmış çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, akşam tipi olmanın ruhsal bozukluklar için bir risk faktörü olarak tanımlanabileceği söylenebilir.

5.4. SNB ile SCL 90

Silik nörolojik belirtilerle psikopatoloji arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışmanın özellikle şizofreni üzerinde durduğu görülmüştür. Ayrıca obsesif kompulsif bozukluk, alkol bağımlılığı, uyuşturucu madde kullanımı, bipolar bozukluk gibi bazı diğer eksen-I bozukluklarında da SNB skorlarında artış olduğu gösterilmiştir (12,13). Ancak şizofreni hastalarında, OKB (12), alkol bağımlılığı

(127), psikoaktif madde kullanımı, iki uçlu bozukluk (145), şizofreni dışındaki psikozlar (146), duygudurum bozuklukları (147,148) ve psikoz dışındaki çeşitli ruhsal hastalıklara oranla (149) silik nörolojik belirtilerin daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Çalışmaların büyük çoğunluğunda şizofreni hastalarında bildirilen silik nörolojik belirti oranları %50-65, sağlıklı kişilerde ise %5 dolaylarındadır (150). Bununla birlikte çalışmaların çoğuna göre nörolojik bozukluğun şiddeti şizofreni hastasının sağlıklı olan yakınında hastada olduğundan daha düşük düzeyde, toplumdaki sağlıklı kişilerdekenden ise daha yüksek düzeydedir. Ismail ve ark. (151) hastalarla kardeşlerinde saptanan silik nörolojik belirtilerin, özellikle de motor koordinasyon bozukluğunun birbiriyle bağlantılı olduğunu belirtmişlerdir; bu da motor bozukluğun genetik yapıyla daha çok bağlantılı olabileceğini ortaya koymaktadır. Sanders ve ark.'da (152) şizofreni hastalarının bulunduğu 8 aileden toplam 96 kişide nörolojik belirtileri incelemişler, nörolojik bozukluğun ortaya çıkmasında özellikle motor belirtilerde kalıtımın belirgin bir rolü olduğunu görmüşlerdir. Bu hastalardaki motor belirtilerin öncelikle doğum sırasında meydana gelen komplikasyonlara bağlı olabileceği düşünülmüş ancak sonrasında yapılan çalışmalarda hastalarla kardeşlerinde doğum sırasında ortaya çıkan komplikasyonların sağlıklı kişilerdekenden daha fazla olduğu, ancak hastalarla kardeşleri arasında bu yönden anlamlı bir farklılık olmadığını bulduklarında bu belirtilerin genetik bozuklukla doğrudan doğruya bağlantılı olduğunu düşünmüşlerdir (153).

Bizim çalışmamızda sağlıklı bireylerde SCL-90 ile psikolojik belirti şiddeti bakılmıştır. Sonucunda ise SCL-90 alt ölçeklerinden Somatizasyon, Depresyon, OKB ve KAD alt ölçek puanlarının ortalamaları ile SNB alt ölçeklerinden yalnızca motor belirtiler arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmanın yalnızca sağlıklı bireylerde yürütüldüğü düşünüldüğünde psikolojik belirti şiddeti yüksek olanlarda motor belirtilerin yüksek bulunması beklenebilir bir durumdur. Motor belirtilerin genetik olarak kalıtıma ve doğum komplikasyonlarına bağlı olduğunu da düşünürsek bu konuda yapılacak ileri bir çalışma ile bu durum daha net açıklanabilir.

6. SONUÇ

1) Sabah tipi ve akşam tipi grup silik nörolojik belirtiler açısından karşılaştırıldığında toplam SNB puanı ve alt grupları yönüyle anlamlı bir fark bulunamamıştır.

2) Sabah tipi ve akşam tipi olan gruplar psikolojik belirti şiddeti açısından karşılaştırıldığında akşam tipi olan grupta öfke ve somatizasyon puanlarının yüksek olduğu, akşam tipi bireylerin bedenselleştirme ya da bedensel belirtilerin yoğunluğu ve öfke paterni açısından sabah tipine göre anlamlı olarak daha riskli grupta olduğu görülmüştür.

3) Psikolojik belirti şiddetinin artmış bulunduğu alt gruplarda silik nörolojik belirtiler arasından motor belirtiler alt ölçeğinde artışın olduğu, silik motor belirtilerin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

ÖZET

Biyolojik Ritim Farklılıkları ile Silik Nörolojik Belirtiler Arasındaki İlişki

İnsanlar sirkadiyen ritimler yönüyle, uyku-uyanıklık döngüleri, yaşam tarzları ve melatonin, kortizol ve vücut sıcaklığını da içeren biyolojik zamanlamalar açısından sabah tipi, akşam tipi ve ara tip olmak üzere 3 farklı tipte değerlendirilebilir. Kronotip adı verilen bu bireysel biyolojik ve davranışsal farklılıklar basitçe sabahlık-akşamlık ölçeği (SAÖ) ile test edilebilir. Bu ölçek bireylerin sirkadiyen ritimlerini ve kişilerarası biyolojik ritim değişikliklerini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Silik nörolojik belirtiler (SNB) ise özgül beyin bölgesindeki bozuklukla ilişkili olmayan veya iyi tanımlanmış herhangi bir nörolojik sendromun bir parçası olmadığına inanılan, lokalize edilemeyen nörolojik anormallikler olarak tanımlanır.

Bu çalışmada biyolojik ritim farklılıklarının SNB ile ilişkisinin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

Çalışmaya herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik bozukluğu olmayan, fiziksel ve nörolojik durumu etkileyen herhangi bir ilaç kullanmayan sağlıklı bireyler Afyon Kocatepe Üniversitesi öğrencileri arasından rastgele biçimde alınmış; bireylerin yaş, cinsiyet, eğitim gibi demografik verileri sosyodemografik veri formu ile belirlenmiştir.

Çalışma için 50 sabah tipi ve 50 akşam tipi bireyin istatistiksel açıdan anlamlılık sağlamak amacıyla alınması hedeflenmiştir. Çalışmaya katılan gönüllü bireylere biyolojik ritimlerini belirlemek amacıyla SAÖ verilmiştir. Ardından psikopatoloji değerlendirebilmek amacıyla Psikiyatrik Semptom Tarama Ölçeği (SCL-90) uygulanmıştır.

Sağlıklı bireylere bir psikiyatri araştırma görevlisi tarafından SNB'yi değerlendirmek amacıyla kısa bir muayene yapılmış ve bu muayene bulguları not edilerek hesaplama yapılmıştır.

Değerlendirme sonucunda; SNB'nin akşam tipi ve sabah tipi olan gruplarda karşılaştırılmasında; duyu algılarının birleştirilmesi, motor koordinasyon, motor hareketlerin ardışık düzene sokulması, diğer testler alt grupları ve toplam SNB puanında sabah ve akşam tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yalnız sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışma olması göz önünde bulundurulduğunda bu sonuç beklenen bir sonuç olmuştur. SCL-90 bakılan iki grupta, akşam tipi olan grupta öfke ve somatizasyon alt gruplarında farklılık olduğu görülmüştür. Bu sonuç literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Bununla birlikte SCL-90 alt gruplarından somatizasyon, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve kişiler arası duyarlılık (KAD) alt ölçek puanlarının ortalamaları ile SNB alt ölçeklerinden yalnızca motor belirtiler arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Bu ilişkinin açıklanabilmesi için yalnız sağlıklı bireylerde yapılan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kronotip, silik nörolojik belirtiler, biyolojik ritim, psikopatoloji

ABSTRACT

The Relationship Between Biological Rhythm Differences and Neurological Soft Signs

Humans can be evaluated under three different types as morning type, evening type, and intermediate type in terms of circadian rhythms, sleep-wakefulness cycles, lifestyles and biological timing, including melatonin, cortisol and body temperature. These individual, biological and behavioral differences that is called as chronotypes can be simply tested with a Morningness-Eveningness Questionnaire. This questionnaire was developed to evaluate individuals' circadian rhythms and interpersonal biological rhythm changes. Neurological soft signs are defined as non-localizable neurological abnormalities that are not associated with the disorder in the specific brain region or are believed to be not part of any well-defined neurological syndrome. In this study, it is aimed to reveal the relationship between biological rhythm differences and neurological soft signs.

In the study healthy individuals who do not have any neurological or psychiatric disorders and who do not use any medication that affects their physical and neurological status were taken randomly from Afyon Kocatepe University students; demographic data such as age, gender, education of the individuals were determined with the sociodemographic data form.

For the study, it was aimed to obtain 50 morning type and 50 evening type individuals in order to provide statistical significance. Volunteers who participated in the study were given the MEQ (Morningness/Eveningness Questionnaire) to determine their biological rhythms. After that SCL-90-R (Symptom Checklist-90-Revised) was applied to evaluate psychopathology. Healthy individuals were briefly examined by a psychiatric researcher to evaluate the neurological soft signs and these results of the examination were calculated by noting them.

As the result of the evaluation; in comparison of neurological soft signs with evening type and morning type groups; there was no statistically significant difference between the morning and evening types in the combining of sensory perceptions, motor coordination, sequencing of motor movements, other tests subgroups and total NSS scores (Neurological Soft Signs). Considering that this is a study done only in the healthy individuals, this result is an expected one. In the two groups that were evaluated with SCL-90-R, it was observed that there were differences in the anger and somatization subgroups in the evening type group. This result was found consistent with similar studies in the literature.

Along with that, it was determined that there was a positive relationship between the mean scores of somatization, depression, OCD (Obsessive Compulsive Disorder) and INT (Interpersonal Sensitivity) subscale scores and only motor symptoms among NSS (Neurological Soft Signs) subscales from SCL-90-R subgroups. There is a need for new studies in healthy individuals to be able to explain this relationship.

Key words: Chronotype, neurological soft signs, biological rhythm, psychopathology differences

KAYNAKÇA

1. Kaplan HI, Sadock BJ: Comprehensive Textbook of Psychiatry (Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia) 2007.
2. Kerkhof, G.A.; Van Dongen, H.P.A. Morning-Type and Evening-Type Individuals Differ in the Phase Position of Their Endogenous Circadian Oscillator. *Neurosci. Lett.* 1996, 218, 153–156
3. Frusawa M, Okubo Y, Kuroda R, Umekage T, Nagashima S, Suwazono Y; Relationship between morningness-eveningness typology and cumulative fatigue or depression among Japanese male workers
4. Horne, J.A.; Östberg, O. A Self-Assessment Questionnaire to Determine Morningness–Eveningness in Human Circadian Rhythms. *Int. J. Chronobiol.* 1976, 4, 97–110.
5. Park YM, Matsumoto K, Seo YJ, Kang MJ, Nagashima H. Effects of age and gender on sleep habits and sleep trouble for aged people. *Biological Rhythm Research* 2002;33:39-51.
6. Seo YJ, Matsumoto K, Park YM, Shinkoda H, Noh TJ. The relationship between sleep and shift system, age and chronotype in shift workers. *Biological Rhythm Research* 2000;31:559-579
7. Murray G, Allen NB, Trinder J. Seasonality and circadian phase delay: Prospective evidence that winter lowering of mood is associated with a shift towards Eveningness. *Journal of Affective Disorders* 2003;76:15-22
8. Natale V, Adan A, Chotai J. Further results on the association between morningness-eveningness preference and the season of birth in human adults. *Neuropsychobiology* 2002;46:209-214.
9. Baehr EK, Fogg LF, Eastman CI. Intermittent bright light and exercise to entrain human circadian rhythms to night work. *Am J Physiol* 1999;277:1598-1604.
10. Mohr F, Hubmann W, Albus M, Franz U, Hecht S, Scherer J, Binder J, Sobizack N: Neurological soft signs and neuropsychological performance in patients with first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003, 121:21–30.
11. Lindberg N, Tani P, Stenberg JH, Appelberg B, Porkka-Heiskanen T, Virkkunen M. Neurological soft signs in homicidal men with antisocial personality disorder. *European Psychiatry* 2004; 19: 433-437
12. Bolton D, Gibb W, Lees A, Raven P, Gray JA, Chen E, Sahfran R. Neurological soft signs in obsessive compulsive disorder: standardised assessment and comparison with schizophrenia. *Behavioral Neurology* 1998; 11:197-204
13. Goswami U, Sharma A, Khastigir U, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, Thompson JM, Moore PB. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *British journal of psychiatry* 2006; 88: 366 -373

14. Waterhouse J ,Introduction to chronobiology in Fundamentals of Chronobiology and Chronotherapy. N Abacıoğlu, H Zengil (Ed), Ankara, Palme Yayıncılık, 1999.
- 15.Reinberg A, Ashkenazi I. Concepts in human biological rhythms. Dialogues Clin Neurosci 2003; 5:327-342.
- 16.Çalıyurt O. Duygudurum bozuklukları ve biyolojik ritm. Duygudurum Dizisi 2001; 5:209-214.
- 17.Macher JP. Chronobiology in psychiatry. Dialogues Clin Neurosci 2007; 9:229.
- 18.Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. Int Clin Psychopharmacol 2006; 21(Suppl 1):11-15.
- 19.Bjorvatn B, Pallesen S. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. Sleep Med Rev 2009;13:47–60.
- 20.Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian systems. CNS Drugs 2009; 23(Suppl 2):3-13.
21. Lemmer B. Discoveries of rhythms in human biological functions: A historical review. Chronobiol Int 2009; 26:1019-1068. 3
22. Aschoff J, Fauanska M, Giedke H (1971) Human circadian rhythms in continuous darkness: entrainment by social cues. Science 17 1 :2 13-2 15.
23. Pittendrigh CS (1981) Circadian systems: Entrainment. In Aschoff J (ed): Handbook of Behavioral Neurobiology, Volume 4: Bio- logical Rhythms. New York: Plenum Press, pp 95-124.
24. Menninger-Lerchenthal E (1960). Periodizitat in der Psychopathologie. Vienna: Wilhelm Maudrich Verlag.
25. Richter CP (1965). Biological Clocks in Medicine and Psychiatry. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas.
26. Papousek M (1975). Chronobiologische Aspekte der Zykllothymie. Fortschr Neurol Psychiatr 43:381–440
27. Wirz-Justice A (1995). Biological rhythms in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. Psychopharmacology: the Fourth Generation of Progress. New York: Raven Press. pp. 999–1017.
28. Wirz-Justice A (2003). Chronobiology and mood disorders. Dialogues Clin Neurosci 5:315–325.
29. Szymusiak R, McGinty D (2008) Hypothalamic regulation of sleep and arousal. Ann N Y Acad Sci, 1129:275-286.
30. Zhu L, Zee PC (2012) Circadian rhythm sleep disorders. Neurol Clin, 30:1167-1191.
31. Sack RL, Hughes RJ, Edgar DM, Lewy AJ (1997) Sleep promoting effects of melatonin: at what dose, in whom, under what conditions, and by what mechanisms? Sleep, 20:908-915.

32. Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, Sack RL (1992) Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int*, 9:380-392.
33. Sevim S (2011) Sirkadyen Ritim Bozuklukları. In *Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları* (Eds H Kaynak, S Ardiç):325-332. İstanbul, Nobel Matbaacılık.
34. Dunlap JC. Molecular bases for circadian clocks. *Cell* 1999; 96 (2): 271-90
35. Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash, Michael W. Young. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017
36. Regestein QR, Monk TH (1995) Delayed sleep phase syndrome: a review of its clinical aspects. *Am J Psychiatry*, 152:602-608.
37. Abbott SM, Reid KJ, Zee PC (2015) Circadian rhythm sleep-wake disorders. *Psychiatr Clin North Am*, 38:805-823.
38. Hohjoh H, Takasu M, Shishikura K, Takahashi Y, Honda Y, Tokunaga K (2003) Significant association of the arylalkylamine Nacetyltransferase (AA-NAT) gene with delayed sleep phase syndrome. *Neurogenetics*, 4:151-153.
39. Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Saitoh H, Mishima Y (2005) The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 133B:101104.
40. Pereira DS, Tufik S, Louzada FM, Benedito-Silva AA, Lopez AR, Lemos NA et al. (2005) Association of the length polymorphism in the human Per3 gene with the delayed sleep-phase syndrome: does latitude have an influence upon it? *Sleep*, 28:29-32.
41. Oren DA, Turner EH, Wehr TA. Abnormal circadian rhythms of plasma melatonin and body temperature in the delayed sleep phase syndrome [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58 (3): 379
42. Aoki H, Ozeki Y, Yamada N (2001) Hypersensitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome. *Chronobiol Int*, 18:263-271.
43. Schrader H, Bovim G, Sand T (1993) The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *J Sleep Res*, 2:51-55.
44. Yazaki M, Shirakawa S, Okawa M, Takahashi K (1999) Demography of sleep disturbances associated with circadian rhythm disorders in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*, 53:267-268.
45. Saxvig IW, Pallesen S, Wilhelmsen-Langeland A, Molde H, Bjorvatn B (2012) Prevalence and correlates of delayed sleep phase in high school students. *Sleep Med*, 13:193-199.
46. Sivertsen B, Pallesen S, Stormark KM, Bøe T, Lundervold AJ, Hysing M (2013) Delayed sleep phase syndrome in adolescents: prevalence and correlates in a large population based study. *BMC Public Health*, 13:1163.

47. Reid KJ, Jaksa AA, Eisengart JB, Baron KG, Lu B, Kane P et al. (2012) Systematic evaluation of axis-I DSM diagnoses in delayed sleep phase disorder and evening-type circadian preference. *Sleep Med*, 13:1171-1177.
48. Abe T, Inoue Y, Komada Y, Nakamura M, Asaoka S, Kanno M et al. (2011) Relation between morningness-eveningness score and depressive symptoms among patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep Med*, 12:680-684
49. Dagan Y (2002) Circadian rhythm sleep disorders in psychiatry. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 39: 19-27.
50. Hızlı F, Ağargün Y Gecikmiş Uyku Fazı Tipi Uyku Bozukluğu ve Kronoterapi (2009) *Türk Psikiyatri Dergisi* 2009; 20(2):183-187
51. Rosenthal NE, Joseph-Vanderpool JR, Levensky AA, Johnston SH, Allen R, Kelly KA et al. (1990) Phase-shifting effects of bright morning light as treatment for delayed sleep phase syndrome. *Sleep*, 13:354-361.
52. Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, et al. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991; 337 (8750): 1121-4
53. Oldani A, Ferini-Strambi L, Zucconi M, et al. Melatonin and delayed sleep phase syndrome: ambulatory polygraphic evaluation. *Neuroreport* 1994; 6 (1): 132-4
54. Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Smits MG, et al. Delayed sleep phase syndrome: a placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. *J Sleep Res* 1998; 7 (2): 135-143
55. Munday K, Benloucif S, Harsanyi K, Dubocovich ML, Zee PC (2005) Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep*, 28:1271-1278.
56. Moldofsky H, Musisi S, Phillipson EA (1986) Treatment of a case of advanced sleep phase syndrome by phase advance chronotherapy. *Sleep*, 9:61-65
57. American Academy of Sleep Medicine (AASM) (2014) The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition. Darien, IL, American Academy of Sleep Medicine
58. Martinez D, Lenz Mdo C (2010) Circadian rhythm sleep disorders. *Indian J Med Res*, 131:141-149.
59. Miles LE, Dement WC. Sleep and aging. *Sleep* 1980; 3 (2):1-220
60. Schrader H, Bovim G, Sand T (1993) The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *J Sleep Res*, 2:51-55.
61. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, et al. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin [see comments]. *Lancet* 1995; 346 (8974): 541-4
62. Haimov I, Lavie P, Laudon M, et al. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep* 1995; 18 (7): 598-603

63. Wurtman RJ, Zhdanova I. Improvement of Sleep quality by melatonin [letter]. *Lancet* 1995; 346 (8988): 1491
64. Campbell SS, Dawson D, Anderson MW (1993) Alleviation of sleep maintenance insomnia with timed exposure to bright light. *J Am Geriatr Soc*, 41:829-836.
65. Lack L, Wright H (1993) The effect of evening bright light in delaying the circadian rhythms and lengthening the sleep of early morning awakening insomniacs. *Sleep*, 16:436-443.
66. Wagner DR (1996) Disorders of the circadian sleep-wake cycle. *Neurol Clin*, 14:651-670.
67. Prinz PN, Peskind ER, Vitaliano PP, et al. Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30 (2): 86-93
68. Swaab DF, Fliers E, Partiman TS. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res* 1985; 342 (1): 37-44
69. Zee PC, Vitiello MV (2009) Circadian Rhythm sleep disorder: irregular sleep wake rhythm type. *Sleep Med Clin*, 4:213-218.
70. Satlin A, Volicer L, Ross V, et al. Bright light treatment of behavioral and sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1992; 149 (8): 1028-32
71. Koyama E MH, Nakano T. Bright light treatment for sleepwake disturbances in aged individuals with dementia. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53 (2): 227-9
72. Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y, et al. Morningbright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89 (1): 1-7
73. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, Schafer K, Gamst A, Grundman M et al. (2003) A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep*, 26:893-901
74. Pillar G, Shahar E, Peled N, Ravid S, Lavie P, Etzioni A (2000) Melatonin improves sleep-wake patterns in psychomotor retarded children. *Pediatr Neurol*, 23:225-228.
75. Ancoli-Israel S, Martin JL, Kripke DF, Marler M, Klauber MR (2002) Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients. *J Am Geriatr Soc*, 50:282-289.
76. Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ (2000) Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med*, 343:1070-1077.
77. Palm L, Blennow G, Wetterberg L. Long-term melatonin treatment in blind children and young adults with circadian Sleep wake disturbances. *DevMedChildNeurol* 1997; 39(5):319-25

78. Schwartz JRL, Roth T (2006) Shift work sleep disorder: burden of illness and approaches to management. *Drugs*, 66:2357-2370.
79. Drake CL, Roehrs T, Richardson G, Walsh JK, Roth T (2004). Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep*, 27:1453-1462.
80. Walsh JK, Muehlbach MJ, Schweitzer PK (1995) Hypnotics and caffeine as countermeasures for shiftwork-related sleepiness and sleep disturbance. *J Sleep Res*, 4:80-83.
81. Czeisler CA, Johnson MP, Duffy JF, et al. Exposure to bright light and darkness to treat physiologic maladaptation to night work [see comments]. *N Engl J Med* 1990; 322 (18): 1253-9
82. Walsh JK, Muehlbach MJ, Schweitzer PK. Acute administration of triazolam for the daytime sleep of rotating shift workers. *Sleep* 1984; 7 (3): 223-9
83. Czeisler CA, Walsh JK, Roth T, Hughes RJ, Wright KP, Kingsbury L et al. (2005) Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder. *N Engl J Med*, 353:476-486.
84. Barion A, Zee PC (2007) A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med*, 8: 566-577.
85. Tankova I, Buella CG Circadian typology and individual differences. *Pers Individ D.iff*, 1994 ;16:671-684.
86. Adan A, Lachica J, Caci H, Natale V. Circadian typology and temperament and character personality dimensions. *Chronobiol Int* 2010; 27:181-193.
87. Mongrain V, Paquet J, Dumont M. Contribution of the photoperiod at birth to the association between season of birth and diurnal preference. *Neurosci Lett* 2006; 406: 113-116.
88. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mellow M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms* 2003; 18: 80-90.
89. Taillard J, Philip P, Bioulac B. Morningness/eveningness and the need for sleep. *J Sleep Res* 1999; 8: 291-295. 68
90. Emens JS, Yuhas K, Rough J, Kochar N, Peters D, Lewy AJ. Phase angle of entrainment in morning and evening types under naturalistic conditions. *Chronobiol Int* 2009; 26:474-493.
91. Giannotti F, Cortesi F, Sebastiani T, Ottaviano S. Circadian preference, sleep and daytime behaviour in adolescence. *J Sleep Res* 2002;11:191-9.
92. Gau SS, Soong WT, Merikangas KR. Correlates of sleep-wake patterns among children and young adolescents in Taiwan. *Sleep* 2004;27:512-9.
93. Adan A, Chronotype and personality factors in the daily consumption of alcohol and psychostimulants. *Addiction* 1994;89:455-62.
94. Torsvall L, Akerstedt T (1980) A diurnal type scale. Construction, consistency and validation in shift work. *Scand J Work Environ Health* 6, 283–90.

95. Ishihara K, Miyasita A, Inugami M, Fukuda K, Miyata Y (1987) Differences in sleep-wake habits and EEG sleep variables between active morning and evening subjects. *Sleep* 10, 330–42.
96. Neubauer AC (1992) Psychometric comparison of two circadian rhythm questionnaires and their relationship with personality. *Pers Individ Dif* 13, 125–31.
97. Selvi Y, Aydin A, Boysan M, Atli A, Agargun MY, Besiroglu L. Associations between chronotype, sleep quality, suicidality, and depressive symptoms in patients with major depression and healthy controls. *Chronobiol Int* 2010; 27:1813-1828
98. 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; 28:170-175.
99. Mecacci L, Zani A, Rocchetti G, Lucoli R (1986) The relationships between morningness-eveningness, ageing and personality. *Pers Individ Dif* 7, 911–3.
100. Wilson GD (1990) Personality, time of day and arousal. *Pers Individ Dif* 11,153–68.
101. Kerkhof, G.A. Inter-Individual Differences in the Human Circadian System: A Review. *Biol. Psychol.* 1985, 20, 83–112.
102. Chelminski, I.; Ferraro, F.R.; Petros, T.; Plaud, J.J. Horne and Ostberg Questionnaire: A Score Distribution in a Large Sample of Young Adults. *Pers. individ. Differ.* 1997, 23, 647–652.
103. Sanders RD, Keshavan MS (1998) The neurologic examination in adult psychiatry: from soft signs to hard science. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* Fall 10(4):395-404
104. Dazzan P, Morgan KD, Orr KG, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, Fearon P, Salvo J, McGuire PK, Mallett RM, et al: The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first-episode psychoses study. *Brain* 2004, 127:143–153.
105. Dazzan P, Morgan KD, Chitnis X, Suckling J, Morgan C, Fearon P, McGuire PK, Jones PB, Leff J, Murray RM: The structural brain correlates of neurological soft signs in healthy individuals. *Cereb Cortex* 2006, 16:1225–1231.
106. Chan RCK, Rao H, Chen EE, Ye B, Zhang C: The neural basis of motor sequencing: an fMRI study of healthy subjects. *Neurosci Lett* 2006, 398:189–194.
107. Rao H, Di X, Chan RCK, Ding Y, Ye B, Gao D: A regulation role of the prefrontal cortex in the fist-edge-palm task: evidence from functional connectivity analysis. *Neuroimage* 2008, 41:1345–1351.
108. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull* 2005; 1(4):962-977.

109. Tümkeya S. Şizofreni ve obsesif kompulsif bozukluk eştanısında nöropsikolojik değerlendirme ve silik nörolojik belirtiler: Spektrum kavramı açısından yaklaşım. Uzmanlık Tezi. Denizli, 2006.
110. Chan, R.C.K., Gottesman, I.I., 2008. Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32, 957–971
111. Griffiths TD, Sigmundsson T, Takei N, ve ark. Minor physical anomalies in familial and sporadic schizophrenia: the Maudsley family study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998a; 64(1): 56-60.
112. Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the evaluation for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989; 27: 335-350.
113. Compton MT, Bollini AM, McKenzie Mack L, ve ark. Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr Res* 2007; 94(1-3): 64-73
114. Dazzan P, Lloyd T, Morgan KD, Zanelli J, Morgan C, Orr K, ve ark. Neurological abnormalities and cognitive ability in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 197–202
115. Lane A, Colgan K, Moynihan F, Burke T, Waddington JL, Larkin C, O'Callaghan E. Schizophrenia and neurological soft signs: gender differences in clinical correlates and antecedent factors. *Psychiatry Res* 1996; 64(2): 105-114.
116. Dazzan P, Morgan KD, Orr KG, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, Fearon P, Salvo J, McGuire PK, Mallett RM, et al: The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first-episode psychoses study. *Brain* 2004, 127:143–153.
117. Kumamoto T, Sannomiya K, Ueyama H, Aoki K, Nakashima T, Nakamura R, Tsuda T: Neurological abnormalities in cognitively impaired but not demented elderly. *Acta Neurol Scand* 2000, 102:292–298.
118. Wilson RS, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA: Parkinsonianlike signs and risk of incident Alzheimer disease in older persons. *Arch Neurol* 2003, 60:539–544.
119. M. Y. Agargun et al. Turkish Version of Morningness Eveningness Questionnaire (MEQ) (*Sleep and Hypnosis* 2007;9(1):16-23
120. Natale, V.; Adan, A. Season of Birth Modulates the Morningness–Eveningness Preference in Human. *Neurosci. Lett.* 1999, 274, 139–141.
121. Ishihara K, Miyasita A, Inugami M, Fukuda K, Yamazaki K, Miyata Y.(1985).Differences in the time or frequency of meals, alcohol and caffeine ingestion, and smoking between “morning” and “evening” types. *Psychol. Rep.* 56:391–396.
122. Sato-Mito N, Shibata S, Sasaki S, Sato K (2011) Dietary intake is associated with human chronotype as assessed by morningness-eveningness score

and preferred midpoint of sleep in young Japanese women. *Int J Food Sci Nutr* 62: 525–532.

123. Lucassen EA, Zhao X, Rother KI, Mattingly MS, Courville AB, et al. (2013) Evening Chronotype Is Associated with Changes in Eating Behavior, More Sleep Apnea, and Increased Stress Hormones in Short Sleeping Obese Individuals. *PLoS ONE* 8(3).

124. Çakıcı M, Çıtak S, Çakıcı E, Küçükali İ, Yandım D, Erkoç Ş, Arkonaç O. Sağlıklı Bireylerde Nöropsikolojik Değerlendirme Sonuçlarının Nörolojik İşaretlerle Bağlantısının Araştırılması. *Düşünen Adam* 2000, 13(2): 138-145.

125. Poyraz CA. Şizofreni Hastaları ile Onların Birinci Derece Akrabalarında Küçük Fiziksel Anomalilerin Nörolojik Bozukluklarla İlişkisi. *Uzmanlık Tezi. İstanbul*, 2009.

126. Rossi A, De Catoldo S, Di Michele V, ve ark. (1990) Neurological soft signs in schizophrenia. *Brit J Psychiat* 157:735-739

127. Mohr F, Hubmann W, Cohen R, ve ark. (1996) Neurological soft sign in schizophrenia: assessment and correlates. *Eur Arch Psy Clin N* 246 (5):240-248

128. Shibre T, Kebede D, Alem A, ve ark. (2002) Neurological soft signs (NSS) in 200 treatment-naïve cases with schizophrenia: a community-based study in a rural setting. *Nord J Psychiatry* 56(6):425-431

129. Whitty P, Clarke M, McTigue O ve ark. (2006) Diagnostic specificity and predictors of neurological soft signs in schizophrenia, bipolar disorder and other psychoses over the first 4 years of illness. *Schizophr Res Sep*;86(1-3):110-117

130. Mechri A, Bourdel MC, Slama H, Gourion D, Gaha L, Krebs MO (2009) Neurological soft signs in patients with schizophrenia and their unaffected siblings: frequency and correlates in two ethnic and socioeconomic distinct populations. *Eur Arch Psychiatry* Feb 17 (epub ahead of print)

131. Gau SS, Shang CY, Merikangas KR, Chiu YN, Soong WT, Cheng AT. (2007). Association between morningness-eveningness and behavioral/emotional problems among adolescents. *J. Biol. Rhythms* 22:268–274.

132. Jankowski KS, Ciarkowska W. (2008). Diurnal variation in energetic arousal, tense arousal, and hedonic tone in extreme morning and evening types. *Chronobiol. Int.* 25:577–595.

133. Monk TH, Buysse D, Reynolds CF. (1997). Circadian rhythms in human performance and mood under constant conditions. *J. Sleep Res.* 6:9–18.

134. Muro A, Gomà-i-Freixanet M, Adan A. (2009). Morningness-Eveningness, sex, and the alternative five factor model of personality. *Chronobiol. Int.* 26:1235–1248.

135. Selvi Y, Gulec M, Agargun MY, Besiroglu L. (2007). Mood changes after sleep deprivation in morningness-eveningness chronotypes in healthy individuals. *J. Sleep Res.* 16:241–244.

136. Jackson LA, Gerard DA. (1996). Diurnal types, the “big five” personality factors, and other personal characteristics. *J. Soc. Behav. Pers.* 11:273–284
137. Díaz-Morales JF. (2007). Morning and evening-types: exploring their personality styles. *Pers. Individ. Differ.* 43:769–778
138. Chelminski I, Ferraro FR, Petros TV, Plaud JJ (1999) An analysis of the “eveningness-morningness” dimension in “depressive” college students. *J Affect Disord* 52, 19–29.
139. Tonetti L, Adan A, Caci H, De Pascalis V, Fabbri M, Natale V. (2010). Morningness-eveningness preference and sensation seeking. *Eur. Psychiatry* 25:111–115.
140. Hasler BP, Allen JJ, Sbarra DA, Bootzin RR, Bernert RA. (2010). Morningness-eveningness and depression: preliminary evidence for the role of the behavioral activation system and positive affect. *Psychiatry Res.* 30:176:166–173.
141. Drennan MD, Klauber MR, Kripke DF, Goyette LM (1991) The effects of depression and age on the Horne-Ostberg morningness-eveningness score. *J Affect Disord* 23, 93–8.
142. Kim SJ, Lee YJ, Kim H, Cho IH, Lee JY, Cho SJ (2010) Age as a moderator of the association between depressive symptoms and morningness-eveningness. *J Psychosom Res* 68, 159–64
143. Gaspar-Barba E, Calati R, Cruz-Fuentes CS, Ontiveros-Uribe MP, Natale V, De Ronchi D, Serretti A. (2009). Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *J. Affect. Disord.* 119:100–106
144. 3. Liu X. (2004). Sleep and adolescent suicidal behavior. *Sleep* 27:1351–1358.
145. Kinney DK, Yurgelun-Todd DA, Woods BT (1999) Neurologic signs of cerebellar and cortical sensory dysfunction in schizophrenics and their relatives. *Schizophr Res* 35(2):99-104.
146. Keshavan MS, Sanders RD, Sweeney JA, ve ark. (2003) Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychoses. *Am J Psychiatry* 160(7):1298-1304.
147. Krebs M, Gut-Fayand A, Bourdel M, ve ark. (2000) Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res* 45(3):245-260.
148. Boks MP, Liddle PF, Burgerhof JG (2004) Neurological soft signs discriminating mood disorders from first episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 110(1): 29-35.
149. Scheffer RE (2004) Abnormal neurological signs at the onset of psychosis. *Schizophr Res* 70(1):19-26.
150. Heinrichs DW, Buchanan RW (1988) Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 145(1):11-18.

151. Ismail B, Cantor-Graae E, Mc Neil TF (1998b) Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry* 155(1):84-89.
152. Sanders RD, Joo YH, Almasy L, et al. (2006) Are neurologic examination abnormalities heritable? A preliminary study. *Schizophr Res* 86(1-3):172-180.
153. Cantor-Graae E, Ismail B, McNeil TF (2000) Are neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings the results of perinatal trauma? *Acta Psychiatr Scand* 101(2):142-147.

