

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PSİKIYATRI ANABİLİM DALI

79422

**MİRTAZAPİNİN SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERDE
UYKU YAPISI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SELÇUK ASLAN

79422

T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI

UZMANLIK
TEZİ

ANKARA- 1999

Önsöz ve Teşekkür:

Uyku insan yaşamında önemli yer tutan bir süreçtir. Uyku sırasında yaşanan patolojilerin varlığı kadar organizmanın fizyolojik süreçlerinin bir göstergesi olarak uyku önemli bir araştırma alanıdır. Antidepresanların uyku üzerinde ortaya çıkardığı değişimler ilacın antidepresan etkileri için bir gösterge olabilmektedir. Bu çalışmada antidepresan bir ilaç olarak kullanıma sunulan mirtazapin (Remeron®) adlı ilacın sağlıklı kişilerin uykusu üzerinde oluşturduğu objektif etkileri ortaya koymak ve daha sonra depresyonlu hastalarda yapılacak olan araştırmalara katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Uzmanlık eğitimim sırasında büyük desteğini gördüğüm, beni uyku alanında çalışmaya yönlendiren tez danışmanım Prof. Dr. Erdal IŞIK'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum Doç Dr. Zehra ARIKAN, Doç. Dr. Selçuk CANDANSAYAR, Doç Dr. Behçet COŞAR ve diğer öğretim üyelerine, rotasyonlarımı tamamladığım Nöroloji ve Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyelerine, ayrıca bu çalışmanın istatistiksel olarak değerlendirilmesinde bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Işıl MARAL'a, bu araştırmanın yürütülmesi sırasında kullanılan plasebo ve ilaçları sağlayan, sağlıklı gönüllülerin laboratuvar analiz giderlerini karşılayan Organon İlaçları A.Ş.'ye teşekkür ederim.

Selçuk ASLAN

İÇİNDEKİLER:

Giriş:	4
Genel Bilgiler:	5
Uyku Fizyolojisi:	5
Uygunun Polisomnografik özellikleri:	8
Depresyon ve Uyku:	11
Antidepresan etki gösteren ilaçlar ve uyku	16
Depresyonda İlaç Dışı Tedavi Yöntemleri	
ve Uyku Üzerine Etkileri:	26
Çalışmanın Amacı	29
Gereç ve Yöntem:	31
Bulgular:	34
Tablolar	44
Tartışma ve Sonuç:	56
Özet:	69
Kaynaklar:	70
Ekler	75

GİRİŞ:

Uyku psikiyatrinin önemli bir araştırma alanıdır. Uyku bozukluklarının yanı sıra psikiyatrik bozukluklarda ortaya çıkan yapısal uyku değişimlerinin incelenmesi, özellikle affektif hastalıklarda önemli bir araştırma alanıdır. Affektif hastalıkların tedavisinde önemli bir yer tutan antidepresanların insan uykusunu nasıl etkilediği sorusu ise uyku araştırmalarının en çok yoğunlaştığı alanlardan biridir.

Antidepresan ilaçların büyük çoğunluğu insan uykusunu yapısal olarak değiştirmektedir. Bu değişimin antidepresan ilaçların etki düzeneklerinde önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Bir antidepresan ilacın uyku üzerinde nasıl bir etki ortaya çıkardığını anlamak, zaten bozulmuş bir uyku yapısı olan depresyonlu hastalarda oldukça güçtür. Bu nedenle sağlıklı gönüllülerde antidepresan ilaçların uyku yapısını nasıl etkilediği araştırmak gerekmektedir.

Antidepresan ilaçlar çoğunlukla REM uykusunu baskılamakta REM uyku latansını uzatmaktadır. Son yıllarda kullanıma giren bazı ilaçların ise REM uykusunu baskılamadan ve REM uyku latansını etkilemeden antidepresan etkilerinin ortaya çıkabildiği izlenmektedir. Mirtazapinle daha önce sınırlı sayıda sağlıklı kişi üzerinde yapılan polisomnografik bir araştırmanın sonuçları mirtazapinin REM uyku latansını geciktirmeden ve REM uykusunu baskılamadan etkisini ortaya çıkardığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada mirtazapinin sağlıklı bir insanın uyku yapısı üzerine objektif etkilerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER:

Uyku, dış dünya ile bağlantının kesildiği, çevresel uyaranlara yanıtın azaldığı geri dönüşümlü bir davranış ve bilinç düzeyi değişikliği olarak tanımlanabilir. Beyin, kas, göz, elektrofizyolojik aktivitesinin uyku sırasında kaydedilmesi işlemine Polisomnografi adı verilir. Ayrıca kalp, solunum, vücut ısısı gibi aktiviteler de polisomnografik değerlendirme içine dahil edilebilir.

Uyku EEG'si için yaygın olarak kullanılan terminoloji ilk olarak 1937 yılında Loomi ve ark. tarafından ortaya konulmuştur. O dönemde henüz REM uykusu keşfedilmemişti; uyku, uykuya meyil (drowsiness), hafif uyku ve derin uyku biçiminde sınıflandırılmıştı. REM uykusunun 1953 yılında keşfi Aserinsky ve Kleitman'a atfedilir. Bu keşif uykunun temel olarak iki alt tipe ayrılmasına ve uyku evrelerinin yeniden tanımlanmasına yol açmıştır. Bu tanımlama 1957 yılında Dement ve Kleitman tarafından standart hale getirilmiştir (64).

1968 yılında Rechtschaffen ve Kales tarafından daha kesin bir biçimde uyku evrelerinin tanımlanması ve uyku terminolojisinin standart hale getirilmesi, bugün bütün araştırmalarda ortak kriterlerin kullanılmasını sağlamıştır (14) (Bakınız Tablo I).

Sık kullanılan uyku değişkenleri ve tanımlamaları yaygın kullanılan kısaltmaları tablo II'de verilmiştir.

Uyku Fizyolojisi:

Fizyolojik değişkenlere göre iki temel uyku dönemi tanımlanmıştır. Hızlı göz hareketlerinin izlenmediği Non-REM uyku (Non-Rapid Eye Movement) ve hızlı göz hareketlerinin izlendiği REM uyku (Rapid Eye Movement). Bu ayrım tüm memelilerde ve kuşlarda yapılabilmektedir.

Non-REM uyku 4 ayrı döneme ayrılmaktadır. I. ve II. dönem uyku "hafif uyku", III. ve IV. dönem uyku "derin uyku" olarak adlandırılmaktadır. Bu IV dönemin ayrımı uyku değerlendirmesinin sadece bir boyutu olan EEG ile yapılabilmektedir. REM uykusu tanımı ise

EEG, EOG (elektrookülogram), EMG (elektromyogram) nin beraber değerlendirilmesiyle yapılabilir. Araştırma amacıyla REM uykusu da tonik ve fazik olarak bölümlenmektedir. Fazik REM uykusunda “fazik aktiviteler” ortaya çıkmaktadır. Hızlı göz hareketleri, distal kaslarda seğirmeler, orta kulak kas aktivitesi ortaya çıkmaktadır. REM uykusu fazik aktivitelerinin en iyi belirleyicisi hızlı göz hareketleridir. REM uykusu sırasında kas tonüsü tamamen kaybolur (40, 41).

Uyanıklığın sürdürülmesi ve uykunun oluşumunda beyinde çeşitli yapılar ve nörotransmitter sistemlerinin rol oynadığı bilinmektedir. Örneğin uyanıklığın sürdürülmesinde Retiküler Aktive Edici Sistem (RAS) ve Posterior Hipotalamus önemli rol oynar. RAS beyin sapında “Retiküler formasyo”yu teşkil eden hücrelerden Talamik sisteme, buradan kortekse ve ön beyine uzanmaktadır. Uyanıklık çevreden gelen duyuşal uyarıların RAS’ta uyardığı tonik aktivasyonlarla sürdürülür. Uyanıklıkta RAS’ın yanı sıra posterior hipotalamusun histamin içeren nöronları da uyanıklığı destekleyici olarak rol oynamaktadır. RAS’ın işlevinin azalması talamusta senkronize uyku iğciği dalgalarının yayılmasına yol açarken, korteksten gelen uyarıları da engeller.

Uyanıklık sırasında serotoninerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik sistemler gibi çeşitli aminerjik sistemler de aktif olarak rol oynar. Dorsal raphe çekirdeklerinde serotoninerjik, Locus Seruleus’ta noradrenerjik nöronlar yoğun olarak bulunmaktadır. Ayrıca bu çekirdeklerin arasında da karşılıklı ilişkiler bulunur. Uyanıklık sırasında bu nöronlar aktif halde olup gerek subkortikal gerekse kortikal nöronların işlevlerini düzenlerler. Örneğin uyanıklık sırasında aminerjik sistemde izlenen yüksek düzeydeki aktivite, uyku başladıktan sonra giderek azalmakta ve REM uykusu sırasında en düşük düzeye inmektedir (84).

Uyanıklığı sürdüren tüm bu düzeneklerin etkisi azaldığında ve uyku uyarıcı nöronlar aktif hale geldiğinde (Beyin sapı, raphe çekirdekleri, anterior hipotalamus, preoptik alanda ve bazal

ön beyindeki nöronlar gibi) uyku ortaya çıkmaya başlar.

Uykunun değişik dönemlerinin ortaya çıkışında beyindeki birden fazla merkez rol oynar. Örneğin: Non-REM uykusunun düzenlenmesine bazal önbeyin, medulla soliter traktus, dorsal rafe çekirdekleri etkili olmaktadır. Uyanıklık sırasında gittikçe artan biçimde, "Rostral Raphe" çekirdeklerinin hipotalamik terminalleri düzeyinde serbest bırakılan serotonin, talamusa, hipotalamusa ve frontobazal bölgeye yayılarak, olasılıkla hipotalamusun ventrolateral bölgesinde yavaş uykunun oluşmasından sorumlu hipnojen özellikli bazı faktör ya da faktörlerin sentezinde rol oynar. Bu nedenle serotonin Non-REM uykusunun başlamasında ve özellikle bu uykunun derin uyku dönemlerinde önemli bir nörotransmitter olarak karşımıza çıkmaktadır. Raphe çekirdeklerindeki serotonin içeren nöronlar bir yandan duyuşsal uyarı girişini azaltmakta diğer yandan da frontobazal korteksten kaynaklandığı düşünölen senkronize yavaş dalga aktivitesinin motor aktiviteyi uyarmasını engellemektedir.

REM uykusunun beyin sapındaki merkezlerden kaynaklandığı, özellikle yukarı pons bölgesi tarafından düzenlendiğı ileri sürölmektedir (84). Ancak hangi alanla ilişkili olduğı kesin olarak bilinmemektedir. REM uykusunda noradrenerjik ve dopaminerjik sistemlerin yanısıra kolinerjik retiköler sistem de önemli rol oynamaktadır. Mezensefalik medöller ve pontin tegmental alanlarda yer alan bu sistemin uyanıklık sırasında düşük düzeyde aktivasyonu, REM uykusunda ise en yüksek düzeyde aktivasyonu izlenmektedir.

Uyku uyanıklık döngüsünün ve sirkadyen ritmin düzenlenmesinde ise ön hipotalamusta yer alan suprakiazmatik çekirdekler rol oynamaktadır. Retinadan algılanan ışık retino-hipotalamik yol aracılığı ile suprakiazmatik çekirdeklere ulaşmaktadır. Bu çekirdeklerin uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde "pacemaker" rolü oynadığına inanılmaktadır.

Uyku başlamasında ve sürmesinde rol oynadığına inanılan bir çok somnojenik kimyasal ajanın varlığı ileri sürölmüştür. Delta uykusunu uyaran peptid, vasoaktif intestinal peptid,

muramil peptitlerin uyku sürecinde rolü olduğu , interlökin 1 adlı muramil peptidin yavaş dalga uykusunda BOS konsantrasyonunun değiştiği gösterilmiştir. Bu da bağışıklık sistemi ile uyku düzeneği arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir (18). P maddesi, alfa-melanosit uyarıcı hormon, enkefalinler, “sleep promoting substance”(SPS) gibi maddelerin hipnojen etkilerinden söz edilmektedir. Ancak bu güne kadar insanlarda uykudan sorumlu tutulan belirli bir hipnojen madde saptanmamıştır.

Uykunun polisomnografik özellikleri:

Uyku başlangıcı: Normal bireylerde, normal şartlar altında uyku Non-REM ile başlar. Bu patolojik uykunun tanımlanmasında önemli bir kriterdir. Örneğin narkolepside uyku REM ile başlayabilir.

Uyku başlangıcı sırasında EOG de yavaş göz hareketleri ortaya çıkar ve bir kaç dakika içinde kaybolur.

Yavaş göz hareketlerinden bir kaç saniye ya da bir kaç dakika sonra EEG de özellikle oksipital bölgelerdeki ritmik alfa aktivitesi (8-13 hz) kaybolur, daha düşük voltajlı, karma frekans gösteren aktivite hakim olmaya başlar. Böylece dönem I uykusu başlamıştır. Uyku başlangıcı ile çevreyle görsel ilişki kesilmekte, işitsel uyaranlara reaksiyon zamanı uzamakta, bellek zayıflamaktadır (15). Bkz. Tablo I

İlk uyku döngüsü; normal bir uykuda ilk uyku döngüsü dönem I uyku ile başlar. Bu sırada uyanma eşiği düşüktür, kişinin adı seslenilirse ya da hafifçe dokunulursa kolayca uyanır. Bir kaç dakika sonra dönem II uyku başlar. Dönem II Non-REM uykusu K-kompleksleri ve uyku içcikleriyle tanınır. “Uyku içiği” saniyede 12-15 Hz. Frekanslı, 0.5 saniyeden uzun süren biyoelektrik aktivitedir. “K-kompleksi” yaklaşık yarım saniye süren, yüksek amplitüdümlü negatif bir dalgayı izleyen pozitif bir dalgadan oluşan komplekslerdir. K-kompleksleri ve uyku içcikleri birlikte ya da ayrı olabilir. Dönem II uyku yaklaşık 10 ile 20 dakika. sürer. Uyku eşiği daha

derinleşmiştir, dönem I uykuda uyanmaya neden olan bir uyaran, bu evrede K kompleksinin izlenmesine yol açar. Dönem II uyku ilerledikçe EEG de yüksek voltaj aktivitenin oranı artmaya başlar. Frekansı saniyede 2 den az, voltajı 75 mikrovolttan daha büyük dalgalar EEG aktivitesinin % 20 ila %50 sini oluşturduğunda dönem III uyku ortaya çıkmış kabul edilir. İlk uyku döngüsünde dönem III genellikle bir kaç dakika sürer.

Yavaş dalga aktivitesi %50 yi aştığı zaman artık IV dönem uyku olarak kabul edilir. III ve IV. uyku dönemleri “yavaş dalga uyku” ya da “delta uykusu” olarak adlandırılır.

İlk döngüde REM uykusu ortalama 90. dakikada ortaya çıkar. Uykunun başlangıcından ilk REM uykusunun ortaya çıkmasına kadar geçen bu süreye “REM uyku latansı” denir. İlk REM uykusu genellikle kısa sürer (1-5dakika arası). REM uykusu genellikle uyanıklıkla sonlanır ve bu kısa uyanıklık ile ilk uyku döngüsü sona erer. REM uykusu sırasında uyanma eşiği çok değişkendir. Non-REM ve REM uykusu gece boyunca döngüler halinde sürer. İkinci uyku döngüsünde 3 ve 4. dönem uyku daha az sürer. Sonraki döngülerde delta uykusu tamamen kaybolabilir. İlk Non-REM ve REM dönemlerinden oluşan uyku döngüsünün ortalama süresi 70 ila 100 dakika arasındadır. Sonraki döngü 90 ila 120 dakika. sürer.

Genç bir erişkinde bir gecede ortalama 4 ile 5 uyku döngüsü izlenirken gecenin ilk 1/3 ünde yavaş dalga uykusu baskındır. REM uykusu son 1/3 e yığılmıştır. REM uykusu geçiş evrelerinde kısa uyanışlar ortaya çıkar ve genellikle sabah hatırlanmazlar. Gece uykusu boyunca oluşan uyanıklık dönemleri sağlıklı bireylerde %5 den az oranda izlenir (98).

REM uykusuna eşlik eden fizyolojik olaylar gözden geçirilecek olursa:

1.Kortikal EEG aktivitesi desenkronizedir.

2.REM uykusu boyunca 5-10 Hz. arası sinüzoidal dalgalardan oluşan Hippokampal kökenli teta ritmi hakimdir.

3.Diafram ve okülomotor kas dışında diğer kaslarda kas atonisi olur.

4.Ponto-Genikulo-Oksipital dikenler (PGO) hızlı göz hareketlerinin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Kortikal alanları uyararak fragmanter imajlar olarak tanımlayabileceğimiz rüyaların ortaya çıkmasında rol alır. PGO dalgaları ponstan köken alır, lateral genikülat ve diğer talamik çekirdeklere yansır ve buradan kortekse ulaşır. PGO dikenleri REM uykusundaki bir çok fazık olayın uyarıcısı olarak kabul edilir (Göz hareketleri, solunum değişimleri, kalp hızı değişimleri gibi).

5.Hızlı göz hareketleri: REM uykusunun tanımlayıcı bir fenomenidir.

6.Kas seğirmeleri, yüzde ve ekstremitelerde uçlarında klonik kontraksiyonlar izlenir.

7.Dolaşım ve solunum sisteminde değişimler; solunum ritmi ve kan basıncı değişir, kalp atım sayısı artar.

8.Erkeklerde penil ereksiyonlar, kadınlarda klitoral ereksiyonlar olur. Ereksiyon rüyanın erotik içeriği ile ilişkili değildir ve bebeklik döneminden yaşlılığa kadar izlenebilir.

9.Rüya yaşantısı; REM uykusu sırasında uyandırılan kişilerin % 85'i rüyada olduğunu belirtmektedir. Rüyaların % 65'inde işitsel yaşantı olur. Rüyalarda uçma, yüzme, düşme gibi uzaysal yaşantılar daha nadirdir ve olasılıkla vestibüler uyarılma ile olur. Dokunma koku alma ve tatma algıları nadirdir. Rüyada hemen hemen hiç ağrı algısı yaşanmaz.

10.Termoregülasyon işlevinin durması yarı poikülotermik duruma neden olur.

11.Diğer fenomenler: beyin kan akımında artma, artmış intrakranial basınç, kardiak output'da azalma, idrar volümünde azalma, sempatik tonusun kaybolması, terlemede azalmadır. Uyanma eşiği REM uykusu sırasında en yüksek düzeydedir (18).

Bir çok genç erişkin ortalama hafta içi 7.5 saat, hafta sonu 8.5 saat uyduklarını belirtmektedir. Ancak bu durum kişiden kişiye, gecedan geceye değişebilir. Her insanın uyku ihtiyacının genetik bir belirlenimi vardır. Sirkadyen ritmin de uyku süresine etkileri olduğu bilinmektedir.

Sağlıklı genç bir erişkinde Non-REM Dönem I uykusu normalde tüm uykunun %2-5 ini, dönem II uykusu%45-55'ini, dönem III uykusu %3-8 ini, dönem IV uykusu %10-15'ini oluştururken REM uykusu %20-25 ini oluşturur (40).

Depresyon ve Uyku:

Son 30 yılda depresyonda ortaya çıkan bozulmuş uyku yapısı biyolojik araştırmalar içinde ilgi çeken bir konu haline gelmiştir. Bazı gözlemler depresyonda izlenen uyku bozukluğunun sadece bir sonuçtan daha fazla bir anlam taşıdığını göstermektedir; bunlar arasında depresyon sırasında karakteristik uyku değişimleri izlenmesi, uyku yoksunluğu ile depresyonun iyileşme göstermesi, antidepresan ilaçların uyku üzerinde belirgin değişimler ortaya çıkarması sayılabilir (4). Depresyonda izlenen uyku düzensizliklerinin klinik ölçeklerle objektif olarak değerlendirilemediği gösterilmiştir (22). Bu durum araştırmalarda polisomnografik değerlendirmeyi gerekli hale getirmektedir.

Yıllardır depresyonlu hastalarda sabah erken uyanış, endojen ya da melankolik depresyona tanısal bir gösterge olarak kabul edilmiştir (16). Aynı zamanda bu bulgunun, hastanın EKT ye de iyi yanıt vereceğinin göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (16). REM uykusunun keşfinden sonra araştırmalar depresyon ve REM uykusu arasındaki ilişki üzerine yoğunlaşmıştır (34, 37, 57, 58, 93, 94, 96) .

Depresyonda izlenen uyku anormallikleri üç grup altında toplanarak incelenebilir (72).

1. Uyku devamlılığında bozulmalar: Bunlar uzamış uyku latansı, artmış gece uyanış sayısı, uyku etkinliğinde azalma, toplam uyku süresinde azalma, sabah erken uyanışlardır (90).
2. Yavaş dalga uyku bozulmaları: Azalmış yavaş dalga uyku miktarı, özellikle ilk Non-REM uykusu periyodunda daha belirgindir.

3. REM uykusu anormallikleri: Yıllardır kısalmış REM uyku latansı, depresyonlu hastalara özgül bir durum olarak kabul edilmektedir (7, 59). Depresyonlu hastalarda ilk REM periyodunda uzama saptanabilir. Artmış REM yoğunluğu da depresyona özgü bir belirti olarak kabul görmektedir (59, 90).

REM uyku latansında tedavi ile ortaya çıkan erken dönemdeki değişimlerin hastanın farmakolojik tedaviye vereceği yanıtı önceden belirleyen bir biyolojik gösterge olduğu savunulmuştur. 1976 yılında 18 unipolar depresyonlu hasta ile yapılan bir araştırmada, kısalmış REM uyku latansı gösteren hastaların trisiklik antidepressanlara verecekleri yanıtın ilaç tedavisinin ilk iki gününde uyku EEG'sinde ortaya çıkan değişimlerden tahmin edilebileceği ileri sürülmüştür (46).

Gillin ve arkadaşları, depresyonlu hastaların uyku yapılarının sağlıklılardan ve diğer psikiyatrik hastalıklardan farklılık gösterdiğini, depresyonlu hastaların normal gruptan REM uyku latansı, delta uykusu ve uyku devamlılık değişkenleri açısından farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur (31).

Kupfer ve arkadaşları, 95 depresyonlu hasta üzerinde yaptıkları değerlendirmede endojen depresyonlu hastaların endojen olmayan (nörotik, reaktif) depresyonlu hastalara göre uyku yapısında daha karakteristik anormallikler taşıdığını, REM uyku yoğunluğu ve REM uyku latansının ayırt edici özellikte olduğunu saptamış, % 81 oranında bir başarı ile endojen ve reaktif depresyonu ayırt edebildiklerini ileri sürmüşlerdir (47).

Feinberg ve arkadaşları, uyku EEG verilerinin depresyon alt grupları arasında ayırıcı işlevi olup olmadığını inceledikleri bir araştırma sonucunda endojen depresyon ve reaktif depresyonu EEG verilerini kullanarak ayırmanın mümkün olduğunu, REM uyku latansı ve REM uyku yoğunluğuna dayanarak hastaları %75 oranında bir başarıyla ayırt edebildiklerini ileri sürmüşlerdir. Bu bulgular Kupfer ve arkadaşlarının bulgularını desteklemektedir (23).

Diğer bir grup araştırma depresyonda uyku anormallikleri ile özgül belirtiler arasındaki bağlantıyı incelemiştir. Majör depresyon tanısını karşılamayan ama “Depresif duygudurumu” tanımlaması alan hastalarda önemli uyku bozuklukları gösterilemezken, daha çok terminal insomni, iştah azlığı, anhedoni, değişkenlik göstermeyen duygudurum gibi belirtileri olan depresyonlu hastalarda REM uyku latansında kısalma olduğu görülmüştür (28).

Çok sayıda araştırmacı büyük bir kısmı endojen depresyonda kısalmış REM uyku latansının var olduğunu, reaktif depresyonda olmadığını ileri sürmüştür (17, 23, 28, 47). Alt gruplar arasında biyolojik göstergelerin ayrıcı tanıya yardımcı olamayacağını gösteren araştırmalar da vardır (10).

Bazı araştırmalar psikotik özellikli depresyonlar ve ağır depresyonlarda daha belirgin uyku bozuklukları izlendiğini ortaya koymuştur; psikotik özellikli depresyonda REM uyku latansındaki kısalma diğer depresyon türlerine göre daha fazladır (7, 17, 46, 87). Kupfer ve ark. uyku etkinliği, delta uyku yüzdesi, REM uyku yüzdesi gibi değişkenleri kullanarak Primer Depresyon grubunda psikotik ve psikotik olmayan alt grup ayrımının % 75 bir başarı ile ayrılabilirdiğini göstermiştir (47).

Yatarak tedavi gören ve ayaktan tedavi gören hastaları karşılaştıran bir araştırma sonucunda ayaktan tedavi gören hastaların %55’i normal uyku profiline sahip bulunmuş, daha şiddetli depresyon yaşayan ve hastanede yatan hastaların daha fazla uyku anormallikleri gösterdiği ve psikoterapiye daha az yanıt verdikleri saptanmıştır (91).

Depresyon iyileştikten sonra REM uyku latansında kısalmanın uzun süreler devam ettiği gösterilmiştir. Uyku düzensizliğinin depresyon belirtileri olmadığı halde var olması depresyonlu hastalarda süregelen bir biyolojik zeminin var olduğunu ve bu durumun depresyon için bir “trait marker” olabileceğini düşündürmektedir (8,72). REM uyku latansındaki kısalmanın “trait marker” olduğu iddiasına aile çalışmalarından edinilen destekleyici veriler vardır. Majör

Depresyon hastaları ile birinci derece akrabaları arasında REM uyku latansındaki değişimlerde benzerlikler bildirilmiştir (8). Uyku EEG sindeki değişimlerin depresyonun ilk epizodu ya da sonraki tekrarlayan epizodlarından etkilenmeyen, depresyonun klinik gidişinden bağımsız bir bulgu olduğu gösterilmiştir (29).

1992 yılında Benca ver ark. tarafından yapılan meta-analizde 177 polisomnografik araştırmanın verileri tekrar incelenmiş, toplam 7151 hasta ve kontrol verileri bir araya getirilerek istatistiksel değerlendirmeler yapılmış, sonuçta tüm psikiyatrik bozukluklarda kendi yaş kategorilerindeki normallere göre belirgin uyku düzensizlikleri tanımlanmıştır. Mood bozuklukları grubundaki hastalar kontrol gruplarına göre uyku devamlılık değişkenlerinde bozukluklar ve azalmış yavaş dalga uykusu göstermiş, ancak diğer psikiyatrik bozukluklardan bu özellikleri ile ayırt edilebilir bulunmamıştır. REM uyku değişkenleri için mood bozuklukları grubu ile diğer psikiyatrik bozukluklar karşılaştırıldığında benzer anormallikler gösterilmiştir. Şizofreni, borderline kişilik bozukluğu, yeme bozuklukları gibi hastalıklarda da REM uyku latansında kısalma olduğu izlenmiştir. Bu meta-analizin sonuçları mood bozukluklarının, sadece uyku değişkenleri aracılığıyla diğer ruhsal hastalıklardan kesin olarak ayırt edilemeyeceğini göstermektedir. Bununla beraber REM uyku latansı kısalması mood bozuklukları grubunda, diğer psikiyatrik kategorilere göre daha belirgindir (7).

Panik Bozukluğunda, travma sonrası stres bozukluğunda, yeme bozukluklarında, alkolizmde, şizofreni ve şizoaffektif bozuklukta, affektif dalgalanma ve yüksek depresyon izlenen borderline kişilik bozukluğunda kısalmış REM uyku latansı sık bildirilmektedir (7, 9). Bu hastalıklarda tabloya eşlik eden depresyonun REM uyku latansını kısalttığı ileri sürülmüştür. Ancak eşlik eden depresyonun varlığı ile REM uyku latansı kısalmasının birlikteliği tüm araştırmalarda gösterilememiştir (101). Bu bulgu da ileri sürülen varsayımı zayıflatmaktadır.

Depresyonlu hastalarda kısalmış REM uyku latansının tek başına %70'lere varan bir duyarlılık ve yüksek oranda özgüllük gösterdiği kabul görmektedir (8).

Diğer bir önemli değişken olarak REM uyku yoğunluğu ölçümünün (hızlı göz hareketleri sayısının REM uyku süresine oranı) depresyonlu hastaları sağlıklılarından ayırt edebildiğini gösteren araştırmalar vardır (17, 24, 59, 83, 90). Bu araştırmaların sonuçlarının tersine şizofreni, depresyon ve normal kontrol grubunda hızlı göz hareketlerini karşılaştıran bir araştırmada REM aktivitesinin ve REM yoğunluğunun affektif hastalıklar için özgül bir biyolojik gösterge sayılamayacağı ileri sürülmüştür (9).

Uyku değişkenleri yaşlı depresyonlu hastaların demanslı hastalardan ayrılmasında yararlı olabilir. Yaşlı hastalarda görülen bilişsel işlev bozuklukları ile REM uyku değişkenleri arasında ilişkinin incelendiği bir araştırma sonucunda bilişsel işlev bozukluğu gösteren yaşlılarda REM uyku latansının kısaldığı, REM uyku yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (86). Ancak genellikle demanslı hastalara göre depresyonlu yaşlıların daha fazla kısalmış REM uyku latansı, artmış REM uyku yüzdesi, sabah erken uyanış sayısında artış yaşadığı kabul edilmektedir. Demanslı hastaların Non-REM uykularında daha az uyku içiği, daha az K-kompleksi ortaya çıkar (72).

Yaş, affektif bozukluk ve uyku arasındaki ilişkiyi çok etkilemektedir. İlerleyen yaşla beraber REM uyku latansında daha fazla kısalma, yavaş dalga uykuda uykuda daha fazla azalma olmaktadır. Yaş küçüldükçe depresyonlu ve sağlıklı bireyler arasında uyku farklılıkları azalmaktadır. Örneğin REM uyku latansı, genç yaştaki depresyonlularda yaşlılara göre daha az kısılmaktadır. Adolesan ve çocuklardaki depresyonlarda sağlıklılara göre uyku yapısında belirgin bir farklılık gösterilememektedir (33). Yatarak tedavi gören adolesan dönemdeki 31 depresyon hastası ile yapılan bir araştırmada, erişkinlere benzer biçimde uyku örüntüsü değişimleri görüldüğü bulgulanmıştır (21). Bununla birlikte REM uyku yoğunluğunun yaştan

etkilenmediği ve bunu depresyon için REM uyku latansından daha önemli bir biyolojik gösterge olduğunu ileri sürenler de vardır (53, 54).

Cinsiyetin uyku üzerine etkisi yaşa göre daha azdır; 302 depresyonlu hasta üzerinde yapılan bir araştırmada, depresyondaki erkek hastaların kadınlara göre daha az yavaş dalga uykusu uyudukları bulgulanmıştır, REM uyku latansı, Uyku etkinliği, ilk REM uyku periyodunun süresi ve sabah erken uyanışlar yaştan etkilenmesine rağmen, cinsiyet faktöründen etkilenmemiştir (73).

Antidepresan tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalarda izlenen uyku EEG değişimlerinin önemi olup olmadığını inceleyen araştırma sayısı daha azdır, amitiptilin ile yapılan bir araştırmada tedaviye yanıt verenler ve vermeyenler arasında uyku değişkenleri açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir (52). Daha önce yapılan bazı araştırmalar antidepresanlara yanıt olarak ortaya çıkan kısalmış REM uyku latansının ilerde ortaya çıkacak olan klinik iyileşmenin göstergesi olduğunu ileri sürmüştür (46, 30, 48). Psikoterapiden yarar görmeyen hastalarda daha belirgin uyku düzensizliklerinin izlendiği bildirilmektedir (89, 91).

Tablo I: Standart kriterlere göre uyku evrelemesi (14)

Dönem:	EEG	EOG	EMG
Dönem 0 Gevşemiş uyanıklık hali	Gözler kapalı: Ritmik alfa(8-13cps); oksipital bölgelerde belirgindir. Dikkatin çekilmesi ile azalır.	İstemli kontrol; Hızlı göz hareketleri olabilir. Uykulu hal varken SEM ortaya çıkar	Yüksek tonik aktivite, istemli hareketler
Dönem I	Daha düşük voltaj, mikst frekans. Yüksek amplitüdü teta (3-7) aktivitesi. Verteks keskin dalgalar. Çocuklarda senkronize yüksek voltaj teta aktiviteleri	SEM	Tonik aktivite uyanıklığa göre biraz azalmıştır
Dönem II	Zemin: daha düşük voltaj, mikst frekans. Uyku içcikleri. K-kompleksleri	Uyku başlangıcı sırasında bazı SEM aktiviteleri	Düşük düzeyde tonik aktivite
Dönem III	%20-ila %50 arasında hakim olan yüksek amplitüdü (>75 mikroV), yavaş frekanslı (<3cps) delta aktivitesi, frontal bölgede maksimaldir.	Göz hareketi yoktur, EEG aktivitesi izlenir.	Düşük düzeyde tonik aktivite
Dönem IV	>%50 yüksek amplitüdü yavaş frekanslı dalgalar	Göz hareketi yoktur, EEG aktivitesi izlenir.	Düşük düzeyde tonik aktivite
REM	Düşük voltajlı, mikst frekans aktivite, testere dişi görünümü. Teta aktivite, yavaş alfa izlenebilir.	Fazik REM	Tonik supresyon, fazik twitches
Hareket sırasında	İzlenemez	İzlenemez	Çok yüksek aktivite

Cps: (Cycle Per second) bir saniyede izlenen dalga sayısı

SEM: (slow eye movements) yavaş göz hareketleri

K-kompleks: negatif keskin dalgayı takiben izlenen pozitif dalgadan oluşan en az 0.5 sn süren aktivite

Uyku içiği: 12-14 Hz, 0.5-1,5 sn süren aktivite. Dakikada ortalama 3 ila 8 içik görülür. 3 dakika içinde uyku içiği ya da K-kompleksi izlenmezse bu evre 1 sayılmalıdır.

Verteks dalga ya da verteks keskin dalga: negatif bir dalgayı takibe eden pozitif diken dalga. Daha çok verteks üzerinde ortaya çıkar. Spontan olarak ya da bir sese yanıt olarak ortaya çıkabilir.

Tablo II: Bazı uyku değişkenleri ve tanımları (7, 98)

Kısaltma	Uyku değişkenleri	Tanımlama
TIB	The Time in Bed	<i>Yatakta geçirilen zaman:</i>
SPT	Sleep Period Time	<i>Uyku periyod zamanı: uykuya dalma ile sabah uyanma arası geçen süre</i>
TST	Total Sleep Time	<i>Toplam uyku süresi: Uyku periyodundan gece uyanık geçen süreler çıkarılır.</i>
SOL ¹	Sleep Onset Latency	<i>Uyku Başlangıç Latansı: Işıkların söndürülmesinden ilk uyku döneminin gözlenmesine kadar geçen süredir. Bu dönem I ya da dönem II uyku olabilir. *</i>
	Number of Awakenings	<i>Uyanma sayısı: uykuya daldıktan sonra sabah uyanışa kadar olan dönem 0 sayısı.</i>
SE	Sleep Efficiency Index	<i>Uyku etkinlik endeksi: toplam uyku süresi/ yatakta geçirilen zaman. TST/TIB</i>
WASO	Wake time after sleep onset	<i>Gece uyuduktan sonra uyanık kalma süresi:</i>
WAFSA	wake time after final awakenings	<i>Son Uyanıştan Sonra Uyanık Kalma Süresi</i>
AWK	Number of Awakenings	<i>Gece uyanış sayısı</i>
TREM		<i>Toplam REM süresi</i>
REM %		<i>REM süresinin TST ye oranı</i>
TSWS	Total Slow-Wave Sleep minutes	<i>Toplam Yavaş dalga uyku süresi: dönem III ve dönem IV uyku sürelerinin toplamı.</i>
SWS%		<i>SWS süresinin TST ye oranı</i>
REML:	REM Latansı:	<i>Uyku başlangıcından ilk REM epizodunun ortaya çıkışına kadar geçen süre.</i>
REMD	REM Density	<i>REM yoğunluğu: REM aktivitesi/ REM süresi</i>
REMA	REM Activity	<i>REM aktivitesi: dakikadaki REM sayısı / 8 ya da yarım dakikadaki REM sayısı/ 4</i>
SOL+REML		<i>Kayıt başlangıcından ilk REM uykusunun başlangıcına kadar geçen süre</i>

¹ SOL tanımı tartışılan bir konudur, bu konuda bir standardizasyon getirmek için Işığın söndürülmesinden sonra ardarda 3 epok dönem I uyku gözlenmesi ya da diğer evrelerden herhangi birinin gözlenmesi uyku başlangıcı olarak kabul edenler çoğunluktadır (98, 7). Uyku latansının tanımlanması konusunda farklı uygulamalar farklı sonuçlar doğurmaktadır. Bu fark sonuçta REML değişkenini de etkilemektedir. Knowles ve ark. 7 farklı uyku başlangıcı tanımına göre aynı hastalar üzerinde farklı REM uyku latansı sonuçları saptandığını göstermiştir (44).

Antidepresan Etki Gösteren İlaçlar Ve Uyku Üzerine Etkileri:

Antidepresan ilaçların uyku üzerine olan etkilerini, uyku devamlılık değişkenleri, REM uyku dönemi ve Non-REM uyku dönemi üzerine olan etkileri olarak ayırabiliriz. Önemli uyku değişkenleri için tanımlar ve kısaltmalar tablo II’de sıralanmıştır:

Antidepresanların büyük çoğunluğu REM uykusunu baskılayıcı etki gösterirler. Antidepresan ilaçlarla tedavinin kesilmesi REM uykusunda “rebound” etkiye neden olur (35, 36).

Sedasyon yapan antidepresanlar genellikle uyanma eşiğini yükseltir, dönem 1 uykuyu azaltırken dönem II ve yavaş dalga uyku miktarını artırır.

Mono Amino Oksidaz İnhibitörleri (MAOI):

MAOI’leri en güçlü REM uyku baskılayıcı ilaçlardır. Bu ilaçlar yeterli doz ve sürede uygulandığında 1-3 hafta içinde REM uykusunun tamamen baskılanmasına neden olabilir ve 2 ay sonrasına kadar ilaç kullanımı devam ettiği sürece bu etkileri azalmaz. MAO-A geri dönüşümsüz inhibitörleri arasında “Phenelzine”, “Isocarboxazide”, “Tranylcypromine” üzerinde en çok çalışma yapılmış ilaçlardır. MAOI’lerine geç yanıt veren hastalarda REM uyku baskılanmasının da geç ortaya çıktığı saptanmıştır (16).

Non-REM uykusu üzerine etkileri daha azdır. Yavaş dalga uyku bir çok hastada değişmeden kalmıştır, fenelzinin dönem II uykuyu artırdığı saptanmıştır (99, 16).

Moklobemid: MAO-A’nın geri dönüşümlü bir inhibitörü olan Moklobemid REM uykusunu diğer MAOI’lerinin aksine baskılamaz, uyku devamlılık değişkenlerine, REM uyku latansı ve REM uyku süresi üzerine çok az gösterir, yavaş dalga uyku üzerine etkisi oldukça azdır (26, 61). Moklobemidin depresyonlu hastaların uyku devamlılığını iyileştirdiği, toplam

uyku zamanını artırdığı, dönem II uyku zamanını artırdığı, REM uykusunu çok hafif derecede baskıladığı gösterilmiştir (62).

Trisiklik Antidepresanlar:

Trisiklik ilaçlar santral sinir sisteminde bir çok reseptör üzerine etki gösterir, norepinefrin, serotonin gerilimini engeller, asetilkolin, ve histamin reseptörlerini bloke eder. Trisiklik ve tetrasiklik ilaçların farmakodinamik etkileri her bir ilaca göre farklılık gösterir (42).

Trisiklik ilaçlar uyku üzerine farklı profilde etki gösterir, sedasyon trisiklik ve tetrasiklik ilaçların en sık yan etkisidir. Trisiklikler içinde amitriptilin, trimipramin ve doxepin daha çok sedasyona neden olurken, desipramin ve protriptilin daha az sedasyona neden olan ilaçlardır (42).

Genel olarak trisiklikler REM uykusunu hızla baskılar, REM uyku yüzdesini azaltır, REM uyku latansını uzatır, REM uyku aktivitesini azaltır. Trisiklikler delta aktivitesini ve yoğunluğunu ilk Non-REM uyku periyodunda artırır. Bazı trisiklik ilaçlar, uyku devamlığına ait değişkenleri olumsuz etkiler ve bunun sonucunda uyku etkinliği azalır. Uyku üzerine tanımlanan bu etkiler uzun dönem tedavi süresince de devam eder.

Trisiklik ilaçlar farklı güçlerde REM uyku baskılayıcı etkiye sahiptir. Genel olarak trisiklik ilaçlar REM uykusunu %50 ve daha fazla oranda baskılar (8, 35, 67). Klomipramin REM uykusunu çok derin biçimde baskılar, uzun süre kullanımından sonra ilacın kesilmesi belirgin bir REM uyku rebounduna neden olur (16).

İmipramin ve amitriptilinin güçlü biçimde REM uyku baskılayıcı etkisi vardır. Ancak depresyon hastalarında REM uyku baskılayıcı etkileri daha zayıftır.

Amitriptilin ile toplam uyku süresi ve yavaş dalga uyku artar, uyku latansı kısalmır, ilaç kesildikten sonra belirgin bir REM uyku reboundu oluşur (35). Trimipraminin REM uyku üzerine etkisiz olduğu gösterilmiştir (16, 66, 71).

Depresyon hastalarının 3 yıllık sürdürüm tedavisi sırasında, imipraminin uyku üzerinde akut dönemde gösterdiği REM uyku latansında kısalma, REM uyku baskılanması, yavaş dalga uykunun gecenin ilk yarısına toplanması gibi etkilerinin, uzun dönemde de devam ettiği gösterilmiştir (52).

Klomipramin ile 21 unipolar depresyonlu hastada yapılan bir araştırmada, gecenin ilk yarısında yavaş dalga uykunun yoğunlaştığı, ayrıca ilaca klinik yanıt gösterenlerde bu etkinin izlendiği, göstermeyenlerde izlenmediği saptanmıştır. Yavaş dalga uyku üzerinde gözlenen bu etkininin antidepresan etki ile korelasyon gösterdiği, bunun antidepresan etkinin ortaya çıkmasında rolü olabileceği ileri sürülmüştür (20).

Trisiklik ilaçların kullanımıyla hastalarda periyodik bacak hareketleri artabilir bu da bazı hastalarda insomniye sebep olabilir. Antidepresanların kullanımı ile “REM uykusu davranış bozukluğu” bildirilmiştir (8).

Tetrasiklik Antidepresanlar:

Tetrasiklikler, Trisiklik ilaçlara benzer biçimde bir çok reseptör sistemini etkiler.

Mianserin, REM uykusunun hafif derecede baskılanmasına neden olur bu etkisi Klomipramine göre çok hafif derecededir (56). Mianserin ile tedavi edilen depresyonlu hastaların, uyku değişkenleri olumlu etkilenmektedir. Toplam uyku süresi artmakta, gece uyanış sayıları azalmakta, uyku etkinlik indeksi artmaktadır, dönem II Non-REM uyku süresi ve REM uyku latansı uzamaktadır (60).

Maprotilin ile başlangıçta yapılan araştırmalar REM uykusu üzerine etkisiz olduğunu göstermiştir (16). Daha sonraki araştırmalarda maprotilinin, REM uyku süresini azalttığı, dönem II uykuyu artırdığı gösterilmiştir (65).

Özgül Serotonin Geri Alım Engelleyicileri: (SSRI)

Bu ilaçlar serotonin gerialımını norepinefrin ve dopamin sistemi üzerine fazla etki göstermeden özgül biçimde engellerler. Genel olarak SSRI'lar uyku devamlılık değişkenlerini olumsuz etkiler, uyku latansını uzatır, gece uyanış sayı ve süresini uzatırlar. Trisikler kadar etkili düzeyde REM uyku baskılaması yaparlar. Yavaş dalga uyku üzerine belirgin bir etki göstermezler (67).

Fluoksetin:

Uyku devamlılık değişkenlerinde uyku etkinlik endeksinde belirgin bir düşüşe neden olur. REM uykusu baskılanır, toplam REM uyku süresi kısılır, REM uyku latansı uzar. Fluoksetinin REM uyku yoğunluğunu artırdığı, dönem I uykuyu artırırken, dönem II uykuyu azalttığı gösterilmiştir (39, 74, 78, 92). Çocukluk çağı depresyonunda yapılan bir araştırmada REM uyku latansının tedaviden etkilenmediği ancak diğer değişkenlerin erişkinlerdekine benzer biçimde etkilendiği saptanmıştır (1).

Fluoksetinin depresyonda başlangıçta var olan uyku bozukluğunu artırmadığı gösteren bir araştırma vardır. Ancak bu araştırma Hamilton Depresyon Ölçeği'ndeki uyku değişkenlerinin değerlendirmesiyle yapılmıştır, araştırmada objektif polisomnografik değişkenler değerlendirilmemiştir (79).

Fluoksetin ve MAOI gibi aktive edici antidepresanlar insomniye neden olabilir. Fluoksetin ayrıca Non-REM uykuda artmış göz hareketine neden olur ki bu etkisi tedavi kesildikten sonra da uzun süre devam edebilir (2).

Paroksetin:

Sedatize edici etkisi olmayan bir ilaç olmasına rağmen primer insomnisi olan hastalarda uyku bozukluğunu iyileştirici etki gösterdiği bulgulanmıştır (70). Paroksetin REM uykusunu baskılar, REM uyku latansını uzatır, uyku etkinliğini azaltır, uyku devamlılığını olumsuz etkiler.

Paroksetin yavaş dalga uykusunu etkilememiştir. Tedavinin akut döneminde paroksetin in dozla doğru orantılı bir biçimde REM uykusunu baskıladığı gösterilmiştir (78). Paroksetinin 40 mg sabah dozu uyku latansını artırmakta iken akşam dozu uyku başlangıcına etki göstermemektedir. Bu durum kanda etkili dozlara geç saatlerde ulaşmasıyla ilgili olabilir. Ancak diğer değişkenlerde akşam dozunun avantajı yoktur, örneğin akşam dozu uyku etkinliğini daha fazla azaltmıştır. Uyku yapısında paroksetinin neden olduğu en önemli değişim, REM uykusunu baskılamasıdır. REM uyku baskılanması dozla bağlantılıdır.

Paroksetin ile tedavinin 4 haftalık tedavi sonrasındaki döneminde de başlangıçtaki etkileri devam eder (81). Tedavinin ilerleyen dönemine yönelik başka bir araştırmada Paroksetinin uykunun mikro yapısı üzerine etkisi incelenmiş, “EEG spektral power” (EEG aktivitesinin amplitüd kareleri alınarak yapılan değerlendirme) değerlerinin etkilenmediği gösterilmiştir (75).

Sitalopram:

Depresyonlu hastalar üzerinde yapılan araştırmalar sitalopramın uyku latansını ve REM uyku latansını uzattığı, toplam uyku süresini azalttığı, gece uyanış süresini artırdığı ve sonuçta uyku etkinliğini azalttığını göstermektedir. Sitalopram REM uykusu üzerinde belirgin bir baskılama yapmakta, toplam REM uyku süresinin ve yüzdesinin azaltmaktadır. Sitalopram diğer bir çok antidepressan gibi REM uyku baskılanması yapmaktadır. Ancak diğer uyku devamlılık değişkenlerini fazla etkilemeden bu etkisini gerçekleştirmektedir. REM uyku baskılanması ilacın akut etki döneminde ortaya çıkmaktadır. Bu da REM uykusunun baskılanmasının klinik cevapla ilgili olmadığını düşündürmektedir.

Fluvoksamin:

Fluvoksaminin uyku üzerine etkisi diğer SSRI'lara benzer bulunmuştur; REM uyku baskılanmasına neden olur, uyku devamlılık değişkenleri üzerine uyarıcı etki gösterir (51).

Fluvoksaminin Majör Depresyonlu hastalarda etkisini değerlendiren bir araştırmada tedavi öncesi döneme göre uyku etkinliğinde azalma, uyanıklık sıklığı ve süresinde artma, REM uyku latansında uzama, REM uyku süre ve yüzdelerinde azalma, yavaş dalga uykusunda artma saptanmıştır. Diğer SSRI' ların aksine fluvoksaminin uyku latansını kısalttığı izlenmiştir (3).

Diğer antidepresanlar:

Trazodon:

Trazodon, trisiklik, tetrasiklik ve MAOI' lerinden farklı yapıya ve etki düzeneğine sahip, etkili bir antidepresandır. Serotonin geri alımı üzerine daha spesifik bir etki gösterir, 5HT₂ reseptörlerini bloke eder. α_1 adrenerjik antagonistik ve antihistaminerjik etkileri vardır. Antikolinergik etkisi çok azdır, sedatif etkisi fazladır (42). Trazodon ve uyku değişkenleri üzerine yapılan araştırmalarda trazodonun uyku etkinlik endeksini ve yavaş dalga uykuyu artırdığı, uyku latansını kısalttığı, REM uyku latansı ve REM uyku süresi üzerine çok az etkide bulunduğu ya da hiç etkilemediği gösterilmiştir (63). İlacın depresyonlu hastaların bozulmuş uyku örüntüsünü normal yapısına yaklaştırdığı ileri sürülmüştür (80). Diğer antidepresan tedavilere hipnotik ilaç olarak eklenerek kullanımı olumlu sonuçlar vermektedir (68). Trazodon ve trimipraminin her ikisi de uyku üzerine diğer antidepresanlardan farklı etki gösterir, REM uyku baskılanması yapmaz. Bu iki ilacı karşılaştıran bir araştırma sonucunda, trazodonun plasebo ve trimipramine göre dönem III ve IV uykuyu anlamlı derecede artırdığı buna karşın REM uyku latansı ve REM uyku süresi etkilemediği gösterilmiştir (97).

Trazodonun Non-REM uyku üzerine etkilerinin önemli olduğu ve Non-REM uyku yoğunluğunu azaltarak antidepresan etki gösterdiği ileri sürülmüştür. Trazodonun Non-REM uyku döneminde "EEG power" değerlendirilmiş ancak anlamlı bir etki gözlenmemiştir (5).

Trazodon, bir çok antidepresanın aksine REM uyku latansını ve REM uyku süresini etkilemez. Bu da ilacın REM uyku baskılanması yapmadan antidepresan etki ortaya

çıkardığını göstermektedir. Bu bulgu da antidepresan etkinin REM uykusu baskılanmasına bağlı olmadığını göstermektedir.

Bupropion:

Bupropion diğer antidepresanlardan farklı bir kimyasal yapıya ve etki profiline sahiptir. Antidepresan etki düzeniği tam olarak bilinmemektedir. Dopamin geri alımını engellediği ve noradrenerjik sistem üzerine etki gösterdiği belirtilmektedir (42). Serotoninerjik sistem üzerine etkisi yoktur. Bupropion sedasyon yapmayan bir ilaçtır. Bupropion diğer antidepresan ilaçlardan farklı olarak, REM uykusunun yoğunluğunu ve süresini artırır, REM uykusu latansını uzatır, uykusu etkinlik endeksini düzeltici etkisi olduğu gösterilmiştir (69, 90).

Nefazodon:

Nefazodon trisiklikler, monoaminooksidaz inhibitörleri ve SSRI'lardan farklı bir farmakolojik etki profiline sahiptir. Postsnaptik 5-HT₂ reseptörlerinin güçlü bir blokörüdür. Norepinefrin ve serotonin geri alımını orta dercede bloke eder (42).

Nefazodon ve fluoksetinin uykusu üzerine objektif ve subjektif etkileri çok merkezli, randomize, çift kör bir araştırmada incelenmiş ve toplam 115 hastanın uykusu değerlendirilmesi yapılmıştır. Depresyon tedavisinde nefazodon ve fluoksetin eşit derecede etkili bulunurken nefazodon uykusu etkinliğini artırmış ve gece uykusu bölünmelerini azaltmış. fluoksetine göre uykusu devamlılık değişkenleri üzerine daha olumlu bir etki göstermiş, REM uykusunu artırmıştır (77).

Nefazodon ve paroksetinin akut ve subakut etkilerinin değerlendirildiği 37 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan plasebo kontrollü, çift kör bir araştırma sonucunda; Paroksetin REM uykusunu azaltmış, REM uykusu latansını uzatmış, gece uyanış sayılarını artırmış ve total uykusu süresini kısaltmıştır. Buna karşın nefazodon uykusu devamlılık değişkenleri üzerine çok az bir etki göstermiştir (82). Sonuçta nefazodonun SSRI'lara göre uykusu devamlılık değişkenlerini çok az etkilediği ileri sürülmektedir.

Araştırmalar nefazodonun REM uykusunu baskılamadığını ve REM uyku latansını artırmadığını göstermektedir. Bu bulgular antidepresan ilaçların etkisinin REM uykusunun baskılanması ya da REM uyku latansının uzaması ile ortaya çıktığını ileri süren varsayımla çelişmektedir. nefazodonun antidepresan etkisinde REM uyku baskılanmasının ya da REM uyku latansında uzamanın bir rolü yoktur (32).

Mirtazapin:

Piperazin sınıfında tetrasiklik bir antidepresandır, mianserinin 6 aza türevidir. Noradrenerjik ve özgül serotoninergik etki gösteren bir ilaç olarak tanımlanır (42).

Mirtazapin barsaklardan emilimi hızlıdır, ancak ilk geçiş metabolizması etkisiyle biyoyararlanımı %50 dolayında kalır. Plazmada en yüksek konsantrasyonuna oral alımdan sonra 2 saat içinde ulaşır, aktif bir metaboliti tanımlanmamıştır. Plazma kan düzeyi ile oral alınan doz miktarı arasında doğrusal bir orantı vardır. Plazmada %85 oranında proteinlere bağılı olarak dolaşır. Hepatik işlevleri bozulmuş hastalarda klerens %30, böbrek işlevleri bozulmuş hastalarda klerens %50 yavaşlar. Yaşlı erkek hastalarda klerens %40, yaşlı kadın hastalarda %10 oranında yavaşlamaktadır.

Ortalama yarı ömrü 20 ila 40 saattir bu nedenle kararlı plazma konsantrasyonu 5 günde sağlanır. İlaç hepatik glukronidasyon ile metabolize olur, ardından çoğunlukla böbrekler ile atılır.

İlaca klinik yanıt tedavinin 1. haftasından sonra başlayabilse de genellikle tedavinin 2 ile 4 haftalarında yanıt alınır. Tedavi edici doz aralığı 30-45 mg arasındadır. 15 ya da 30 mg ile başlanabilir, 2 hafta içinde 45 mg'a yükseltilebilir(43).

Mirtazapin doğrudan ve güçlü bir biçimde α_2 adrenerjik presnaptik reseptörleri bloke eder ve sonuçta noradrenerjik nörotransmisyonu güçlendirir. Noradrenerjik sistem Dorsal Raphe Nükleus'ta serotoninergik sinir gövdelerinde yerleşen uyarıcı α_1 adreno reseptörleri

uyararak serotonin salınımını artırır. Böylece Mirtazapin serotoninerjik transmisyonu artırır. Bu etki özellikle 5HT₁ yoluyla olur. Mirtazapin aynı zamanda 5HT₂ ve 5HT₃ reseptörlerini doğrudan bloke eder. Bu etkileri anksiyete giderici ve uyku düzenleyici etkisinden sorumlu tutulmaktadır (43). Postsnaptik düzeydeki seçici blokaj etkisi sonucunda SSRI'ların istenmeyen yan etkileri olan insomni, cinsel fonksiyon bozukluğu, bulantı gibi etkileri azdır (43).

Mirtazapin histamin H₁ reseptörlerinin güçlü bir antagonistidir, α_1 adrenerjik ve muskarinik kolinerjik reseptörlerin orta güçte antagonistidir. D₁ ve D₂ reseptörlerine düşük afinite gösterir (42).

Mirtazapin, etkili bir antidepresandır, bunun yanı sıra anksiyete giderici ve uyku düzenleyici etkisi vardır. Trisiklik antidepresanlar kadar etkili bir antidepresan olmasına rağmen antikolinerjik ve kardiovasküler yan etkileri çok daha azdır. İnsomni tedavisinde amitriptilin ve trazodon kadar etkili bir ilaçtır.

Mirtazapinin en sık izlenen yan etkisi sedasyondur, hastaların %50 sinde ortaya çıkar, amitriptiline yakın oranda sedasyon yapar. Bu nedenle araba ve tehlikeli olabilecek cihazları kullanmaktan kaçınılmalıdır. Hastaların %7 sinde baş dönmesi ve sersemlik hissi bildirilmiştir. Mirtazapin epilepsi riskini artırmaz, mani ya da hipomaniye neden olmaz (42, 43).

Mirtazapin hastaların %17 sinde iştah artımına, %12 sinde de kilo alımına neden olmaktadır. %13 oranında konstipasyon, %25 oranında ağız kuruluğuna neden olmaktadır. Hastaların %0.3 ünün 2 ay süreyle Mirtazapin kullanım sonrasında agranülositozis ve nötropeni geliştirme riski vardır. Bu hematolojik yan etki tüm vakalarda geri dönüşümlüdür (42, 43).

Karaciğerde metabolize olması nedeniyle hepatik enzimleri etkileyen diğer ilaçlarla birlikte kullanımı etkileşime yol açabilir. Mirtazapin CYP2D6, CYP1A2, CYP4A4 hepatik enzimleri yoluyla metabolize olmaktadır. Mirtazapinin Sitokrom P450 sisteminde her hangi bir enzimi inhibe ettiği ya da potansiyelize ettiği gösterilmemiştir.

Mirtazapin benzodiazepinlerin ve alkolün sedasyon etkisini güçlendirir. MAOI'leri ile farmakodinamik etkileşim nedeniyle MAOI'lerle tedavinin iki hafta öncesinde ve iki hafta sonrasında kullanılmamalıdır.

Mirtazapinin tek doz akut etkisini inceleyen plasebo kontrollü bir araştırma (n=6) sonucunda tek doz 30 mg. Mirtazapin ile gece uyanış sayısı azalmış, toplam uyku süresi artmış, yavaş dalga uykunun oranı artmış, uykuya dalma süresini kısaltmıştır. Mirtazapin REM uyku süresini etkilememiş, REM uyku latansını ise uzatma eğilimi göstermiştir (76).

Venlafaksin:

Serotoninerjik ve Noradrenerjik Gerilim engelleyici (SNRI) olarak tanımlanır. Diğer antidepresanlardan farklı yapıda, farklı etki düzeneğine sahip etkili bir antidepresandır. Venlafaksin serotonin, norepinefrin ve dopaminin gerilimini seçici olmayan içimde engeller.

En güçlü etkisini serotonin üzerinde gösterir, norepinefrin üzerindeki etkisi de oldukça güçlüdür.

Çift kör, plasebo kontrollü, bir çalışmada Majör Depresyon tanısı almış olan 24 hastanın tedavi süresince uyku değerlendirmeleri yapılmış ve Venlafaksin REM uyku latansında artışa ve REM uyku süresinde azalmaya, gece uyanış sayısında artmaya neden olmuştur. Non-REM uyku ve delta uyku değişkenleri açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Venlafaksin trisiklik ilaçlara ve SSRI'lara benzer biçimde REM uykusunu baskılamış, uyku devamlılık değişkenlerinde bozulmaya neden olmuştur (55).

Lityum:

Lityum karbonat REM uyku latansını uzatmakta ve REM uyku miktarını azaltmaktadır (44). Manik hastalarda lityum yavaş dalga uykuyu artırmaktadır. 0.7 mEq litre üzerindeki kan düzeylerinde lityumun REM uykusunu azalttığı, REM uyku aktivitesini azalttığı, REM uyku latansını uzattığı, yavaş dalga uykuyu artırdığı bulgulanmıştır. (19, 25, 45).

Depresyonda İlaç Dışı Tedavi Yöntemleri ve Uyku Üzerine Etkileri:

Elektro konvülsif Tedavi (EKT):

1967 Zarkon ve ark. tarafından yapılan araştırmada EKT'nin REM uykusunu baskıladığı, REM uyku latansını uzattığı, yavaş dalga uykuyu artırdığı gösterilmiştir (100). Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, EKT nin REM uykusunu baskıladığını göstermektedir. İnsanlar üzerinde yapılan değerlendirmelerde ortaya birbirinden farklı sonuçlar çıkmaktadır. Bu farklı sonuçlar, klinik durumun değerlişkenliği ile ilgili sayılmaktadır. Depreyonlu hastalarda REM uykusunun miktarı değerliştiği için EKT nin etkisi de farklı olmaktadır. Bu nedenle hayvan deneylerinde ortaya konulan sonuçların daha geçerli olduğu ileri sürülmüştür (16).

Uyku Yoksunluğu Tedavisi:

Total Uyku Yoksunluğu:

Tek bir gece uyku yoksunluğunun % 50 ve daha fazla antidepresan etkinliği olduğu araştırmalarda gösterilmiştir. İnsanlar üzerinde 11 güne kadar süren total uyku yoksunluğu çalışmaları yapılmıştır (12). Total uyku baskılanması yapılan gecenin ertesi günü öğleden sonra antidepresan etki pik yapmaktadır. Endojen depresyonu olan hastalar ve belirgin diürnal patern taşıyan hastalar uyku yoksunluğuna daha iyi yanıt verir. Bazı bipolar hastalarda uyku yoksunluğunun manik epizodu tetiklemesi, uyku yoksunluğun mood-yükseltici etkisi için bir göstergedir. Ayrıca manik epizodun sıklıkla uykusuzlukla başlaması, azalan uykunun manik duruma neden olduğunu düşündürmektedir. Uyku yoksunluğu ile depresyon tedavisinde önemli bir sorun, elde edilen antidepresan etkinin çok kısa uykularla bile kaybolabilmesidir (8).

Bu yöntemle ilgili araştırmalar, bir gecelik total uyku yoksunluğu ardından gelişen iyileşmenin çok kısa süreli olduğunu, uyku yoksunluğunun antidepresan tedavi ile birlikte uygulanmasının yararlı olacağını göstermektedir (16, 85).

Seçici REM Uyku Yoksunluğu:

1960'larda REM uyku yoksunluğunun psikotik belirtilerde alevlenmeye eden olduğu gözlemleri yapılmıştır. Seçici REM uyku yoksunluğu sadece istenmeyen psikiyatrik sonuçlara neden olmamakta, depresif belirtilerin iyileşmesine de yardım etmektedir. Ayrıca iştah, motor aktivite, seks gibi dürtüsel davranışların artmasına da neden olmaktadır.

Vogel (92), depresyonlu hastalar üzerinde REM uykusu ve Non-REM uykusunun seçici olarak baskılanmasının ortaya çıkardığı etkileri karşılaştırdığı bir araştırmada, ilk üç haftalık dönemin sonunda endojen depresyonlu hastaların REM uyku baskılanmasına daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir. REM uyku yoksunluğuna yanıt vermeyen hastaların bunun ardından uygulanan imipramin tedavisine de yanıt vermedikleri, ancak EKT ile iyileştikleri saptanmıştır. Bu bulgular REM uyku yoksunluğunun depresif belirtileri iyileştirdiğine iyi bir kanıt oluşturmaktadır.

Kronik REM uyku yoksunluğu depresif belirtileri azaltabilir. Total uyku yoksunluğundan farklı olarak bu yöntemle antidepresan etki bir kaç hafta sonra ortaya çıkmakta ve kısa uyuklamalar ile antidepresan etki ortadan kalkmamaktadır.

Parsiyel Uyku Yoksunluğu:

Parsiyel uyku yoksunluğu ile elde edilen antidepresan etki özellikle gecenin ikinci yarısında uygulanan yoksunluk ile ortaya çıkar. Bu dönemde oransal olarak REM uykusu daha çok baskılanmış olur. Total uyku yoksunluğuna benzer şekilde parsiyel uyku yoksunluğunun antidepresan etkisi hızla ortaya çıkar ve antidepresan etkisi yeterlidir. Depresyon tedavisine eklenmesi önerilebilir, Ancak yöntem hastanın uyumunu sağlamak zordur (12).

Çalışmanın Amacı:

Bu araştırmada yeni bir antidepresan olarak kullanıma sunulan Mirtazapin adlı ilacın sağlıklı genç erişkinlerin uyku yapısını üzerine objektif etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Antidepresan ilaçlar depresyonlu hastalarda kullanıldığı zaman uyku üzerinde izlenen etki depresyonun neden olduğu bozulmuş uyku yapısı ile ilacın uyku üzerinde neden olduğu etkinin bir karışımıdır. Bu nedenle ilacın uyku üzerinde oluşturduğu etkiyi tanımlamak güçleşebilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan araştırmada uyku üzerinde psikopatolojinin neden olduğu etkiler yoktur ve bu nedenle ilaçla ilgili daha sağlıklı bir değerlendirme yapılabilir.

Antidepresan ilaçların çoğunluğunun REM uykusunu baskıladığı, REM uyku latansını uzattığı gösterilmiştir (16). Bazı araştırmalarda ortaya çıkan antidepresan etki ile REM uyku baskılayıcı etkinin korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür (72, 8). REM uyku yoksunluğu ile antidepresan etkinin sağlanması, antidepresan ilaçların REM uykusunu baskılayarak antidepresan etkilerini ortaya çıkardıkları yorumuna neden olmuştur (7, 8, 16, 72).

Bununla birlikte REM uyku latansını ve REM uykusunu baskılamadan antidepresan etki gösteren ilaçların varlığı da bilinmektedir ve bu ilaçların sayısının artması depresyonda önemli bir teorik tartışmayı canlandırmıştır. Nefazodon, trimipramin, trazodon, bupropion, moklobemid bunlardan bazılarıdır.

Mirtazapinle daha önce yapılan araştırmada ilacın REM uyku latansını kısaltmadığı, REM uykusunu anlamlı olarak baskılamadığı ancak böyle bir eğilim gösterdiği bulgulanmıştır (76). Bu araştırmanın sonuçları mirtazapinin de REM uyku baskılayıcı etkisi olmayan bir antidepresan olduğunu düşündürmektedir. Ancak olgu sayısının kısıtlılığı ve bazal uyku değerlendirmesiyle karşılaştırmanın olmaması, mirtazapinin sağlıklıların uyku yapısının nasıl değiştirdiği yönünde cevaplanmamış sorular bırakmıştır. Mirtazapin REM uykusunu baskılamakta mıdır? Mirtazapin REM uyku latansını nasıl etkilemektedir? Bu soruların yanıtları

bir önceki araştırmada tam olarak verilememiştir. Daha geniş sayıda denek üzerinde mirtazapinin REM uykusu üzerine etkisinin aydınlatılması, bu tartışmaya bir katkıda bulunabilecektir.

İşte bu nedenlerle bu araştırma sağlıklı gönüllülerde mirtazapinin uyku yapısı üzerine etkilerini incelemeyi amaçlamıştır.



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Deseni:

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarında, sağlıklı gönüllüler üzerinde, çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir düzende gerçekleştirildi.

Araştırma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 16-07-1999 tarihli etik kurul kararı ile uygun görüldü (Ek 1). Araştırma protokolü tüm deneklere açıklandı, Helsinki Deklarasyonuna uygun bir biçimde işlemler gerçekleştirildi. Denekler çalışma öncesinde uygulanacak olan işlemler, mirtazapinin etki ve yan etkileri, gönüllü katılımcı olarak hakları konusunda bilgilendirildi (Ek 2) ve yazılı onama belgeleri alındı (Ek 3)

Çalışmaya katılacak olan gönüllülerin araştırma öncesinde genel fizik muayeneleri, kan sayımı, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, açlık kan şekeri ölçümleri yapıldı. Hamilton Depresyon (38) ölçeği ile uyku çalışması öncesinde depresyon şiddeti değerlendirildi. (Tüm deneklerin puanları <5 bulundu)

Gönüllüler bazal uyku kaydı sonrasında randomize olarak iki gruba ayrıldı. Bir gruba plasebo diğer gruba mirtazapin verildi. Her iki grubun bazal ve uygulama sonrasındaki uyku değişkenleri karşılaştırıldı.

İlaç uygulaması:

Bazal uyku değerlendirmesi sonrasında bir gruba ilaç diğerine plasebo verildi. İlaç ya da plasebo gönüllülere saat 22.30 da polisomnografi başlangıcından yarım saat önce verildi. Kayıt yapan teknisyen ve EEG verilerini değerlendiren araştırmacı deneklerin hangi ilacı kullandığına kör kaldı.

Denekler:

18 yaşın üzerindeki genç erişkinler araştırmaya kabul edildi. Araştırmaya kabul edilen gönüllülerin normal sınırların dışında uyku alışkanlıkları olmamasına zen gösterildi. Çok kısa (<6 saat) ya da çok uzun (>9 saat) uyku uyuma alışkanlığı olan kişiler araştırmaya alınmadı. Bunun dışında majör psikiyatrik bozukluklara sahip olan gönüllüler dışlandı. Dışlama kriterlerini karşılayan gönüllüler araştırmaya alınmadı. Bunları değerlendirmek için yapılandırılmış anket uygulandı (Ek 4).

Dışlama kriterleri:

Kronik bir ruhsal hastalığı olanlar

Son bir yıl içinde önemli psikiyatrik bozukluklardan herhangi birini geçirenler ve bu nedenle psikotrop ilaç kullanmış olanlar.

Normalin dışında uyku alışkanlığı olan kişiler (<6 saat ve >9 saat)

Çok geç uyuyan, çok geç uyanan, çok kısa uyuyan, çok uzun süre uyuyanlar

Alkol, tütün ve madde bağımlılığı olanlar

Son bir ay içinde önemli bir stres kaynağı ile karşı karşıya olanlar

Son bir ay içinde uyku bozukluğuna ait belirtiler yaşayan kişiler

Polisomnografik Kayıtlar:

Gönüllüler uyku laboratuvarına saat 22.30 da alındı, elektrotların yerleştirilme işleminden sonra saat 23.00 da ışıklar söndürüldü ve kayıt işlemine başlandı. İlk gece etkisinin dışlanabilmesi için birinci gece, kaydın yapılacağı ikinci gecede var olan şartlar yerine getirildi; elektrotlar yerleştirildi ve aynı odada, aynı saatte uyumaları sağlandı, ancak kayıt yapılmadı. Kayıtlar Nihon Kohden Polisomnografi kayıt cihazı ile gerçekleştirildi. Elektroensefalogram (EEG) kaydı için elektrotlar Uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirildi. Skalp zerinde C3-A2 ya da C4-A1 ve O1-A2 ya da O2- A1 olmak üzere 2 alandan referans montajlarla kayıt

yapıldı. Elektrokülogram (EOG) kaydı için elektrotlar her iki göz dış epikantusun 1 cm lateraline ve sol gözde 1 cm yukarıya, sağ gözde 1cm aşağıya ve lateraline yerleştirildi. Böylece her iki gözün horizontal ve vertikal hareketleri kaydedildi. EOG kayıtları sağ ve sol göz için A2 ve A1 referans montajlar ile yapıldı. Elektromyogram (EMG) kaydı çene üzerinde iki elektrot yerleştirilerek bipolar montaj ile kaydedildi.

Elektrotlar cilt üzerine hijyenik koşullara uygun olarak yerleştirildi. İşlem sırasında cilt alkolle temizlendi, elektrotların yaklaşık 8 saatlik kayıt sırasında ciltten ayrılmaması için elektrotlar cilde 2x2 cm.lik sargı bezleri ve “Collodium %4” solüsyonu ile tespit edildi.

Polisomnografi kaydı sırasında 50 mikrovolt kalibrasyon ayarı yapıldı. Bu EEG kaydını sağlayan kanallar için 0.5 cm, EOG kaydını sağlayan kanallar için kayıt kağıdı üzerinde 0.7 cm defleksiyon oluşturması sağlandı. EEG ve EOG kanalları için 30 Hz üst sınır, 0.1Hz alt sınır filtre kullanıldı. Bu filtre üst sınırı EMG kaydı için 120 ve üzerinde tutuldu.

Kayıt 10 mm/sn hızında yapıldı, kayıtları değerlendirme ve evreleme “Rechtchaffen ve Kales” kriterlerine (14) göre çıplak gözle yapıldı.

Uyku başlangıcı olarak (SOL) birbirini takip eden 3 epok (3 dakika) dönem I uyku izlenmesi ya da doğrudan dönem II uykunun göstergesi olan uyku içcikleri ve K-komplekslerinin izlenmesi kabul edildi.

Dönem III ve Dönem IV uyku Yavaş Dalga Uyku olarak kabul edildi.

Verilerin istatistiksel analizi:

Polisomnografi kayıtları belirli uyku değişkenleri halinde rakamsal verilere dönüştürülerek istatistiksel analizler uygulandı.

1. Aşamada bazal uyku değişkenleri ve uygulama sonrası uyku değişkenleri aynı grupta karşılaştırıldı. Bu değerlendirme için iki bağımlı grup arasında nonparametrik değerlendirmeyi

sağlayan “Wilcoxon” testi uygulandı. Böylece her grubun kendi içinde ilaç ya da plaseboda nasıl etkilendiği karşılaştırıldı.

2. Aşamada Grupların bazal ve uygulama sonrası verileri üzerinde iki bağımsız grupta nonparametrik değerlendirmeyi sağlayan “Mann Whitney U” testi uygulandı böylece ilacın ve plasebonun etkileri karşılaştırıldı.

3. Aşamada plasebo ve mirtazapin grubunun kendi bazal değerlerine göre oluşturdukları farklar iki grup arasında karşılaştırıldı. Bu aşamada bazal değerler arasında farklılık ortaya çıkmış olan değişkenlerin daha sağlıklı değerlendirilmesi amaçlandı.



BULGULAR:

Gruplara ait verilerle 3 ayrı aşamada karşılaştırmadan elde edilen bulgular tablolar halinde verilmiştir. Tablo III'te her iki grubun bazal değerleri, tablo IV'te her iki grubun uygulama değerleri karşılaştırılmıştır $P<0.05$ bulunan değerler ** ile işaretlenmiştir. Anlamlı farklılık gösterdikleri kabul edilmiştir. Tablo III'te bazal değerlerde anlamlı fark bulunan değişkenler için üçüncü aşama istatistiksel değerlendirme sonucundaki anlamlılık değerleri kabul edilmiştir. Bu değişkenler için bazal değerden oluşan farklar esas alınmıştır.

Tablo V'te plasebo grubu bazal ve uygulama sonrası değerleri verilmiş, arada anlamlı farklılık görülen değerler ($p<0.05$) ** ile işaretlenmiştir.

Tablo VI'da mirtazapin grubu bazal ve uygulama değerleri verilmiş, anlamlı fark görülen değerler ($p<0.05$) ** ile işaretlenmiştir.

Tablo VII'de plasebo grubu ve mirtazapin grubunun uygulama değerlerinin bazal değerlerden oluşturduğu farklar karşılaştırılmıştır. Anlamlı farklılık görülen değerler ($P<0.05$) ** ile işaretlenmiştir, anlamlı farklılık gösterdikleri kabul edilmiştir.

Tablo VIII'de tablo III, tabloIV ve Tablo VII'nin sonuçları bir araya getirilerek değerlendirmede esas alınan sonuçlar verilmiştir.

Şekil 1, 2 ve 3'te Uyku devamlılığı ile ilgili değişkenler grafikler halinde verilmiştir.

Şekil 4'te REM uykusu ile ilgili, şekil 5 de yavaş dalga uyku ile ilgili değişkenler grafikler halinde verilmiştir. Şekil 6'da REM uykusu ve yavaş dalga uyku ile ilgili yüzde değerler, Şekil 7 de Non-REM uyku ile ilgili değerler, Şekil 8 ve 9 da grupların bazal değerlerinden oluşturdukları farklar grafikler halinde verilmiştir.

Yaş ve Cinsiyet:

Plasebo ve mirtazapin grubunda yaş dağılımı karşılaştırıldığında plasebo grubunda yaş ortalaması 23.7, mirtazapin grubunda ortalama: 24.0 dır, istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark bulgulanmamıştır.

Gruplarda cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında, plasebo grubunda 5 erkek, 5 kadın, mirtazapin grubunda 7 erkek, 3 kadın vardır. Plasebo ve mirtazapin grubunda cinsiyet dağılımı Ki kare testi ile karşılaştırıldı, sonuçta gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Uyku devamlılığı ile ilgili değişkenler:

Yatakta geçirilen zaman (TIB): Her iki grup kendi içinde uygulama sonrası TIB değerleri ile bazal TIB değerleri karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (bkz. tablo V, VI). Her iki grup bazal ve uygulama değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında TIB değerleri anlamlı bir fark göstermemiştir (bkz. tablo III, IV) . Plasebo ve mirtazapin grubunun bazal değerden oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (bkz. tabloVII). Yatakta geçirilen zaman mirtazapin alan ve almayan grupta istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Uyku Periyod Zamanı (SPT): Her iki grup kendi içinde uygulama sonrası değerleri ile bazal değerleri karşılaştırıldığında plasebo grubunda, Bazal SPT =410 dakika (mean), plasebo SPT =437 (mean) fark anlamlıdır ($p<0.05$). Mirtazapin grubunda ise Bazal SPT= 426 dakika, mirtazapin SPT= 446 (mean) bulunmuştur, fark anlamlı değildir (bkz. tablo V, VI). Uygulama öncesinde ve sonrasında mirtazapin ve plasebo SPT değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gösterilememiştir (bkz. tablo III, IV). Plasebo ve mirtazapinin bazal değerlerden oluşturduğu farklar iki grup arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (bkz. tabloVII). Uyku periyod zamanı mirtazapin alan ve almayan grupta istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Toplam Uyku Süresi (TST): Her iki grup kendi bazal ve uygulama değerleriyle karşılaştırıldığında plasebo grubunda anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0.005$), ortalama (mean) değer 401 dakikadan 429 dakikaya yükselmiştir. Mirtazapin grubunda ise anlamlı bulunmayan bir artış izlenmiştir, ortalama değer 415 dakikadan 444 dakikaya yükselmiştir (bkz. tablo V, VI). İki grup arasında bazal ve uygulama değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (bkz. tablo III, IV). Plasebo ve mirtazapinin bazal değerlerden oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (bkz. tablo VII). Plasebo grubunda plasebo uygulaması ile toplam uyku süresi artmıştır. Ancak her iki grubun bazal değerlerinden oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında bu artış önemsiz bulunmuştur.

Uyku Başlangıç Latansı (SOL): Her iki grup kendi bazal ve uygulama değerleriyle karşılaştırıldığında plasebo grubunda farklılık izlenmezken mirtazapin grubunda 11.7 den 7.3 dakikaya gerilemiştir. Ancak iki grubun bazal değerlerine göre uygulama değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir (bkz. tablo V, VI). Plasebo ve mirtazapin grubu karşılaştırıldığında bazal ve uygulama değerleri her iki grup arasında fark göstermemiştir (bkz. tablo III, IV). Plasebo ve mirtazapinin bazal değerlerden oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (bkz. tablo VII). Uykuya başlangıç latansı iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Uyku Etkinlik Endeksi (SE): Her iki grup kendi bazal ve uygulama değerleri ile karşılaştırıldığında plasebo grubunda ortalama değer 0.94'den 0.93'e inerken, mirtazapin grubunda 0.93'ten 0.98'e yükselmiştir. Mirtazapin grubunda anlamlı bir artış sağlanmıştır ($p<0.01$) (bkz. tablo V, VI). Plasebo ve mirtazapin grubu uygulama değerleri karşılaştırıldığında ($p<0.05$) gruplar arasında anlamlı fark vardır (bkz. tablo III, IV). Plasebo ve mirtazapin'in bazal değerlerden oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında ($p<0.05$) mirtazapin

grubunda anlamlı bir artış vardır(bkz. tabloVII). Mirtazapin alan deneklerde Uyku Etkinlik Endeksi istatistiksel yönden anlamlı düzeyde artmıştır.

Gece Uyanış Sayısı (AWK): Her iki grup kendi bazal değeri ile uygulama sonrası değeri karşılaştırıldığında plasebo grubunda anlamlı bir fark görülmezken mirtazapin grubunda ($p<0.05$) anlamlı bir azalma vardır (bkz. tablo V, VI). Plasebo ve mirtazapin grubu karşılaştırıldığında bazal ve uygulama değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir(bkz. tablo III, IV). Ancak plasebo ve mirtazapin gruplarında bazal değerlere göre oluşan farklar karşılaştırıldığında ($p<0.01$) mirtazapin grubunda belirgin bir azalma vardır (bkz. tabloVII). Mirtazapin alan deneklerde almayanlara göre gece uyanış sayısı anlamlı düzeyde azalmıştır.

Gece uyanık kalma süresi (WASO): Her iki grubun bazal ve uygulama sonrası değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında plasebo grubunda anlamlı bir fark izlenmezken, mirtazapin gece uyanık kalma süresini anlamlı biçimde azaltmıştır ($p<0.01$) (bkz. tablo V, VI). Plasebo ve mirtazapin grubu karşılaştırıldığında bazal ve uygulama sonrası değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (bkz. tablo III, IV). Plasebo ve mirtazapin grubunda bazal değerlere göre uygulamanın oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (bkz. tabloVII). Mirtazapin gece uyanık kalma süresini kendi grubu içinde anlamlı düzeyde azaltmakla beraber, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Son Uyanıştan Sonra Uyanık Kalma süresi (WAFA): Bazal ve uygulama karşılaştırıldığında plasebo grubu bazal ortalama değeri 7.8 dakikadan uygulama sonrası 5.1 dakikaya gerilerken mirtazapin etkisi ile bazal ortalama değeri 4.4 dakikadan uygulama sonrasında 0.2 dakikaya gerilemiştir. Ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (bkz. tablo V, VI). Plasebo ve mirtazapin grubu karşılaştırıldığında mirtazapin alan grupta plasebo

grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu bulgulanmıştır ($p<0.05$) (bkz. tablo III, IV). Her iki grubun kendi bazal değerlerine göre oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (bkz. tablo VII). Sabah uyanık kalma süresi mirtazapin alan grupta kısalmıştır, ancak bu kısalma bazal gruplarla oluşan farklar karşılaştırıldığında anlamlı değildir.

REM uykusu ile ilgili değişkenler:

Toplam REM uykusu (TREM): Plasebo grubunda bazal değer 101.4 dakika. dan uygulama sonrası 91.6 dakikaya, mirtazapin grubunda bazal 79.4 dakikadan uygulama sonrası 72.8 dakikaya gerilemiştir. Her iki grubun bazal ve uygulama sonrası değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında fark anlamlı değildir (bkz. tablo V, VI). Plasebo ve mirtazapin bazal ve uygulama değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında mirtazapinin toplam REM uykusunu azaltma eğiliminde olduğu, ancak farklılığın anlamı düzeyde olmadığı görülmektedir (bkz. tablo III, IV). Plasebo ve mirtazapinin bazal değerlere göre oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında farkın anlamlı derecede olmadığı izlenmiştir (bkz. tablo VII).

REM uyku yüzdesi (REM%): Plasebo ve mirtazapin grubu kendi içinde karşılaştırıldığında bazal ve uygulama sonrası değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (bkz. tablo V, VI). Plasebo ve mirtazapin grupları karşılaştırıldığında bazal ve uygulama değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark vardır ($P<0.05$) (bkz. tablo III, IV). Mirtazapin grubunda bazal ve uygulama sonrası REM uyku yüzde oranları plasebo grubuna göre daha düşüktür. Plasebonun ve mirtazapinin bazal değerlere göre oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (bkz. tablo VII).

REM uyku latansı (REML): Uygulama öncesi ve sonrası değerler her grubun kendi içinde karşılaştırıldığında, plasebonun anlamlı bir fark oluşturmadığı, mirtazapinin REM uyku latansının anlamlı miktarda uzattığı bulgulanmıştır ($p<0.05$) (bkz. tablo V, VI). Plasebo

grubunda Bazal REM uyku latansı ortalaması 106 dakikadan, plasebo sonrasında 113 dakikaya uzarken, mirtazapin grubunda bazal değer ortalama 138.5 dakikadan mirtazapin sonrası 188.7 dakikaya uzamıştır. Plasebo ve mirtazapin grubu karşılaştırıldığında bazal değerler arasında anlamlı bir fark vardır ($p<0.05$) (bkz. tablo III, IV). Uygulama sonrası değerler arasındaki fark ise çok daha büyüktür ($p<0.01$). Her iki grubun kendi bazal değerlerine göre oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (bkz. tablo VII).

REM dağılımı:

Gecenin ilk yarısındaki REM süresi (REM1): Plasebo grubunda bazal ve uygulama sonrası fark gözlenmezken mirtazapin grubunda bazal ve uygulama sonrası anlamlı fark gözlenmiştir, ($p<0.05$) REM süresi 28 dakikadan 11 dakikaya inmiştir. Plasebo grubunda ise gecenin ilk yarısında bazal REM uykusu 22 dakika iken plasebo sonrası 26 dakika olmuştur, bu fark anlamlı değildir (bkz. tablo V, VI). Plasebo ve mirtazapin grubu karşılaştırıldığında uygulama sonrası değerlerde anlamlı görülmeyen bir fark vardır. Mirtazapin gecenin ilk yarısında REM uykusunu azaltma eğilimindedir. (bkz. tablo III, IV). Her iki grubun kendi bazal değerlerine göre oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (bkz. tablo VII).

Gecenin ikinci yarısındaki REM uyku süresi (REM2): Her iki grup kendi içinde bazal ve uygulama sonrası değerler karşılaştırıldığında anlamlı bir fark göstermemiştir. Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında bazal değerler arasında fark vardır ($p<0.05$) (bkz. tablo V, VI). Plasebo grubu ortalaması 79, mirtazapin grubu ortalaması 51 dakikadır. Mirtazapin kullanımından sonra gecenin ikinci yarısında REM uykusu az derecede artmıştır (REM2=61) ve gruplar arasındaki fark azalmıştır (bkz. tablo III, IV). Plasebo ve mirtazapin grubunda bazal değerlere göre oluşan farklar karşılaştırıldığında anlamlı olmamakla birlikte mirtazapin grubunda artma eğilimi izlenmiştir (bkz. tablo VII).

Mirtazapin Toplam REM uyku süresini ve REM uyku yüzdesini hafif düzeyde azaltmaktadır, bu fark istatistiksel olarak önemli değildir. Mirtazapin REM uyku latansını istatistiksel olarak önemli düzeyde uzatmıştır. REM uykusunun gece içindeki dağılımı değerlendirildiğinde mirtazapin gecenin ilk yarısında REM uykusunu azaltma, gecenin ikinci yarısında ise REM uykusunu artırma eğilimindedir.

Non-REM uykusu ile ilgili değişkenler:

Toplam Yavaş Dalga Uyku Süresi (TSWS): Her iki grup yavaş dalga uyku süresi bazal ve uygulama sonrası değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında plasebo grubunda anlamlı bir fark görülmezken mirtazapin grubunda ortalama 67.4 den 112.7 dakikaya uzamıştır, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte mirtazapin yavaş dalga uykuyu artırma eğilimindedir (bkz. tablo V, VI). Plasebo ve mirtazapin bazal ve uygulama değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında plaseboya göre mirtazapin yavaş dalga uykuyu anlamlı biçimde artırmıştır ($p<0.05$) (bkz. tablo III, IV). Plasebo ve mirtazapinin bazal değerlerden oluşturduğu farklar birbiriyle karşılaştırıldığında mirtazapin grubunun yavaş dalga uykuyu artırma eğiliminde olduğu izlenmektedir (bkz. tablo VII). Mirtazapin toplam yavaş dalga uyku süresini artırmıştır.

Toplam Yavaş Dalga Uyku Yüzdesi (SWS%): Her iki grup bazal ve uygulama sonrası değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında plasebo grubunda anlamlı bir fark saptanmazken, Mirtazapin grubunda uygulama sonrasında yavaş dalga uykunun anlamlı değerlere ulaşmayan bir artış eğiliminde olduğu izlenmiştir (bkz. tablo V, VI). Plasebo ve mirtazapin bazal ve uygulama değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında bazal değerler arasında anlamlı bir fark izlenmezken uygulama sonrası değerler arasında fark anlamlıdır ($p<0.05$), mirtazapin yavaş dalga uyku yüzdesini artırmıştır (bkz. tablo III, IV). Her iki grubun uygulama sonrası bazal değerlerden oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında mirtazapinin yavaş dalga uykuyu artırma

eğilimi gösterdiği izlenmiştir (bkz. tabloVII). Her üç değerlendirmenin ortak sonucunda mirtazapinin Yavaş dalga uyku yüzdesini artırdığı izlenmiştir.

Yavaş Dalga Uyku dağılımı:

Gecenin ilk yarısında Yavaş Dalga Uyku Süresi (SWS1): Her iki grup bazal ve uygulama değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında plasebo grubunda anlamlı bir fark gözlenmezken mirtazapin grubunda anlamlı derecede bir artış gözlenmiştir ($p=0.047$) (bkz. tablo V, VI). Plasebo ve mirtazapin grubu bazal ve uygulama değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında bazal değerler arasında fark görülmezken mirtazapinin gecenin ilk yarısında Yavaş Dalga Uykuyu plaseboya göre artırma eğiliminde olduğu izlenmektedir, ancak farklılık anlamlı düzeylerde değildir (bkz. tablo III ve IV). Her iki grubun uygulama sonrasında bazal değerlerine göre oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında plasebo ve mirtazapinin etkileri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (bkz. tabloVII). Mirtazapin alan deneklerde gecenin ilk yarısındaki Yavaş Dalga Uyku Süresi artma eğilimindedir. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Gecenin ikinci yarısında Yavaş Dalga Uyku Süresi (SWS2): Her iki grup bazal ve uygulama değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında plasebo ve mirtazapin grubunda anlamlı bir fark gözlenmemiştir (bkz. tablo V, VI). Plasebo ve mirtazapin grubu bazal ve uygulama değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında bazal değerler arasında fark vardır ($p < 0.05$), plasebo grubunda ortalama süre 11.2 dakika, mirtazapin grubunda 25.3 dakikadır. Uygulama sonrası değerler arasında fark gözlenmemiştir (bkz. tablo III ve IV). Her iki grubun uygulama sonrasında bazal değerlerine göre oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında plasebo ve mirtazapinin etkileri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (bkz. tabloVII). Mirtazapin alan deneklerde gecenin ikinci yarısında yavaş dalga uyku değişmemiştir.

Dönem I Uyku Süresi (Stg1): Her iki grup bazal ve uygulama değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında plasebo ve mirtazapinin anlamlı bir fark yaratmadığı saptanmıştır (bkz. tablo V, VI). Plasebo ve mirtazapin grubunun bazal ve uygulama değerleri karşılaştırıldığında bazal gruplar arasında fark bulunmuştur ($p<0.05$), mirtazapin grubunda bazal dönem I uyku süresi daha uzundur (bkz. tablo III, IV). Her iki grubun uygulama sonrası değerlerin bazal değerlerden oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında mirtazapin grubunda bazal değerlerde plasebo grubuna göre anlamlı bir düşme gösterdiği saptanmıştır ($p<0.05$) (bkz. tablo VII). Bazal değerler arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu için bazal değerlerden oluşan farkların karşılaştırılması daha önemli bir sonuç vermektedir. Bu değerlendirme sonucunda mirtazapinin plaseboya göre dönem I uykuyu azalttığı saptanmıştır.

Dönem II Uyku Süresi (Stg2): Her ki grup bazal ve uygulama değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında plasebo grubunda bazal değerlere göre anlamlı bir artış izlenirken ($p<0.05$) mirtazapin grubunda anlamlı bir fark gözlenmemiştir (bkz. tablo V, VI). Plasebo ve mirtazapin grubunun bazal ve uygulama değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmemiştir (bkz. tablo III, IV). Her iki grubun uygulama sonrasında bazal değerlere göre oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında mirtazapinin plaseboya göre anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır (bkz. tablo VII). Deneklerin bazal değerleri arasında bir fark yoktur, plasebo alan grupta bazal değerine göre dönem II uykuda artmış izlenmiştir, mirtazapin alan deneklerde ise dönem II uyku süresi etkilenmemiştir.

Non-REM uyku dağılımı:

Gecenin ilk yarısında Non-REM Uyku Süresi (NREM1): Her iki grup bazal ve uygulama değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında plasebo ve mirtazapinin Non-REM uykuyu gecenin ilk yarısında artırdığı izlenmektedir. Ancak bu artış plasebo grubunda daha hafiftir ve fark anlamlı değildir. Mirtazapin grubunda ise bazal değerlere göre artış daha fazladır ve

anlamlıdır ($p<0.05$) (bkz. tablo V, VI). Plasebo ve mirtazapin grubu bazal ve uygulama değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında bazal değerler arasında fark görülmezken mirtazapinin gecenin ilk yarısında Non-REM uykuyu plaseboya göre daha fazla artırdığı izlenmektedir, ancak fark anlamlı değildir (bkz. tablo III, IV). Her iki grubun uygulama sonrasında bazal değerlerine göre oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında plasebo ve mirtazapin arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (bkz. tablo VII). Mirtazapin alan deneklerde gecenin ilk yarısında NREM uyku hafif düzeyde artmıştır, bu artış istatistiksel olarak önemli düzeyde değildir.

Gecenin ikinci yarısında Non-REM Uyku Süresi (NREM2) : Her iki grup bazal ve uygulama değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında mirtazapin grubunda anlamlı bir fark izlenmezken plasebo grubunda anlamlı bir artış izlenmiştir ($p<0.05$) (bkz. tablo V, VI). Plasebo ve mirtazapin bazal ve uygulama değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında bazal değerlerde anlamlı bir fark vardır ($p<0.01$). Plasebo grubunda gecenin ikinci yarısında yaşanan Non-REM uyku süresi ortama 123 dakika, mirtazapin grubunda ise 161 dakikadır. Her iki grubun uygulama değerlerinin bazal değerlere göre oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında fark anlamlı değildir. Her iki gruptaki deneklerin uygulama öncesi bazal değerleri arasında farklılık vardır (bkz. tablo III, IV). Bu nedenle uygulama sonrası bazal değerden oluşan farkların karşılaştırılması daha önemli hale gelmektedir. Bu değerlendirme sonucunda gecenin ikinci yarısında Non-REM uyku süresi plasebo ve mirtazapin uygulaması ile anlamlı ölçüde değişmemiştir (bkz. tablo VII).

Işıklarından söndürülmesinden sonra ilk REM uykusunun ortaya çıkması arasında geçen zaman (SOL+REML): Her iki grup bazal ve uygulama değerleri kendi içinde karşılaştırıldığı zaman mirtazapin grubunda hafif miktarda bir uzama izlenmiştir, ancak farklılık anlamlı değildir. Plasebo grubunda ise önemli bir fark yoktur (bkz. tablo V, VI). Plasebo ve mirtazapin

grupları karşılaştırıldığında mirtazapin grubunda anlamlı bir artış izlenmiştir ($p<0.01$) (bkz. tablo III, IV). Her iki grubun uygulama değerlerinin bazal değerlerinden oluşturduğu farklar karşılaştırıldığında oluşan farklar anlamlı bulunmamıştır (bkz. tablo VII). Işıkların söndürülmesinden sonra ilk REM uykunun ortaya çıkması arasında geçen süre mirtazapin uygulaması ile uzamıştır.



Tablo III: Plasebo ve mirtazapin grupları bazal değerlerinin karşılaştırılması

Uyku Değişkenleri	Mean \pm Std. Deviasyon (Median)		P*
	Plasebo	Mirtazapin	
Yatakta Geçirilen Zaman (TIB)	427,00 \pm 34,51 (424,50)	445,00 \pm 22,17 (440,50)	0,171
Uyku Periyod Zamanı (SPT)	410,90 \pm 34,3 (413,50)	426,40 \pm 21,08 (422,50)	0,472
Toplam Uyku Süresi (TST)	401,40 \pm 30,38 (395,50)	415,30 \pm 21,75 (413,50)	0,226
Uyku Başlangıç Latansı (SOL)	12,10 \pm 7,52 (10,50)	11,70 \pm 7,21 (9,50)	0,820
Uyku Etkinlik Endeksi (SE)	0,94 \pm 0,03 (0,94)	0,93 \pm 0,03 (0,94)	0,545
Gece Uyanış Sayısı (AWK)	2,00 \pm 1,63 (1,50)	3,70 \pm 2,79 (2,50)	0,166
Gece Uyanık Kalma Süresi (WASO)	5,40 \pm 4,50 (5,0)	13,40 \pm 11,02 (11,5)	0,069
Son Uyanıştan Sonra Uyanık Kalma Süresi (WAFA)	7,80 \pm 10,72 (2,50)	4,40 \pm 12,53 (0,00)	0,257
Toplam REM Uyku Süresi (TREM)	101,40 \pm 18,96 (107,50)	79,40 \pm 21,66 (83,5)	0,063
Toplam REM Uyku Yüzdesi (REM%)	0,26 \pm 0,05 (0,27)	0,19 \pm 0,05 (0,19)	0,019**
Toplam Yavaş Dalga Uyku Süresi (TSWS)	71,40 \pm 26,65 (75,00)	75,90 \pm 25,61 (71,0)	0,970
Yavaş Dalga Uyku % (SWS%)	0,18 \pm 0,07 (0,18)	0,18 \pm 0,06 (0,17)	0,880
REM Latansı (REML)	106,50 \pm 39,39 (112,00)	138,50 \pm 26,18 (142,50)	0,045**
Gecenin 1. Yarısında REM Süresi (REM1)	22,40 \pm 9,25 (21,00)	28,0 \pm 22,09 (19,50)	0,940
Gecenin 2. Yarısında REM Süresi (REM2)	79,00 \pm 15,37 (74,50)	51,0 \pm 25,78 (50,0)	0,014**
Dönem I uyku (STG 1)	13,50 \pm 9,14 (11,50)	29,40 \pm 19,09 (22,0)	0,049**
Dönem II uyku (STG 2)	218,30 \pm 43,74 (211,00)	233,50 \pm 30,60 (236,50)	0,496
Gecenin 1. Yarısında Non-REM uyku Süresi (NREM1)	178,20 \pm 22,02 (176,50)	175,80 \pm 29,86 (175,75)	1,000
Gecenin 2. Yarısında Non-REM Uyku Süresi (NREM2)	123,10 \pm 26,74 (117,75)	161,70 \pm 25,79 (168,0)	0,006**
Gecenin 1. Yarısında Yavaş Dalga Uyku Süresi (SWS1)	49,40 \pm 24,68 (56,00)	50,30 \pm 18,91 (41,0)	0,705
Gecenin 2. Yarısında Yavaş Dalga Uyku Süresi (SWS2)	11,20 \pm 12,60 (6,00)	25,30 \pm 13,26 (21,25)	0,025**
Işıkların söndürülmesinden ilk REM uykusu başlangıcına kadar geçen zaman (SOLREM)	119,80 \pm 34,78 (118,50)	150,20 \pm 25,55 (156,50)	0,054

* Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

** Anlamlı fark bulunan değişkenler. Bazal değerlerde iki grup arasında fark saptanan değişkenlerde uygulamanın bazal değerlerden oluşturduğu farkların karşılaştırılması esas alınmıştır.

Tablo IV: Plasebo ve mirtazapin grubu uygulama sonrası değerlerinin karşılaştırılması

Uyku değişkenleri	Mean \pm Std. deviasyon (Median)		P*
	Plasebo	Mirtazapin	
Yatakta Geçirilen Zaman (TIB)	457,20 \pm 21,54 (448,0)	453,60 \pm 22,85 (451,0)	0,595
Uyku periyodu (SPT)	437,80 \pm 28,40 (432,0)	446,10 \pm 21,86 (446,50)	0,257
Toplam uyku süresi (TST)	429,60 \pm 29,92 (426,0)	444,70 \pm 22,54 (446,0)	0,212
Uyku Başlangıç Latansı (SOL)	14,50 \pm 15,47 (10,50)	7,30 \pm 4,57 (6,50)	0,102
Uyku Etkinlik Endeksi (SE)	0,93 \pm 0,04 (0,95)	0,98 \pm 0,01 (0,98)	0,010**
Gece uyanış Sayısı (AWK)	2,10 \pm 1,79 (2,50)	1,20 \pm 1,23 (1,0)	0,241
Gece uyanık kalma süresi (WASO)	8,10 \pm 9,07 (6,50)	1,40 \pm 1,77 (1,0)	0,095
Son Uyanıştan Sonra Uyanık Kalma Süresi (WAFSA)	5,10 \pm 6,81 (3,0)	0,20 \pm 0,42 (0,00)	0,026**
Toplam REM uyku süresi (TREM)	91,60 \pm 28,14 (100,50)	72,80 \pm 20,72 (74,0)	0,054
Toplam REM uyku yüzdesi (REM%)***	0,22 \pm 0,07 (0,22)	0,16 \pm 0,05 (0,18)	0,049**
Toplam Yavaş Dalga Uyku süresi (TSWS)	67,40 \pm 22,29 (63,00)	112,70 \pm 42,66 (121,50)	0,017**
Yavaş Dalga Uyku % (SWS%)	0,16 \pm 0,05 (0,13)	0,25 \pm 0,10 (0,28)	0,019**
REM Latansı (REML)	113,90 \pm 32,25 (121,50)	188,70 \pm 54,71 (201,50)	0,002**
Gecenin 1. yarısında REM süresi (REM1)	19,90 \pm 17,21 (12,50)	17,0 \pm 8,15 (18,0)	0,733
Gecenin 2. Yarısında REM süresi (REM2)***	71,00 \pm 18,74 (78,50)	61,55 \pm 16,41 (67,50)	0,112
Dönem I uyku (STG 1)***	26,50 \pm 23,71 (20,00)	11,25 \pm 11,02 (12,0)	0,075
Dönem II uyku (STG 2)	250,00 \pm 30,40 (240,50)	250,80 \pm 39,35 (242,50)	1,000
Gecenin 1. Yarısında Non-REM uyku süresi (NREM1)	191,90 \pm 20,85 (196,00)	207,95 \pm 11,54 (207,25)	0,059
Gecenin 2. Yarısında Non-REM Uyku Süresi (NREM2)***	145,55 \pm 31,47 (140,50)	164,15 \pm 22,75 (167,50)	0,173
Gecenin 1. Yarısında Yavaş Dalga Uyku süresi (SWS1)	55,10 \pm 16,22 (55,50)	91,25 \pm 42,25 (101,0)	0,059
Gecenin 2. Yarısında Yavaş Dalga Uyku Süresi (SWS2)***	16,90 \pm 16,11 (20,50)	21,45 \pm 19,97 (23,0)	0,487
Işıkların söndürülmesinden ilk REM uykusu başlangıcına kadar geçen zaman (SOLREM)	128,40 \pm 34,85 (135,50)	196,0 \pm 53,43 (206,50)	0,008**

* Mann Whitney U testi uygulanmıştır. ** Anlamlı fark bulunan değişkenler. *** Bazal uyku değerlerindirmesinde fark bulunan değişkenler için tabloVII deki karşılaştırma esas alınmıştır.

Tablo V: Plasebo grubu bazal ve uygulama sonrası uyku değişkenlerinin karşılaştırılması:

	N	Bazal		Uygulama Sonrası		P*
		Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	
TIB	10	427,00	±34,51	457,20	±21,55	0.074
SPT	10	410,90	±34,31	437,80	±28,40	0.041**
TST	10	401,40	±30,38	429,60	±29,92	0.022**
SOL	10	12,10	±7,52	14,50	±15,47	0.798
SE	10	0,94	±0,03	0,94	±0,04	0.799
AWK	10	2,00	±1,63	2,10	±1,79	0.660
WASO	10	5,40	±4,50	8,10	±9,07	0.235
WAFA	10	7,80	±10,72	5,10	±6,81	0.833
TREM	10	101,40	±18,96	91,60	±28,12	0.285
REM%	10	0,26	±0,06	0,22	±0,07	0.114
TSWS	10	71,40	±26,65	67,40	±22,29	0.374
SWS%	10	0,18	±0,07	0,16	±0,05	0.241
REML	10	106,50	±39,40	113,90	±32,25	0.646
STG1	10	13,50	±9,14	19,90	±17,21	0.201
STG2	10	218,30	±43,74	250,00	±30,40	0.037**
REM1	10	22,40	±9,2520	26,50	±23,71	0.859
REM2	10	79,00	±15,4	71,00	±18,74	0.507
NREM1	10	178,20	±22,03	191,90	±20,85	0.059
NREM2	10	123,10	±26,74	145,55	±31,47	0.037**
SWS1	10	49,40	±24,69	55,10	±16,22	0.799
SWS2	10	11,20	±12,60	16,90	±16,11	0.401
SOLREM	10	119,80	±34,7876	128,40	±34,85	0.721

* Wilcoxon Testi uygulanmıştır

** Anlamlı fark bulunan değişkenler

Tablo VI: Mirtazapin grubu bazal ve uygulama sonrası uyku değişkenlerinin karşılaştırılması:

	N	Bazal		Uygulama sonrası		P*
		Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	
TIB	10	445,00	±22,167	453,60	±22,85	0.240
SPT	10	426,40	±21,078	446,10	±21,86	0.074
TST	10	415,30	±21,75	444,70	±22,54	0.074
SOL	10	11,70	±7,21	7,30	±4,57	0.154
SE	10	0,93	±0,03	0,98	±0,01	0.007**
AWK	10	3,70	±2,79	1,20	±1,23	0.011**
WASO	10	13,40	±11,02	1,40	±1,8	0.005**
WAFA	10	4,40	±12,53	0,20	±0,4216	0.26
TREM	10	79,40	±21,66	72,80	±20,72	0.507
REM%	10	0,19	±0,052	0,16	±0,04	0.285
TSWS	10	75,90	±25,61	112,70	±42,66	0.059
SWS%	10	0,18	±0,06	0,25	±0,09	0.059
REML	10	138,50	±26,18	188,70	±54,71	0.047**
STG1	10	29,40	±19,09	17,00	±8,15	0.066
STG2	10	233,50	±30,61	250,80	±39,36	0.241
REM1	10	28,00	±22,09	11,25	±11,02	0.042**
REM2	10	51,00	±25,79	61,55	±16,42	0.386
NREM1	10	175,80	±29,86	207,95	±11,54	0.022**
NREM2	10	161,70	±25,79	164,15	±22,75	0.799
SWS1	10	50,30	±18,91	91,25	±42,25	0.047**
SWS2	10	25,30	±13,26	21,45	±19,97	0.386
SOLREM	10	150,20	±25,55	196,00	±53,43	0.052

* Wilcoxon testi uygulanmıştır.

** Anlamlı fark bulunan değişkenler

Tablo VII: Plasebo ve mirtazapin grubunun bazal değerlerinden oluşturdukları farkların gruplar arasında karşılaştırılması:

	N	Plasebo		Mirtazapin		P*
		Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	
FTİB	10	30,20	±32,85	8,60	±31,87	0,324
FSPT	10	26,90	±33,69	19,70	±31,59	0,940
FTST	10	28,20	±30,54	29,40	±32,03	0,496
FSOL	10	2,40	±14,49	-4,40	±8,40	0,240
FSE	10	-1,34	±0,04	4,67	±0,037	0,019**
FAWK	10	0,10	±1,45	-2,50	±2,55	0,008**
FWAFA	10	-2,70	±11,44	-4,20	±12,61	0,539
FTREM	10	-9,80	±28,28	-6,60	±27,86	0,791
FREM%***	10	-3,96	±0,074	-2,69	±0,0661	0,650
FSWS	10	-4,00	±22,93	36,80	±51,18	0,054
FSWSP	10	-2,23	±0,061	7,21	±0,11	0,082
FREML***	10	7,40	±50,94	50,20	±60,81	0,121
FSTG1***	10	6,40	±18,04	-12,40	±20,49	0,041**
FSTG2	10	31,70	±39,01	17,30	±41,90	0,344
FREM1	10	4,10	±20,76	-16,75	±24,90	0,140
FREM2***	10	-8,00	±20,73	10,55	±31,79	0,082
FNREM1	10	13,70	±24,57	32,15	±35,16	0,151
FNREM2***	10	22,45	±32,90	2,45	±35,60	0,257
FSWS1	10	5,70	±34,13	40,95	±52,65	0,082
FSWS2***	10	5,70	±19,62	-3,85	±15,39	0,121
FSOLREM	10	8,60	±50,58	45,80	±61,16	0,112
FWASO	10	2,70	±5,478	-12,00	±10,77	0,001**

* Mirtazapin grubu ile plasebo grubu arasında Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.

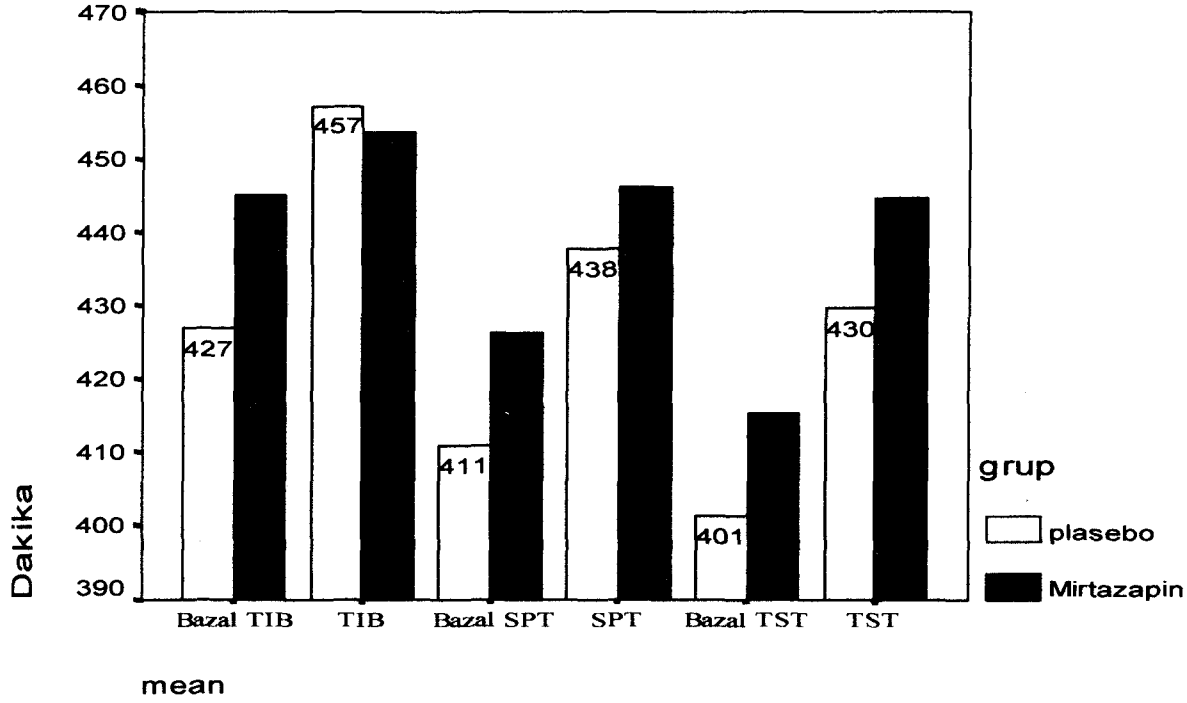
** Anlamlı fark bulunan değerler

*** Grupların karşılaştırılması sırasında bazal değerleri arasında fark görülen değişkenler için işaretlenen sonuçlar esas alınmıştır.

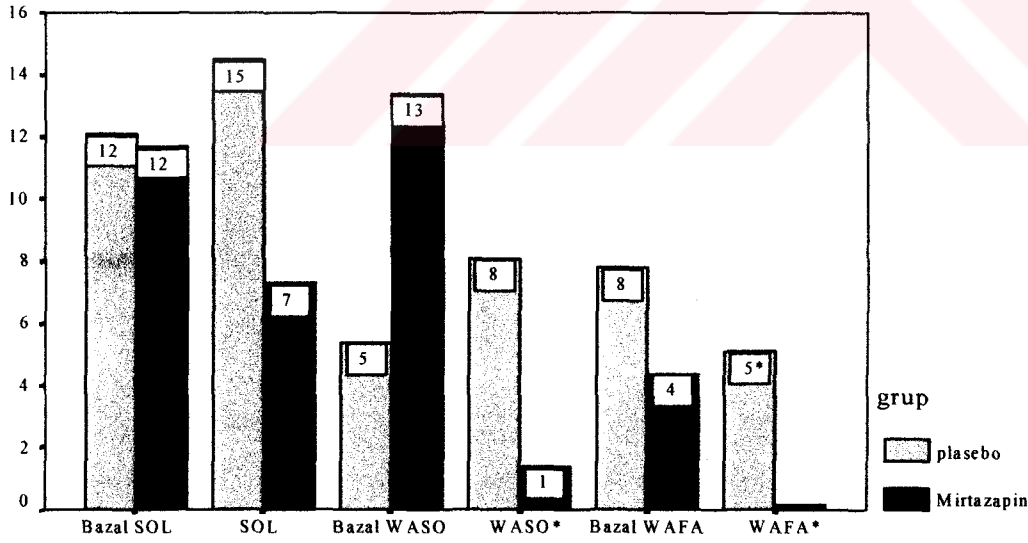
Tablo VIII: Mirtazapinin uyku değişkenleri üzerine etkisi:

	MEAN \pm STD. DEVIASYON (MEDIAN)		P*
	Plasebo	Mirtazapin	
ataкта Geçirilen Zaman (TIB)	457,20 \pm 21,54 (448,0)	453,60 \pm 22,85 (451,0)	0,595
uyku Periyodu (SPT)	437,80 \pm 28,40 (432,0)	446,10 \pm 21,86 (446,50)	0,257
toplamlam Uyku Süresi (TST)	429,60 \pm 29,92 (426,0)	444,70 \pm 22,54 (446,0)	0,212
uyku Başlangıç Latansı (SOL)	14,50 \pm 15,47 (10,50)	7,30 \pm 4,57 (6,50)	0,102
uyku Etkinlik Endeksi (SE)	0,93 \pm 0,04 (0,95)	0,98 \pm 0,01 (0,98)	0,010**
tece Uyanış Sayısı (AWK)	2,10 \pm 1,79 (2,50)	1,20 \pm 1,23 (1,0)	0,241
tece Uyanık Kalma Süresi (WASO)	8,10 \pm 9,07 (6,50)	1,40 \pm 1,77 (1,0)	0,095
on Uyanıştan Sonra Uyanık Kalma Süresi (WAFSA)	5,10 \pm 6,81 (3,0)	0,20 \pm 0,42 (0,00)	0,026**
toplamlam REM Uyku Süresi (TREM)	91,60 \pm 28,14 (100,50)	72,80 \pm 20,72 (74,0)	0,054
REM%***	-3,96 \pm 0,074 (-3,12)	-2,69 \pm 0,0661 (-1,26)	0,650
toplamlam Yavaş Dalga Uyku süresi (TSWS)	67,40 \pm 22,29 (63,00)	112,70 \pm 42,66 (121,50)	0,017**
avaş Dalga Uyku % (SWS%)	0,16 \pm 0,05 (0,13)	0,25 \pm 0,10 (0,28)	0,019**
Fark REML***	7,40 \pm 50,94 (7,50)	50,20 \pm 60,81 (55,5)	0,121
öcenin 1. Yarısında REM Süresi (REM1)	19,90 \pm 17,21 (12,50)	17,0 \pm 8,15 (18,0)	0,733
öcenin 2. Yarısında REM Süresi (REM2)	250,00 \pm 30,40 (240,50)	250,80 \pm 39,35 (242,50)	1,000
Fark REM2***	-8,00 \pm 20,73 (-8,50)	10,55 \pm 31,79 (47,5)	0,082
Fark STG1***	6,40 \pm 18,04 (5,0)	-12,40 \pm 20,49 (-10,5)	0,041**
önem II Uyku (STG 2)	250,00 \pm 30,40 (240,50)	250,80 \pm 39,35 (242,50)	1,000
öcenin 1. Yarısında Non-REM Uyku Süresi(NREM1)	191,90 \pm 20,85 (196,00)	207,95 \pm 11,54 (207,25)	0,059
Fark NREM2***	22,45 \pm 32,90 (12,25)	2,45 \pm 35,60 (1,5)	0,257
öcenin 1. Yarısında Yavaş Dalga Uyku Süresi (SWS1)	55,10 \pm 16,22 (55,50)	91,25 \pm 42,25 (101,0)	0,059
Fark SWS2***	5,70 \pm 19,62	-3,85 \pm 15,39	0,121
şıkların söndürülmesinden ilk REM uykusu başlangıcına kadar geçen zaman (SOLREM)	128,40 \pm 34,85 (135,50)	196,0 \pm 53,43 (206,50)	0,008**

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. ** Anlamli fark bulunan değişkenler.***İki grup arasında bazal değerler arasında anlamlı fark bulunmuş olan değişkenler için her grubun uygulama sonrasında kendi bazal değerinden oluşturduğu farklar karşılaştırıldı. Değerlendirmede bu sonuçlar temel alınmıştır.

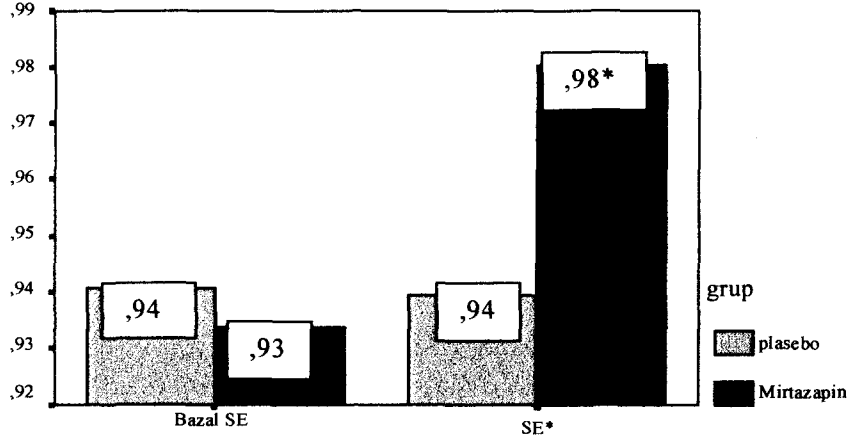


Şekil 1: Uyku devamlılığı ile ilgili değişkenler.
Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.



Şekil 2: Uyku devamlılığı ile ilgili değişkenler (*P<0.05 anlamlı fark bulunan değerler)
Mirtazapin WASO ve WAFAs'da anlamlı azalmaya neden olmuştur.

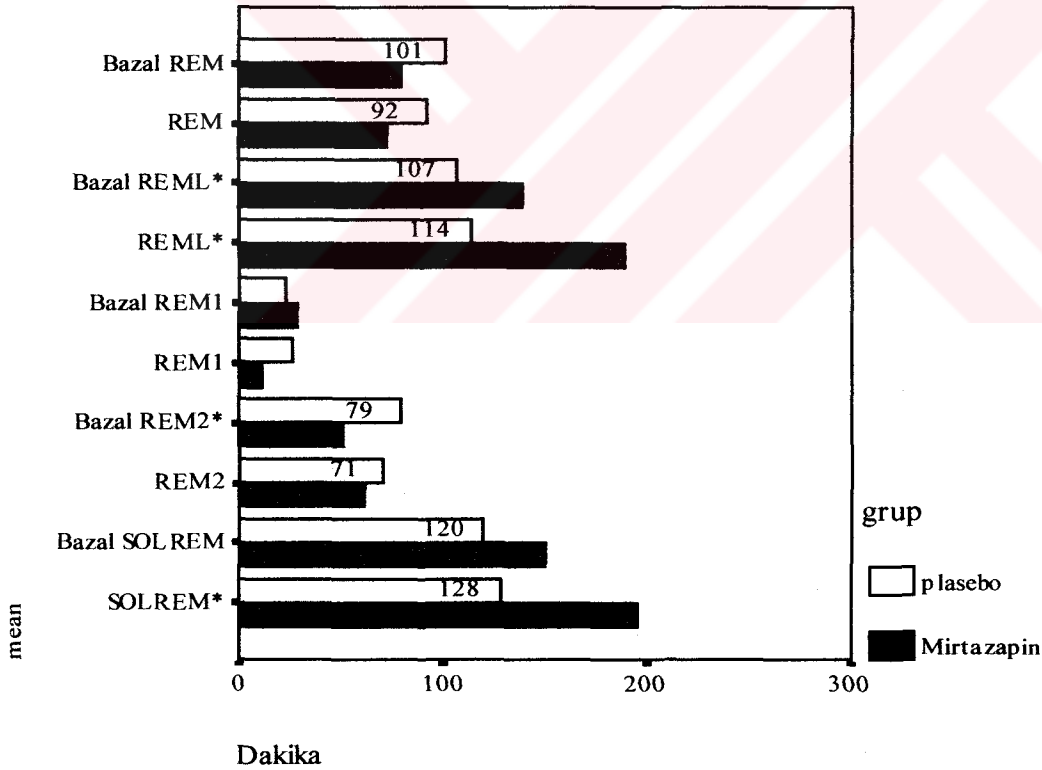
* TIB: Yatakta geçirilen zaman, SPT: Uyku periyod zamanı, TST: Toplam uyku süresi, SOL: Uyku başlangıç latansı, WASO: Gece uyanık geçen süre, WAFAs: Son uyanıştan sonra uyanık kalma süresi



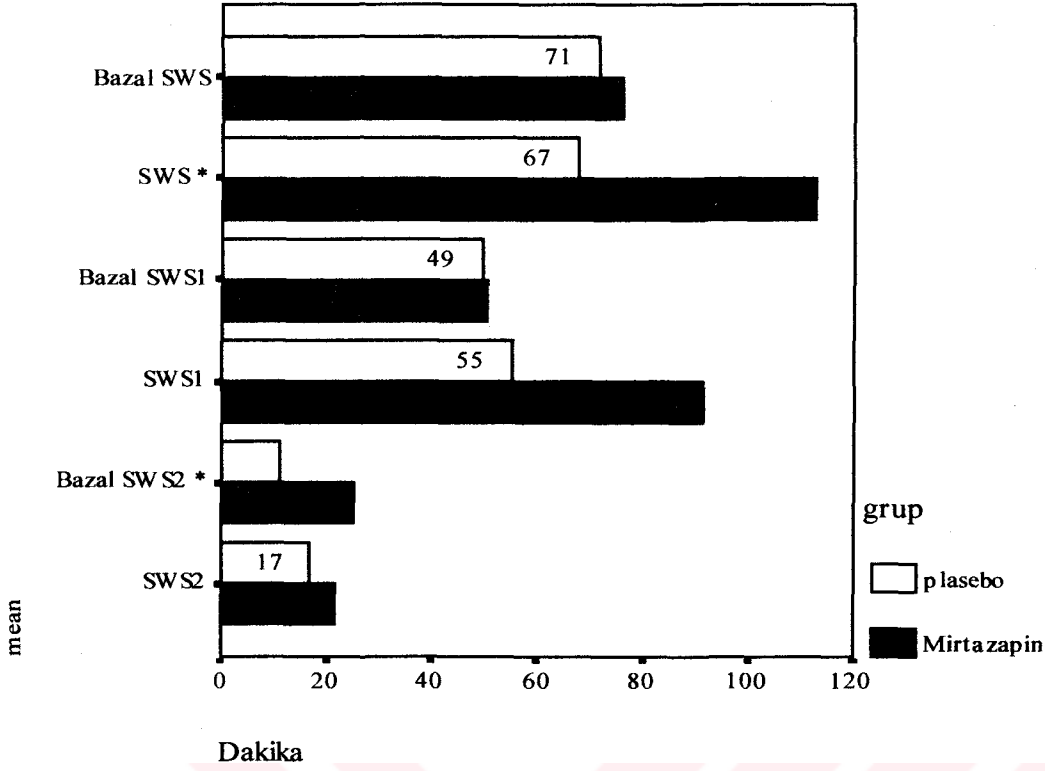
Şekil 3: Uyku etkinlik endeksleri
anlamli oranda artmiştir.

* $p < 0.05$: Mirtazapin grubunda SE

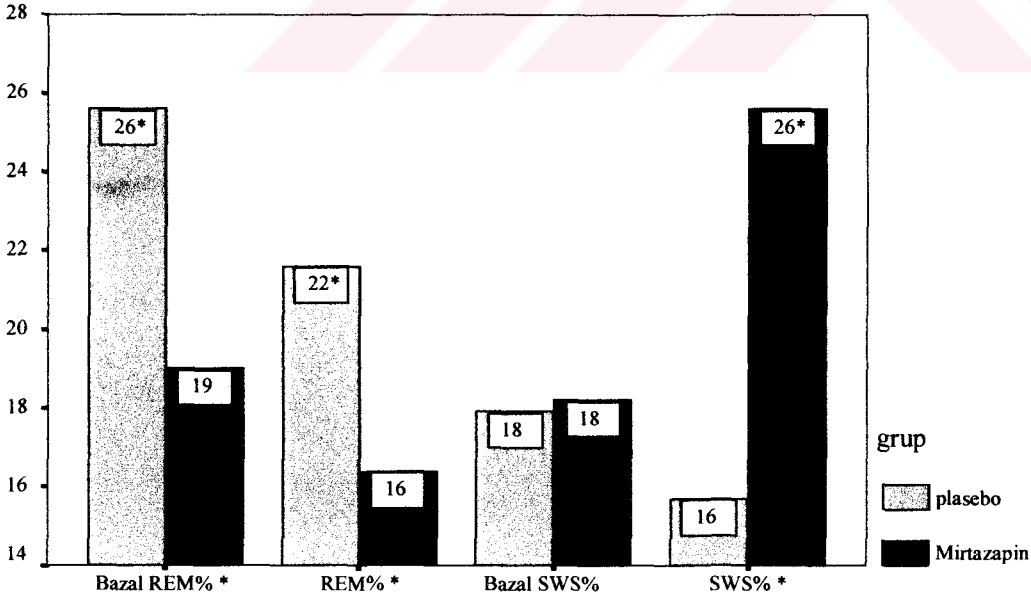
Şekil 4: REM uykusu ile ilgili değişkenler (* $p < 0.05$)



* SE: Uyku etkinlik endeksi, REM: Hızlı göz hareketlerinin izlendiği uyku, REML: uykuya dalma ile ilk REM uykusunun ortaya çıkışı arasında geçen süre. SOLREM: Işıkların söndürülmesinden ilk REM uykusu başlangıcına kadar geçen zaman. REM1: gecenin ilk yarısında REM uyku süresi. REM2: gecenin ikinci yarısında REM uyku süresi. Şekil 9 da Bazal REML, REML, Bazal REM2, SOLREM değişkenleri arasında anlamlı bir farklılık olduğu izlenmektedir.

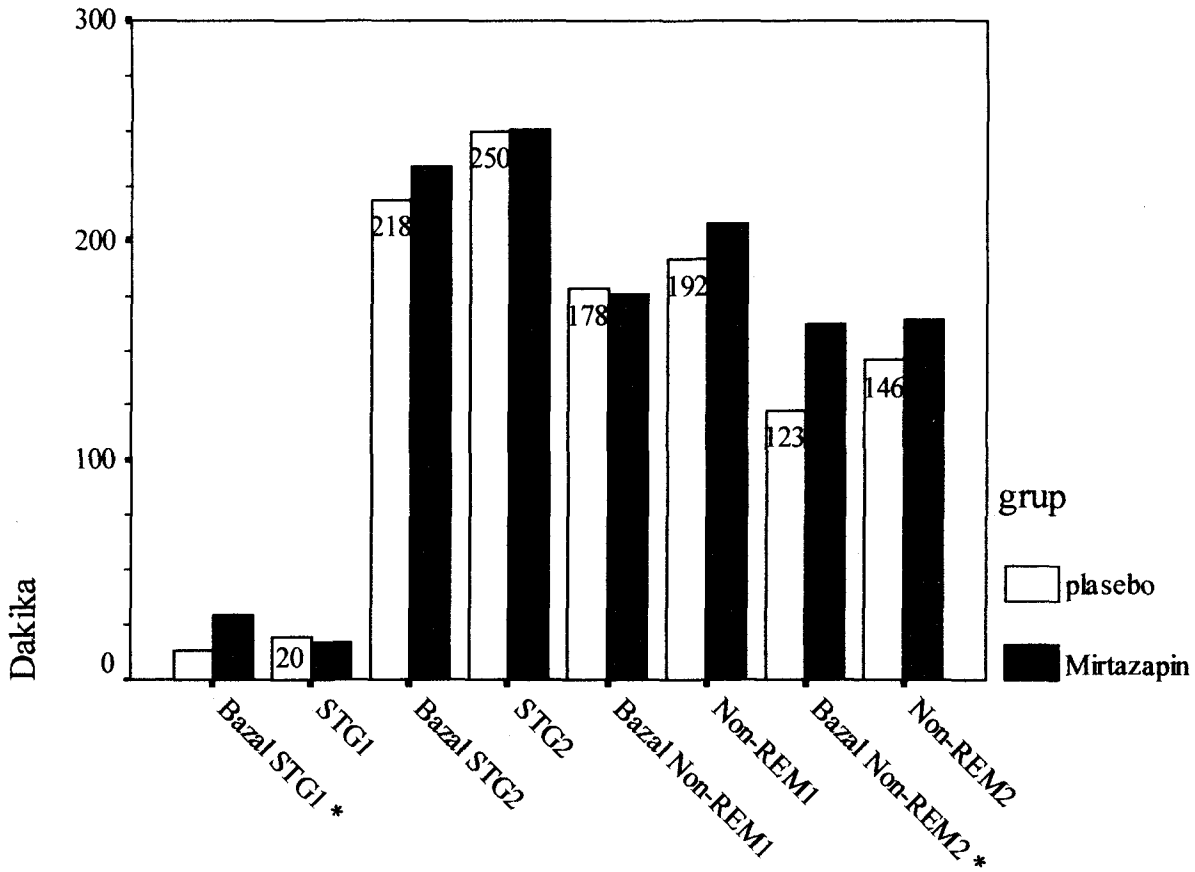


Şekil 5: Yavaş dalga uykü (SWS) ile ilgili değişkenler
 (* $p < 0.05$) gruplar arasında toplam SWS ve Bazal SWS2 değişkenleri önemli farklılık göstermiştir.



Ortalama değerler verilmiştir.

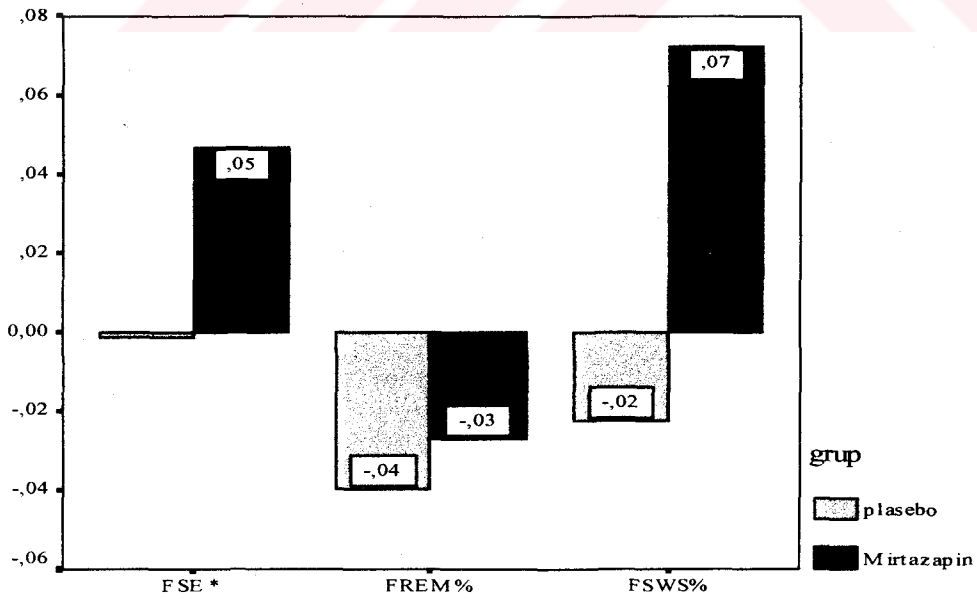
Şekil 6: REM ve Yavaş Dalga Uykü ile ilgili yüzde değerler
 (* $p < 0.05$) Gruplar arasında Bazal REM%, REM% ve SWS% değişkenleri için önemli fark saptanmıştır.



mean

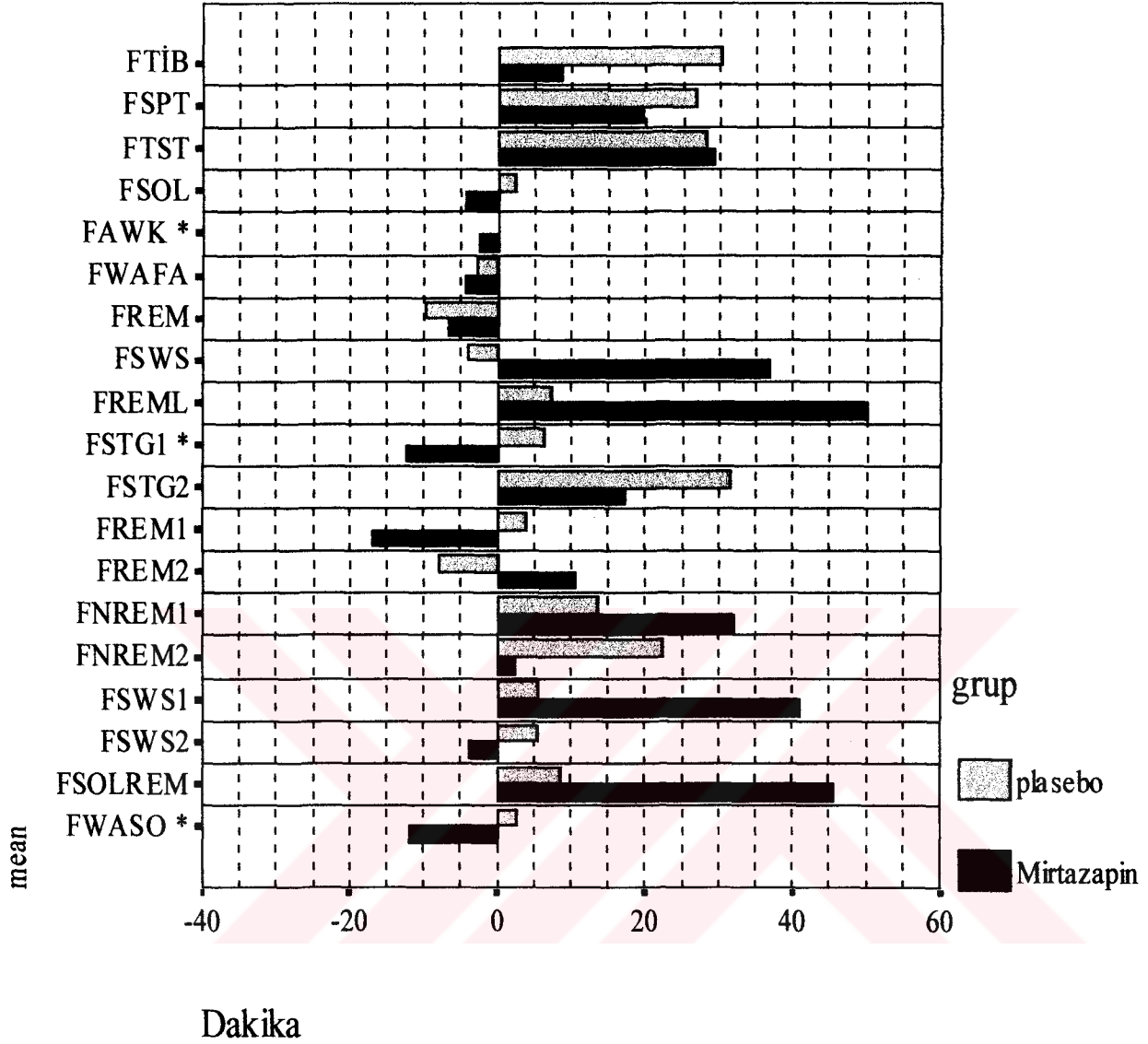
Şekil 7: Non-REM uykusu ile ilgili değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

(*p<0.05) Bazal STG1 ve bazal Non-REM2



Şekil 8: Grupların bazal değerlerinden oluşturduğu farklar

*p<0.05 SE (uyku etkinlik endeksi); Mirtazapin önemli oranda artırmıştır. Fark değerler olduğu için değişkenlerin başına F harfi eklenmiştir.



Şekil 9: Grupların bazal değerlerinden oluşturduğu farkların karşılaştırılması.

* $p < 0.05$ Bu karşılaştırma özellikle plasebo ve mirtazapin grubu arasında bazal değerlerde anlamlı farklılık ortaya çıkmış olan değişkenlerde (REM%, REML, REM2, NREM2, STG1, SWS2) daha sağlıklı bir değerlendirme yapılabilmesi için uygulanmıştır. Sonuçta STG1 uykusu dışında mirtazapinin plasebo grubuna göre bu değişkenler üzerine önemli bir fark oluşturmadığı saptanmıştır. Mirtazapinin etkisi ile FAWK (gece uyanış sayısı) azalmış, FWASO (Gece uyanık kalma süresi) kısalmış ve FSTG1 (Dönem1 uykusu süresi) kısalmıştır.

Değişkenlerin başına fark değerler olduklarını belirlemek için F harfi eklenmiştir.

TARTIŞMA:

Plasebo kontrollü, çift kör, randomize bir desende gerçekleştirilen bu araştırmanın sonuçları mirtazapinin uyku etkinlik oranını artırdığını, uyku devamlılığını olumlu etkilediğini, REM uyku latansını hafif derecede uzattığını, REM uyku süresini hafif derecede azalttığını, dönem 1 uykuyu azalttığını, yavaş dalga uyku süresini ise artırdığını göstermektedir.

Mirtazapin uyku devamlılığına ait değişkenleri belirgin oranlarda etkilemiştir. Yatakta geçirilen zaman (TIB), uyku periyod zamanı (SPT) ve uykuya dalış süresi (SOL) değişkenleri plasebo ve mirtazapin grubu arasında karşılaştırıldığında önemli bir fark izlenmemiştir. Gece uyanış sayısı (AWK), gece uyanık kalınan toplam süre (WASO) ve uyku etkinlik endeksi (SE) mirtazapin grubunda önemli miktarda etkilenmiştir. Uyku etkinlik endeksi (SE) mirtazapin grubunda anlamlı oranda yükselmiştir. Gece uyanış sayısı (AWK) ve uyanışlar sırasında toplam uyanık kalma süresi (WASO) mirtazapin grubunda önemli miktarda azalmıştır. Uykuya dalış süresi hafif düzeyde kısalmıştır (Tablo 4).

Mirtazapin bu özellikleriyle yatakta geçirilen toplam süreyi artırmadan uyku devamlılığını iyileştirerek uyku etkinlik endeksini önemli derecede arttırmaktadır. Bu bulgular daha önce Ruigh ve ark.(76) tarafından 6 gönüllü üzerinde yapılan araştırmanın bulgularıyla uyumludur.

Mirtazapin, plasebo ile karşılaştırıldığında REM uykusu değişkenleri üzerine etkisi önemli düzeyde bulunmamıştır. Mirtazapin toplam REM uykusunu hafif miktarda azaltmaktadır, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. REM uyku latansını az miktarda uzatmaktadır. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında REM uyku süresi mirtazapin grubunda daha kısadır. Ancak her iki grubun bazal değerleri karşılaştırıldığında mirtazapin grubunda plasebo grubuna göre bazal değerler arasında da bir fark vardır. Mirtazapin grubunun Toplam REM uykusu ortalaması daha düşüktür. Bu durum bazal gruplar arasında

REM uykusu yüzdeleri karşılaştırıldığında daha belirgindir ($P < 0.05$). Bu sonuçlar mirtazapin grubunda REM uyku süresinde ki azalmanın bazal gruptaki düşüklük ile ilgili olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle plasebo ve mirtazapin gruplarının bazal değerlere göre oluşturduğu farkların karşılaştırılması bize daha geçerli sonuçlar vermektedir, bu değişkenler için yapılan karşılaştırmada mirtazapin grubunda daha fazla azalma vardır ancak anlamlı derecede bir fark görülmemiştir. Benzer bir durum REM uyku latansı içinde geçerlidir. REM uyku latansı mirtazapin grubunda hem kendi bazal değerlerine göre hem de plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde uzamıştır ($p < 0.05$, $p < 0.01$). Ancak REM uyku latansı için bazal gruplar arasında anlamlı ($p < 0.05$) bir farklılık vardır. Mirtazapin grubundaki deneklerin bazal REM uyku latansı plasebo grubundan ortalaması daha uzundur. Bu nedenle her iki grubun bazal değerlerden oluşturduğu farklar karşılaştırması daha geçerli hale gelmektedir. Bu karşılaştırmada mirtazapin ve plasebonun etkisi benzer bulunmuştur. Yani sonuçta mirtazapin REM latansını plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir derecede uzatmamıştır. Bu değerlendirmede daha geçerli sonuçlara ulaşabilmek için plasebo grubu ve mirtazapin grubunun bazal uyku değişkenlerinin birbirinin benzeri olması gereklidir. Bizim araştırmamızın önemli sorunlarından birisi uyku yapısı açısından benzer iki grubun elde edilememesi olmuştur. Altı değişken (REM%, REML, REM2, STG1, NREM2, SWS2) iki grubun bazal değerlendirmesinde önemli farklılık göstermiştir. Bu değişkenler için üçüncü aşamada yapılan istatistiksel değerlendirmenin sonuçları temel alınmıştır. Yani bu değişkenler için uygulama değerlerinin bazal değerlerden oluşturduğu farklar karşılaştırılarak bazal değerlerin farklı oluşundan kaynaklanan bu sorun giderilmeye çalışılmıştır. Özellikle REM uyku yüzdesi ve REM uyku latansı bu değerlendirmeye alındığı zaman mirtazapin ile plasebonun REM uykusuna etkilerinin farklı olmadığı sonucuna varılmıştır.

Mirtazapin toplam REM uyku süresini baskılama eğilimi göstermekte, REM uyku latansını ise hafif düzeyde uzatmaktadır. Mirtazapinin REM uykusu üzerine etkileri önemli düzeyde bulunmamıştır. Bu bulgular Ruigth ve ark bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Sözü edilen araştırmada da REM uykusunun miktarı, yüzdesi ve REM uyku latansında anlamlı bir değişim bulunmamıştır. Araştırmacılar REM uyku latansında hafif derecede ancak anlamlı görülmeyen bir uzama, REM uyku süresinde de hafif bir azalmadan söz etmiştir.

Mirtazapin gecenin ilk yarısında REM uyku süresini hafif bir derecede baskılamıştır. Mirtazapin gecenin ikinci yarısında ise REM uykusunda hafif bir artışa neden olmuştur. Bu bulgu depresyonda izlenen REM uyku dağılımındaki değişimin tersine bir durumdur; sağlıklı bir kişide gecenin ikinci yarısında REM uykusu fazla iken depresyonda gecenin ilk yarısında REM uykusu artmaktadır. Antidepresan ilaçların çoğunluğu REM uyku latansını geciktirdikleri için gecenin ilk yarısındaki REM uyku miktarını azaltmaktadır. Mirtazapinin ise REM uyku dağılımı üzerine etkisi sınırlı olmuştur.

Mirtazapin yavaş dalga uyku miktarını artırmıştır. Bu durum plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark göstermektedir. Mirtazapinle yavaş dalga uyku miktarı gecenin ilk yarısında artarken ikinci yarısında anlamlı bir değişim göstermemiştir. Mirtazapinle daha önce yapılan araştırmada yavaş dalga uykunun, özellikle dönem III uykunun arttığı bildirilmiştir (76). Klomipramin, trazodon, gibi bazı antidepresanların yavaş dalga uykuyu artırdıkları bildirilmiştir (20, 97). 5HT₂ reseptörlerinin özgül bir antagonisti olan ritanserin yavaş dalga uykuyu artırdığı gösterilmiştir (27). SSRI' ların, MAOI'lerinin yavaş dalga uyku üzerine etkisi çok azdır (8, 16, 67, 74). Mirtazapin yavaş dalga uykuyu artırıcı etki göstererek depresyonlu hastalarda yavaş dalga uyku azalmasını olumlu yönde değiştirebilir. Yavaş dalga uykudaki bu artışın antidepresan etki ile ilişkisi üzerine araştırmalar vardır. Ancak henüz kesin bir ilişki kurulamamıştır.

Sedasyon bir çok nörotransmitterin rol oynadığı bir durumdur. α_1 reseptörlerinin presnaptik blokajı, ortostatik hipotansiyon ve sedasyondan sorumlu tutulmaktadır (27). α_2 adreno reseptörlerinin uyku ve uyanıklık döngüsünde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. α_2 oto reseptörünün uyarımı sedasyona ve REM uykusunda baskılanmaya neden olmaktadır. Güçlü bir α_2 agonist olan klonidinin sempatotolitik ve sedatif etkilerini bu düzenek üzerinden gösterdiğine inanılmaktadır, düşük dozlarda etkisizken yüksek dozlarında uyanıklık aktivitesini inhibe eder (27, 42, 67). Klonidinin REM uykusunu baskılayıcı etkisi vardır. Histaminerjik sistem uyku ve uyanıklık üzerinde etkilidir, ayrıca dikkatin sürdürülmesinde önemlidir. H_1 reseptör agonistleri ve histamin uyanıklığı artırırken, H_1 antagonistleri santral sinir sistemine geçtikleri zaman sedasyona neden olur (42).

Mirtazapinin uyku yapısı üzerine olan bu etkisi nörotransmitter düzeyinde hangi düzeneklerle ortaya çıkmaktadır? Bu sorunun yanıtı kesin olarak verilebilmiş değildir. Mirtazapinin postsinaptik $5HT_2$ reseptör antagonist etkisinin uyku üzerine olumlu etkilerinden sorumlu olduğu belirtilmiştir (76). $5HT_2$ reseptör blokajı yapan ritanserinin yavaş dalga uykuyu artırmaktadır. Yavaş dalga uykuyu artıran diğer bir ilaç trazodon aynı zamanda $5HT_2$ reseptör antagonistidir (80, 97). Mirtazapinde yavaş dalga uykuyu artırmaktadır ve $5HT_2$ reseptörlerini antagonize edici etkisi vardır. Diğer bir $5HT_2$ antagonist etki gösteren ilaç nefazodonun ise yavaş dalga uykuyu artırıcı bir etkisinden söz edilmemiştir (32, 77, 82). Nefazodon $5HT_2$ antagonize etkisi yanı sıra 5HT geri alımını orta derecede engeller. Uyku yapısı üzerine SSRI'lerden farklı olarak bozucu etki oluşturmaması $5HT_2$ antagonize edici etkisiyle açıklanmıştır (77). Mirtazapin içinde bu açıklama geçerli olabilir.

Mirtazapinin uyku profili mianserin ile benzerlik göstermektedir. Bu iki bileşik yapısal olarak ve etki düzeneği açısından benzerlikler göstermektedir (42). Mirtazapin noradrenerjik geri alımı presnaptik α_2 reseptörleri bloke ederek engellerken, postsnaptik serotonin $5HT_2$ ve

5HT₃ reseptörlerini seçici olarak antogonize eder. 5HT₁ üzerinden ortaya çıkan serotoninergic nörotransmisyonu güçlendirir. Noradrenergik bir düzenele serotonin ve noradrenalinin presnaptik veziküllerden salınımını artırır. Mirtazapin orta derecede α_1 antagonist etki gösterir, histamin 1 reseptörlerinin güçlü bir antagonistidir. Bütün bu nörotransmitterlerin Mirtazapinin ortaya çıkardığı uyku profilinde önemli olduğu ileri sürülebilir. Özellikle 5HT₂ reseptörlerini bloke etmesi ile derin uykuyu artırması arasında bir bağlantıdan, antihistaminik ve α_1 antagonistik etkisi ile sedasyon yapması arasında bir bağlantıdan söz edilebilir.

Trisiklik antidepresanlar, SSRI' lar ve MAOI' leri güçlü biçimde REM uykusunu baskılar ve ilk REM uyku periyodunun ortaya çıkışını geciktirirler (8, 16, 67, 72). Bizim araştırmamızın sonuçları mirtazapin REM uykusunu sadece hafif derecede etkilediğini, REM uykusunu baskılama, REM latansını ise uzatma eğilimi gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu etkileri nedeniyle mirtazapin sayılan ilaçlardan ayrılmaktadır. Mirtazapin, bupropion, moklobemid, trazodon, nefazodon gibi REM uyku süresini çok az etkilemeyen ya da hiç etkilemeden antidepresan etki gösteren antidepresan ilaçlara benzerlik göstermektedir. Bu sayılan ilaçlar atipik antidepresan olarak adlandırılmaktadır. Bu ilaçların REM uykusu üzerine olan etkileri göz önüne alındığında bu açıdan da antidepresan ilaçların büyük çoğunluğundan farklı oldukları ve atipik olarak tanımlanabilecekleri görülmektedir.

Uyku devamlılığını iyileştiren antidepresan ilaçlar depresyon tedavisinde çoğunlukla avantajlı durumdadır. Depresyonda uykusuzluk yakınması siktir ve antidepresanlara ek olarak hipnotik ilaçların eklenmesini gerektirecek boyutlara ulaşabilir. Mirtazapin uykusuzluk yakınmasının ön planda izlendiği depresyonlarda bozulmuş olan uyku yapısını olumlu yönde değiştirebilir.

SONUÇ:

Bu çalışma mirtazapinin sağlıklı genç bir erişkinde uyku devamlılığını ve uyku kalitesini artırdığını, REM uyku latansını hafif miktarda uzattığını, toplam REM uyku süresini hafif miktarda azalttığını, yavaş dalga uykuyu ise artırdığını göstermiştir. Mirtazapin bu özellikleri ile antidepresanların büyük kısmından farklı bir uyku yapısı göstermektedir. REM uykusu üzerine baskılayıcı etkisi hafif miktardadır, bu etkisi ile trimipramin, moklobemid, trazodon, nefazodon, bupropion gibi ilaçlarla benzerlik göstermektedir. İlaçların etki düzenekleri ile uyku yapısı üzerine etkileri arasında kesin bağlantılar kurmak güçtür. Bunun önemli bir nedeni ilaçların tek bir sistemi etkilememesi bir çok nörotransmitter sistemini etkilemesiyle ilgili olabilir.

Mirtazapin akut dönemde REM uykusunu baskılamamış ve REM uyku latansını az oranda uzamasına yol açmıştır. Tedavinin ilerleyen döneminde bu dağılım nasıl etkileneceği araştırılmalıdır. Antidepresan etkinin ortaya çıkması ile REM uyku dağılımı arasında bir ilişki olup olmadığı daha ileri araştırmalarda incelenmelidir.

Mirtazapin yavaş dalga uykuyu artırmıştır. Önceki bölümlerde trazodon, klomipramin gibi antidepresanların da yavaş dalga uykuyu artırdığı aktarılmıştı, antidepresan ilaç tedavisi ile yavaş dalga uyku üzerinde izlenen artış depresyonlu hastalarda nasıl bir etki ortaya çıkarmaktadır? Derin uykunun artması ile antidepresan yanıt arasındaki ilişki ileri araştırmaların konusu olabilir.

Antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkan uyku değişimleri depresyonun altında yatan patofizyolojik sürece ilişkin bilgiler verebilmektedir. Depresyon heterojen etiyolojisi olan bir durumdur, depresyon tedavisinde kullanılan yöntemler de farklı düzeneklerle etki gösterebilmektedir. Bazı ilaçlar ve yöntemler için uyku üzerine gösterdikleri etkiler temel etki mekanizmasını oluştururken, bazı ilaçlar için bunun önemi olmayabilir. REM uyku baskılaması yapmadan antidepresan etki gösteren ilaçlar için bu durumu göz önünde bulundurmak gerekir.

Mirtazapinin depresyonlu hastalarda bozulmuş olan uyku yapısını nasıl etkilediği daha ileri araştırmalarla incelenmelidir. Bu araştırmanın sonuçları depresyonlu hastalarda yapılan araştırmalarla birleştirildiğinde bu konuda daha gerçekçi bilgiler ortaya konulabilir.



ÖZET:

Bu araştırmada yeni bir antidepresan olarak kullanıma sunulan mirtazapin adlı ilacın sağlıklı genç erişkinlerin uyku yapısı üzerine objektif etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Mirtazapin, noradrenerjik ve spesifik serotonerjik etkili (NaSSA) bir antidepresan olarak tanımlanmaktadır. Mirtazapin santral sinir sisteminde presnaptik α_2 reseptörleri bloke ederek sonuçta noradrenalin ve serotonin miktarını artırır, postsinaptik serotonin $5HT_2$ ve $5HT_3$ reseptörlerini seçici olarak antogonize eder. $5HT_1$ üzerinden ortaya çıkan serotonerjik nörotransmisyonu güçlendirir.

Bu çalışmada mirtazapinin 30 mg tek dozunun sağlıklı gönüllülerde uyku üzerine akut etkisi incelenmiştir. Birinci gece etkisi dışlanarak bazal ve uygulama sonrası polisomnografik kayıtlar geçekleştirilmiştir. Uyku değişkenleri üzerine mirtazapin (n=10) ve plasebonun (n=10) etkileri karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın bulgularına göre gruplar cinsiyet ve yaş dağılımı açısından benzer bulunmuştur. Mirtazapin plaseboya göre uyku devamlılığı ile ilgili değişkenleri daha olumlu etkilemiştir; gece uyanışların sayısı ve süresi kısalımış, uyku etkinlik endeksi önemli oranda artmıştır. Mirtazapin REM uyku latansının önemsiz bir oranda uzamasına, REM uykusunun önemsiz bir oranda azalmasına yol açmış, yavaş dalga uykusunun artmasına, dönem I uykunun ise azalmasına neden olmuştur.

Sonuç olarak mirtazapin, REM uykusunu baskılama eğilimi, REM uyku latansını ise uzatma eğilimi göstermiştir. Ancak bu etkileri plasebo grubu ile karşılaştırıldığında önemli sayılabilecek düzeyele çıkmamıştır. Mirtazapin yavaş dalga uyku süresini artırmış, uyku devamlılığını ve uyku etkinliğini olumlu etkilemiştir. Bu sonuçlar mirtazapinin REM uykusunu etkilemeyen, uyku etkinliğini ve derin uykuyu artıran bir antidepresan olduğunu göstermektedir.

ABSTRACT:

Background: Depression is known to modify human sleep patterns. Antidepressant drugs have also been found to alter sleep patterns in healthy and depressed subjects. Most of the antidepressant drugs suppress REM sleep and prolong REM latency. Mirtazapine is an antidepressant with novel mechanism of action. It has been classified as a noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA). It specifically antagonizes central α_2 adrenergic receptors, which results in potentiation of central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. Mirtazapine also potently blocks 5HT₂ and 5HT₃ receptors and causes net activation of primarily the 5HT_{1A} receptors. **Objective:** The objective of this study was to assess objective polysomnographic effects of mirtazapine on young healthy volunteers' sleep.

Method: A double-blind, placebo controlled study was conducted in 20 young healthy volunteers (mean age=24). All subjects had been fully informed about objective, method and risk of the investigation, which had been approved by the Local Ethics Committee. Volunteers were randomly assigned to Mirtazapine group (N=10) or placebo group (N=10). Each subject had one initial adaptation night, one baseline recording night and one drug night (placebo or mirtazapine). On each treatment night subject received either mirtazapine 30 mg or placebo.

Results: Age and sex distribution was found similar in each group. Preliminary results of the study showed that mirtazapine increased sleep efficiency index, decreased number of awakenings and wake after sleep onset time. Mirtazapine improved sleep continuity measures. Mirtazapine slightly decreased total REM sleep time, and slightly prolonged REM sleep latency. It was increased significantly slow wave sleep, and decreased stage 1 sleep.

Conclusion: Mirtazapine improved sleep quality, diminished nighttime awakenings. It was increased deep sleep and decreased light sleep. Its effect on REM sleep was not significant.

KAYNAKLAR

1. Armitage R Emslie G Rintelmann J. The Effect of Fluoxetine on Sleep EEG in Childhood Depression:A Preliminary Report. *Neuropsychopharmacology*, Oct 17(4): 241-5, 1997
2. Armitage R Trivedi M Rush AJ. Fluoxetine and Oculomotor Activity During Sleep in Depressed Patients. *Neuropsychopharmacology*, Apr; 12(2):159-65, 1995
3. Atik L. Majör Depresyonlu Olgularda Fluvoksaminin Uyku Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı-Ankara. 1996
4. Bemmell AL. The Link Between Sleep and Depression: The Effects of Antidepressant on EEG Sleep. *J Psychosomatic Research*, 42; 6: 555-564, 1997
5. Bemmell AL, Bersma DG, Hoofdacker RH. Trazodone, NREM Sleep and EEG Power. *J. Affective Disorder* Oct. 35(1-2): 111-119, 1995
6. Bemmell AL, Hoofdacker RH, Beersma DG. Changes in Sleep Polygraphic Variables and Clinical State in Depressed Patients During Treatment With Citalopram. *Psychopharmacology*; 113: 225-230, 1993
7. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin C. Sleep and Psychiatric Disorders; A Meta Analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 651-668, 1992
8. Benca RM. Mood Disorders. Principles and Practise of Sleep Medicine Kryger MH, Roth T, Dement WC. (Ed) WB Saunders Company, Philedelphia 1994, S: 899-913
9. Benson LK, Zarcone J. Rapid Eye Movement Sleep Eye Movements in Schizophrenia and Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 474-482, 1993
10. Berger M, Doerr P, Lund R. Neuroendocrinological and Neurophysiological Studies in Major Depressive Disorders: Are There Biological Markers For The Endogenous Subtype? *Biol Psychiatry*, 17; 11: 1217-1239, 1982
11. Bliwise DL. Normal Aging. Kryger MH., Roth T, Dement WC. Principles and practice of

sleep medicine W.B. Saunders company 1989, S: 24-30

12. Bonnet MH Sleep Deprivation. Principles and Practice of Sleep Medicine Kryger MH, Roth T, Dement WC. (Ed) W.B Saunder Company Philadelphia: 1994, S: 50-63
13. Buysse DJ, Tu Xm, Cherry C. Pretreatment REM Sleep Quality Distinguish Depressed Psychotherapy Remitters and Nonremitters. Biol Psychiatry 45: 205-213, 1999
14. Carskadon MA, Rechtshaffen A. Monitoring and Staging Human Sleep: Principles and Practice of Sleep Medicine. Kryger MH, Roth T, Dement WC. (Ed) W.B Saunder Company Philadelphia 1994, S: 670
15. Carskadon MA, Dement WC: Normal human sleep: An Overview. Principles and practice of sleep medicine. Kryger MH., Roth T, Dement WC (ed). W.B. Saunders company 1989, S: 3-14
16. Chen CN. Sleep, Depression and Antidepressant, Review Article. Br J Psychiatry , 135; 385-402, 1979
17. Coble P, Foster G, Kupfer DJ. EEG Sleep Diagnosis of Primary Depression. Arch Gen Psychiatry, 33: 1124-1127, 1976
18. Cuebras A. Update on Disorders of Sleep and The Sleep-Wake Cycle. Psychiatric Clinics of North America, 15 (2), 467-486, 1992
19. Dürriegl V, Folnegovic SV, Hodoba D, Mestrovic B, Takac Z. Effects of Lithium Carbonate on The Clinical Picture and The Sleep of Depressive Patients. Eur Neurol; 25 Suppl 2: 71-4, 1986
20. Ehlers CL, Haustad ZW, Kupfer DJ. Clomipramine, Slow Wave Sleep and Clinical Response. Biol Psychiatry, 39(3): 171-181, 1996
21. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Rintelmann JW, Roffwarg HP Sleep EEG Findings of Adolescent With Major Depression. Biol Psychiatry, 36: 573-581, 1994

22. Feinberg M, Carrol BJ, Greden JF, Zis PA. Sleep EEG, Depression Rating Scales, and Diagnosis. *Biol Psychiatry*, 17: 1453-1459, 1982
23. Feinberg M, Gillin C, Carrol JB, Greden JF, Zis PA. EEG Studies of Sleep in The Diagnosis of Depression. *Biol Psychiatry*, 17; 3: 305-315, 1982
24. Foster FG, Kupfer DJ, Coble P, Mc Partland JC. Rapid Eye Movement Sleep Density. *Arch Gen Psychiatry*, 33; Sept: 119-123, 1976
25. Friston KJ Sharpley AL Solomon RA Cowen PJ. Lithium Increases Slow Wave Sleep: Possible Mediation By Brain 5-HT₂ Receptors? *Psychopharmacology (Berl)*, 98(1): 139-40, 1989
26. Fulton B, Benfield P. Moclobemide: An Update of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Use. *Drugs*, Sep; 52(3): 450-474, 1996
27. Gaillard JM, Nicholson AN, Pascoe PA. Neurotransmitter systems: Principles and practice of sleep medicine Kryger MH., Roth T, Dement WC (ed). W.B. Saunders company 1989, S: 202-211
28. Giles DE, Roffwrag HP, Schlessler MA, Rush J. Which Endogenous Depressive Symptoms Relate To REM Latency Reduction? *Biol. Psychiatry*, 21: 473-482, 1986
29. Giles DE, Roffwrag HP, Rush AJ. A Cross-Sectional Study of The Effects of Depression on REM Latency. *Biol Psychiatry*, 28: 697-704, 1990
30. Gillin JC, Wyatt RJ, Fram D, Synder F. The Relationship Between Changes in REM Sleep and Clinical Improvement in Depressed Patients Treated With Amitriptyline. *Psychopharmacology* 59, 267-272, 1978
31. Gillin JC, Duncan W, Pettigrew KD, Frankel BL, Synder F. Successful Separation of Depressed, Normal, and Insomniac Subjects By EEG Sleep Data. *Arch Gen Psychiatry*, 36; 85-90, 1979

32. Gillin JC, Rapaport M, Erman MK, Winokur A, Albala BJ. A Comparison of Nefazodone and Fluoxetine on Mood and on Objective, Subjective, and Clinician-Rated Measures of Sleep in Depressed Patients: A Double-Blind, 8-Week Clinical Trial. *J Clin Psychiatry*; 58(5):185-92, 1997
33. Goetz RR, Puig-Antich J, Ryan N, Rabinovich H, Ambrosini PJ, Nelson B, Krawiech V. Electroencephalographic Sleep of Adolescents With Major Depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 44: 61-67, 1987
34. Gresham SC, Agnew HW, Williams RL. The Sleep of Depressed Patients. *Arch Gen Psychiatry*, 13: 503-507, 1965
35. Hartmann E, Cravens J. The Effects of Long Term Administration of Psychotropic Drugs on Human Sleep. *Amitriptiline Psychopharmologia* 33, 185: 185-202, 1973
36. Hartmann E, Cravens J. The Effects of Long Term Administration of Psychotropic Drugs on Human Sleep: I. Methodology and The Effects of Placebo. *Psychopharmacologia*, 33: 153-167, 1973
37. Hartmann E. Longitudinal Studies of Sleep and Dream Patterns in Manic Depressive Patients. *Arch Gen Psychiatry*, 19: 312-329, 1968
38. Hehlund JL, Vieweg BW: The Hamilton Rating Scale for depression: A comprehensive review. *Arch Gen Psychiatry*, 28: 361-366, 1973
39. Hendrickse WA Roffwarg HP Grannemann BD Orsulak PJ Armitage R Cain JW Battaglia J Debus JR Rush AJ. The Effects of Fluoxetine on The Polysomnogram of Depressed Outpatients: A Pilot Study. *Neuropsychopharmacology*, 10(2): 85-91, 1994
40. Işık E. Uyku Bozuklukları: Organik Psikiyatri E. Işık(ed). Tayf Matbaası, İstanbul 1999, S: 527-536
41. Işık E. Uykunun değerlendirilmesi. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları, Uyku bozuklukları*

sayısı, Ege Üniversitesi basımevi. İzmir. İlkbahar 1996

42. Kaplan HI and Sadock BJ. *Biological Therapies: Synopsis of Psychiatry*. Mass Publishing Co. Egypt: 932-1122, 1998
43. Kasper S, Reider P, Tauscher J. A Risk Benefit Assessment of Mirtazapine in The Treatment of Depression. *Drug Safety*, 17(4): 251-264, 1997
44. Knowles JB, Maclean AW, Cairns J. Definitions of REM Latency: Some Comparisons With Particular Reference To Depression. *Biological Psychiatry*, 17: 993-1003, 1982
45. Kupfer DJ, Reynold III C, Weiss BL, Foster GF. Lithium Carbonate and Sleep in Affective Disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 30: 79-84, 1974
46. Kupfer DJ, Foster FG, Reich L, Thompson KS, Weiss B. EEG Sleep Changes as a Predictors in Depression. *Am J Psychiatry* 133: 6: 622-625, 1976
47. Kupfer DJ, Foster Coble P, Mcpartland RJ, Ulrich RF. The Application of EEG Sleep For The Differantial Diagnosis of Affective Disorders. *Am J Psychiatry*, 135 (1): 69-74, 1978
48. Kupfer DJ, Spiker DG, Coble PA, Neil JF, Ulrich R, Shaw DH. Sleep and Treatment Prediction in Endogenous Depression. *Am J Psychiatry* 138: 4, 429-434, 1981
49. Kupfer DJ, Reynolds III CF, Ulrich RF, Grochocinski VJ. Comparision of Auotmated REM and Slow Wawe Sleep Analysis in Young and Middle Aged Depressed Subjects. *Biol. Psychiatry* 21; 189-200, 1986
50. Kupfer DJ, Rank E, Ehlers C. EEG Sleep in Young Depressives: First and Second Night Effects. *Biol Psychiatry*, 25: 87-97, 1989
51. Kupfer DJ, Perel JM, Pollock BG, Nathan RS, Wilson MJ, Mceachran AB. Fluvoxamine Versus Desipramine: Comparative Polysomnographic Effects. *Biol Psychiatry* Jan; 29 (1): 23-40, 1991
52. Kupfer DJ, Ehlers CL, Frank E, Grochonski VJ, Mceacran AB, Buhari A. Persistent

- Effects of Antidepressants: EEG Sleep Studies in Depressed Patients During Maintenance Treatment. *Biol Psychiatry*; 35: 781-793, 1994
53. Lange H, Burr W, Aswege J V. Sleep-Stage Shifts in Depressive Illness. *Biol Psychiatry* 11; 2: 239-243, 1976
54. Lauer CJ, Riemann D, Wiegand M, Berger M. From Early To Late Adulthood Changes in EEG Sleep of Depressed Patients and Healthy Volunteers. *Biol Psychiatry*, 29: 979-993, 1991
55. Luthringer R, Toussaint N, Schatbenbrand N, Bailey P, Danjou PH, Hackett D, Guichoux JY, Macher JP. A Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of The Effects of Orally Administered Venlafaxine on Sleep in Inpatients With Major Depression. *Psychopharmacology Bulletin*, 32(4): 637-646, 1996
56. Maeda Y Hayashi T, Furuta H, Kim Y, Morikawa K, Ishiguro N Ve Ark. Effects of Mianserin on Human Sleep. *Neuropsychobiology*, 24(4):198-204, 1990
57. Mendels J, Hawkins DR. Sleep and Depression. IV Longitudinal Studies. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 153; 4: 251-273, 1971
58. Mendels MB, Hawkins DR. Sleep and Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 19: 445-451, 1968
59. Mendlewicz J ve Kerkhofs M. Sleep Encephalography in Depressive Illness: A Collaborative Study By The WHO. *Br J Psychiatry*, 159: 505-509, 1991
60. Mendlewicz J, Dunbar GC, Hoffman G. Changes in Sleep EEG Architecture During The Treatment of Depressed Patients With Mianserin. *Acta Psychiatr Scand Suppl*; 320: 26-29, 1985
61. Minot R, Luthringer R, Macher JP. Effect of Moclobemide on The Psychophysiology of Sleep/Wake Cycles: A Neurophysiological Study of Depressed Patients Administered With

- Moclobemide. *Int Clin Psychopharmacol*, Jan. 7: 181-189, 1993
62. Monti JM, Alterwain P, Monti D. The Effects of Moclobemide on Nocturnal Sleep of Depressed Patients. *J Affect Disord* Nov; 20(3): 201-208, 1990
63. Mouret J, Lemonie P, Minuit MP, Benkelfat C, Renardet M. Effects of Trazodone on The Sleep of Depressed Subjects. *Psychopharmacology*; 95: 37-43, 1988
64. Neidermeyer E. Sleep and EEG. *Electroencephalography; Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Neidermeyer E.(ed) W.B Saunder Company Philadelphia. 1993, S: 153-166
65. Nicholson AN, Pascoe PA. 5-Hydroxytryptamine and Noradrenaline Uptake Inhibition: Studies on Sleep in Man. *Neuropharmacology* Oct; 25(10): 1079-1083, 1986
66. Nicholson AN, Pascoe PA. Rapid Eye Movement Sleep and Sleep Continuity. *Drugs* 38; (Suppl. 1): 4-13, 1989
67. Nicholson AN, Bradley CM, Pascoe PA. Medications: Effect on Sleep and wakefulness. *Principles and practice of sleep medicine*. İkinci baskı. Kryger MH., Roth T, Dement WC (ed). W.B. Saunders Company 1994, S: 364-372
68. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E. Trazodone For Antidepressant Associated Insomnia. *Am J Psychiatry*, 151: 1069-1072, 1994
69. Nofzinger EA, Reynolds CF 3rd, Thase ME, Frank E, Jennings JR, Fasiczka AL, Sullivan LR, Kupfer DJ. REM Sleep Enhancement by Bupropion in Depressed Me. *Am J Psychiatry* Feb; 152(2): 274-276, 1995
70. Nowell PD, Reynolds III CF, Buysse DJ. Paroxetine in The Treatment of Primary Insomnia. *J Clin Psychiatry*, Feb. 60(2): 89-95, 1999
71. Pecknold JC, Luthe L. Trimipramine, Anxiety, Depression and Sleep. *Drugs*; 38 Suppl 1:25-31; 49-50, 1989

72. Reynolds III CF and Kupfer D J. Sleep Research in Affective Illness: State of Art Circa. *Sleep*, 10(3); 199-215, 1987
73. Reynolds III CF, Kupfer DJ, Thase ME, Frank E, Jarret DB, Coble PA, Hoch C, Buysse DJ, Simons AD, Houck P. Sleep, Gender, and Depression: An Analysis of Gender Effects on The EEG Sleep of 302 Depressed Outpatients. *Biol Psychiatry*, 28: 673- 684, 1990
74. Roffwarg HP. Effects of Fluoxetine on The Polysomnogram in Outpatients With Major Depression. *Neuropsychopharmacology* May; 20(5): 447-459, 1999
75. Röschke J, Kögel P, Schlösser R, Wagner P. Paroxetine and Sleep EEG Microstructure. *Psychopharmacology*, 132(1): 44-49, 1997
76. Ruyt GSF, Kemp B, Groenhout CM. Effect of Antidepressant Org 3770 on Human Sleep. *Eur J Clin Pharmacol*, 38: 551-554, 1990
77. Rush AJ, Armitage R, Gillin C Ve Ark. Comparative Effects of Nefazodone and Fluoxetine on Sleep in Outpatients With Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*, 44: 3-14, 1998
78. Saletu B, Frey R, Krupka M. Sleep Laboratory Studies on The Single Dose Effects of Serotonin Reuptake Inhibitors: Paroxetine and Fluoxetine on Human Sleep and Awakening Qualities. *Sleep*; 14(5): 439-447, 1991
79. Satterlee GW, Faries D. The Effects of Fluoxetine on Symptoms of Insomnia in Depressed Patients. *Psychopharmacology*; 31(2): 227-237, 1995
80. Scharf MB, Sachais BA. Sleep Laboratory Evaluation of The Effects and Efficacy of Trazodone in Depressed Insomniac Patients. *J Clin Psychiatry*; 51;9 (Suppl): 13-17, 1990
81. Schlösser R, Röschke J, Rossbach W. Conventional and Spectral Power Analysis of All-Night Sleep EEG After Subchronic Treatment With Paroxetine in Healthy Male Volunteers. *Eur Neuropsychopharmacology*, Dec; 8(4): 273-278, 1998
82. Sharpley AL, Williamson DJ, Attenburrow EJ ve Ark. The Effects of Paroxetine and

- Nefazodone on Sleep: A Placebo Controlled Trial. *Psychopharmacology*, 126: 50-54, 1996
83. Sitaram N, Nurnberger JI, Gershon ES. Cholinergic Regulation of Mood and REM Sleep: Potential Model and Marker of Vulnerability To Affective Disorder. *Am J Psychiatry*, 139; 5: May: 571-576, 1982
84. Siegel JM. Brainstem mechanisms generating REM sleep. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Saunders Company, Philadelphia 1989, S: 104-121
85. Smith GS, Reynolds III CF, Pollock B Ve Ark. Cerebral Glucose Metabolic Response To Combined Totalsleep Deprivation and Antidepressant Treatment in Geriatric Depression. *Am J Psychiatry*; 156: 683-689, 1999
86. Spiegel R, Herzog A, Köberle S. Polygraphic Sleep Criteria As Predictors of Successful Aging: An Explanatory Longitudinal Study. *Biol Psychiatry*, 45: 435-442, 1999
87. Thase ME, Kupfer DJ, Ulrich RF. Electroencephalographic Sleep in Psychotic Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 43: 886-893, 1986
88. Thase ME, Kupfer DJ, Fasiczka AJ, Buysse DJ Ve Ark. Identifying An Abnormal Electroencephalographic Profile To Characterize Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*; 41: 964-973, 1996
89. Thase ME, Buysse DJ, Frank E. Ve Ark. Which Depressed Patients Will Respond To Interpersonal Psychotherapy? The Role of Abnormal EEG Sleep Profiles. *Am J Psychiatry*; 154; 4: 502-509, 1997
90. Thase ME Depression, Sleep, and Antidepressants *J Clin Psychiatry*; 59; Suppl 4: 55-65, 1998
91. Thase ME, Fasiczka AL, Bermann S Ve Ark. EEG Sleep Profiles Before and After Cognitive Behavior Therapy of Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 55: 138-144, 1998
92. Trivedi MH, Rush AJ, Armitage R, Gullion CM, Grannemann BD Orsulak PJ. Effects of

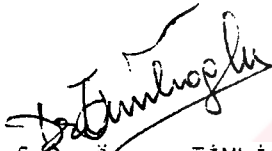
- Fluoxetine on The Polysomnogram in Outpatients With Major Depression. *Neuropsychopharmacology*, May; 20 (5): 447-459, 1999
93. Vogel GW, Traub AC, Horin PB. REM Deprivation: Effects on Depressed Patients. *Arch Gen Psychiatry*, 18: 301-311, 1968
94. Vogel GW. A Review of REM Sleep Deprivation. *Arch Gen Psychiatry*, 32: 739-759, 1975
95. Vogel GW, Barker K, Thurmond A, Gibbons P. REM Sleep Reduction Effects on Depression Syndromes. *Arch Gen Psychiatry*, 32: 765-777, 1975
96. Vogel GW, McCabe R, Barker K, Thurmond A. Endogenous Depression Improvement and REM Pressure. *Arch Gen Psychiatry*, 34: 96-97, 1977
97. Ware JC, Pittard JT. Increased Deep Sleep After Trazodone Use: A Double Blind Placebo Controlled Study in Healthy Young Adults. *J Clin Psychiatry*, 51:9 (Suppl): 18-22, 1990
98. Williams RL, Karacan I, Constance AM. Introduction: Sleep Disorders, Diagnosis and Treatment. Williams RL, Karacan I, Constance AM (ed). Wiley Co. USA, 1988: 3-9
99. Wyatt RJ, Fram DH, Kupfer DJ. Total Prolonged Drug Induced REM Sleep Suppression in Anxious- Depressed Patients. *Arch Gen Psychiatry*, 24: 145-155, 1971
100. Zarcone V, Gulevich G, Dement W. Sleep and Electroconvulsive Therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 16: 567-573, 1967
101. Zarcone V, Benson KL, Berger PA. Abnormal Eye Movement Latencies in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44: 45-48, 1987

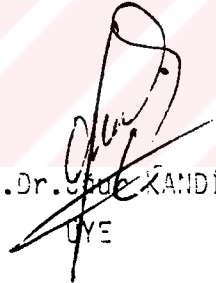
EK 1: Yerel Etik Kurul Kararı

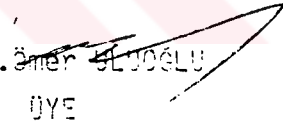
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL TOPLANTISI**


Fakültemiz Yerel Etik Kurulu'nun 14.07.1999 tarihinde yapmış olduğu toplantısında alınan 1 nolu karara ait eksikliklerin giderildiği anlaşıldığından zaman kaybını önlemek amacıyla kurulumuz dosyanın yeniden incelenmesi amacıyla 16.07.1999 tarihinde toplanmış olup, alınan karar aşağıdadır.

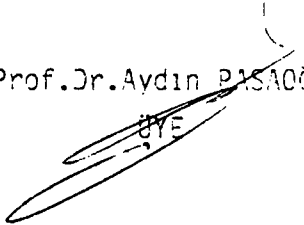
Karar 1. Fakültemiz Psikiyatri Anabilim Dalında yürütülecek olan "Mirtazapinin Sağlıklı Gönüllülerde Uyku Parametleri Üzerine Etkisi" isimli çalışma Yerel Etik Kurulumuzca uygun görülmüştür.


Prof. Dr. Özenc TİNLİOĞLU
BASKAN


Prof. Dr. Şenel KANDILCI
ÜYE


Prof. Dr. Ömer ELDOĞLU
ÜYE


Prof. Dr. Fethi SAHİN
ÜYE


Prof. Dr. Aydın PASAOĞLU
ÜYE

(Lizanslı)
Prof. Dr. N. Nahir EKİM
ÜYE


Prof. Dr. Nilgün ALTAN
ÜYE

EK 2

Hasta Bilgilendirme Formu:

Bu klinik araştırmanın amacı Mirtazapin isimli ilacın tek doz kullanımının uyku değişkenleri üzerine etkisini değerlendirmektir.

Mirtazapin (Remeron®), Noradrenerjik ve Spesifik Serotoninerjik Antidepresan (NASSA) olarak sınıflandırılan ve depresyon tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.

İlaç size tek doz olarak verilecektir, antidepresan özellikleri olmasına karşın ilacın bazı yan etkileri görülebilir, tedavi süresince en sık gözlenen yan etkileri; uykuya eğilim %50, ağız kuruluğu %25, iştah artması %17, kilo alımı %12, Sersemlik hissi %7, kas ağrısı %5, anormal rüyalar görme %4 oranında ortaya çıkabilir. Yan etkiler doktorunuz tarafından sürekli olarak takip edilecek ve gerektiğinde tedavi kesilecektir.

Bu çalışma süresince toplam 6 gece uyku laboratuvarında uyumanız istenecektir. Birer hafta ara ile ikişer gece halinde belirlenen tarihlerde laboratuvarında kalacaksınız, her gece saat 23.00 ile 07.00 arasında uyku EEG kaydı yapılacaktır. İki çekim ilaçlı bir çekim ilaçsız yapılacaktır. EEG çekimleri non-invaziv yöntemlerle (cilt, ve dokulara zarar vermeyen yöntemler) yapılacaktır, insan sağlığına yönelik herhangi bir risk taşımamaktadır. Yaklaşık 12 gönüllü bu araştırmaya dahil edilecektir.

Fakültemiz etik kurulu tarafından bu çalışmanın Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

Çalışma öncesinde bu ilaçla tedaviyi istediğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmaya katılmakta özgürsünüz, başlangıçta çalışmaya katılmayı kabul edip daha sonra fikir değiştirip hiç bir gerekçe göstermeden bu çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende hiç bir değişiklik olmayacaktır.

Bu çalışma süresince ilaçla ilgili ya da EEG kayıtları ile ilgili ortaya çıkabilecek sorunların giderilmesinde ve tedavisinde sorumluluğu üstleniyorum.

Araştırma Sorumlusu:

Dr. Selçuk Aslan:

EK 3

Hasta Rıza Formu:

Aşağıda imzası bulunan ben, Mirtazapin adlı ilaçla yapılması planlanan klinik çalışma hakkında, Dr. Selçuk Aslan'dan tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim. Bu ilacın uygulamasının etki açısından Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün kurallarına uygun olarak incelendiğini ve planlanan doz ve yöntemin insanlara uygulanmasının sakıncalı olmayacağı bana anlatıldı. Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi.

Bunun açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı.

Beni muayene eden doktora, daha önceki ve şu andaki tüm hastalıklarımı ve şu anda uygulanan tedaviyi bildirdiğimi teyit ederim. Son dört haftada herhangi bir çalışmada yer almadım.

Yalnızca kadınlar için: yukarıda belirtilen doktor, tıbbi olarak geçerli bir doğum kontrol yöntemiyle korunmam gerektiğini ve hamile kalmam halinde çalışmayı bırakmak zorunda olduğumu açıkladı.

Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben, yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını (muhtemel geçici yan etkileri dahil) anlıyorum. Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiçbir sakınca olmadan çalışmadan çekilebileceğimi teyit ediyorum.

Hasta No. :.....

Hastanın Adı, Soyadı:.....

Hastanın Doğum Tarihi:.....

Hastanın imzası:

Hastanın Adres

ve telefonu:.....

Araştırmacının adı ve imzası:

Tarih:.....

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı, İmzası, Görevi:

EK 4

Uyku çalışması : Hasta Bilgi Formu:

1. Yaş:

2. Cinsiyet: 1)erkek 2) kadın

3. Eğitim: 1)okuryazar değil, 2)okur-yazar, 3)ilkokul, 4) ortaokul, 5)lise, 6)yüksekokul-üniversite

4. Meslek: 1) Ev hanımı 2) Devlet memuru 3) İşçi 4) Esnaf 5) Serbest meslek 6) Boşta 7) Öğrenci

5. Medeni hal 1)evli 2)bekar 3)dul 4) ayrı yaşıyor 5) boşanmış

6. Gelir düzeyi:1) Asgari ücret ve altı 2) Asgari ücretin kaç katı olduğunu yazınız

7. Halen yaşadığı yer:

8. Doğum yeri:

9. Sağlıkla ilgili yakınmaları: (önem sırasına göre)

1.....

2.....

3.....

10.Aşağıda sayılan belirtilerden *son bir ay içinde* var olanları işaretleyiniz:

1. Uykuya dalma güçlüğü

2. Uyuduktan sonra gece sık sık uyanma

3. Sabah çok erken uyanma

4. Bütün gece hiç uyuyamama

5. Aşırı uyuma

6. Gündüz ortaya çıkan aşırı uyku ihtiyacı ve uyuklamalar

7. Uykunun yeterince dinlendirici olmaması

8. Halsizlik, yorgunluk,

9. Keder, karamsarlık

10. Horlama

11. Uykuda diş gıcırdatma

12. Uykuda konuşma (sayıklama)

13. Kabuslar görerek uykudan uyanma

14. Uyurgezerlik

15. Uykuda korku, çılgılık atma, öfke nöbetleri varlığı (o sırada evde bulunanlar tarafından fark edilmiş olabilir.)

16. Uykuya dalarken korkutucu ya da tuhaf hayaller görme

17. Uykudan uyanırken hayaller görme

18. Gece uyku bölünmeleri sırasında hayaller görme

19. Karabasan görme

20. Uykuda bacak hareketleri

21. Uykuda idrar kaçırma

22. Gece sık idrara kalkma

23. Uykuda nefes alma güçlüğü

Sadece erkekler yanıtlandıracak:

24. Uykuda meni gelmesi

25. Prostat büyümesi nedeniyle sık idrara kalkma

11. Uzun süredir var olan önemli hastalık öyküsü:

1. Sürengen bir fiziksel hastalığı yok

2. Sürengen bir fiziksel hastalığı var

12 Sürengen fiziksel hastalığın tanımı:

1. Diyabet (şeker hastalığı)

2. Hipertansiyon

3. Solunum ve Akciğer hastalıkları(Kronik bronşit vd.)

4. Kalp hastalıkları

5. Mide - barsak Sindirim sistemi hastalıkları(ülser vd.)

6. Diğer:.....

7. Sürekli kullandığınız ilaçları sıralayınız

13.İhtiyacınız olan uyku miktarı normalde ortalama kaç saattir? (.....)

14. Genellikle akşamları saat kaçta yatarsınız? ()

15. Uykuya dalmanız genellikle kaç dakika sürer ? ()

16. Uyuduktan sonra gecede yataktan ortalama kaç kez kalkarsınız ()

17. Genellikle sabahları saat kaçta uyanırsınız? ()

18. Uyuyabilmek için ilaç alırsınız 1. Evet 2. Hayır

19. Uyku amacıyla aldığınız ilacın adı ve dozu:

20. Uyku düzenini etkileyebilecek (rahatsızlığın kendisinin gece sık uyanmaya neden olması, ya da uyku düzenini etkileyen antihistaminikler gibi ilaçların alınması) akut bir rahatsızlığın varlığı:

1. Yok

2. Halen süren bir üst solunum yolu enfeksiyonu

3. Halen süren bir alt solunum yolu enfeksiyonu

4. Halen süren bir idrar yolları enfeksiyonu

5. diğeri: tanımlayın:.....

22. Sigara: 1. Kullanmıyor 2.paket/gün kullanıyor.

23. Alkol: 1. Kullanmıyor 2. Son bir yıldır alınan miktar/ gün: