

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Okan ÇALIYURT

**MAJÖR DEPRESYON HASTALARINDA TAM UYKU
YOKSUNLUĞUNUN SERUM BEYİN KAYNAKLI
NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYİNE ETKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Yasemin GÖRGÜLÜ

EDİRNE - 2007

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerimin gelişmesinde değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Ercan ABAY'a, tezimin yöneticisi olan ve her aşamada önemli katkılarda bulunan Doç. Dr. Okan ÇALIYURT'a, eğitimim süresince bilgilerinden faydalandığım Doç. Dr. Erdal VARDAR ve Doç. Dr. Cengiz TUĞLU'ya, çalışmamın laboratuvar aşamasında yardımlarından dolayı Öğr. Gör. Dr. Hakan KUNDURACILAR'a ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MAJÖR DEPRESYON	3
NÖROPLASTİSİTE	9
NÖROTROFİK FAKTÖRLER	10
DEPRESYON TEDAVİSİNDE SEÇİCİ SEROTONİN GERİ ALIM İNİHİTÖRLERİ	20
UYKU YOKSUNLUĞU TEDAVİSİ	21
GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
BULGULAR	36
TARTIŞMA	53
SONUÇLAR	61
ÖZET	63
SUMMARY	65
KAYNAKLAR	67
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

5-HIAA : 5-Hidroksi İndol Asetik Asit

5-HT : 5-Hidroksi Triptamin

BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)

Beck-D : Beck Depresyon Ölçeği

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

cAMP : Siklik Adenozin Monofosfat

CNTF : Ciliary Neurotrophic Factor (Siliyar Nörotrofik Faktör)

CREB : cAMP Response Element Binding Protein (cAMP Yanıt Elemanına Bağlanan Protein)

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-Dördüncü Baskı)

DST : Deksametazon Supresyon Testi

EEG : Elektroensefalografi

EGF : Epidermal Growth Factor (Epidermal Büyüme Faktörü)

EKT : Elektrokonvulzif Terapi

EMG : Elektromiyelografi

FGF : Fibroblast Growth Factor (Fibroblast Büyüme Faktörü)

FSH : Folikül Stimulan Hormon

GDNF : Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor (Glial Hücre Dizisi Kaynaklı Nörotrofik Faktör)

GH : Growth Hormon (Büyüme Hormonu)

HAM-A : Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

HAM-D : Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

HVA : Homovalinik Asit
ICD-10 : International Classification of Diseases-10 (Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-10)
ILGF : Insulin Like Growth Factor (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü) I, II
LH : Luteinizan Hormon
LTP : Long Term Potentiation (Uzun Süreli Potensiyasyon)
MAPK : Mitojen-Aktive Protein Kinaz
MHPG : 3-Metoksi-4-Hidroksi Feniletillen Glikol
mRNA : Messenger Ribo Nükleik Asit
MSS : Merkezi Sinir Sistemi
NGF : Nerve Growth Factor (Sinir Büyüme Faktörü)
NREM : Non Rapid Eye Movement
NT-3,4,5: Neurotrophin-3,4,5
OKB : Obsesif Kompulsif Bozukluk
REM : Rapid Eye Movement (Hızlı Göz Hareketleri)
SSGİ : Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
TNF : Tümör Nekrotizan Faktör
TRH : Tirotropin Releasing Hormon
Trk : Tropomiyosine Related Kinase (Tropomiyozin İlişkili Kinaz)
TSH : Tiroid Stimulan Hormon

GİRİŞ VE AMAÇ

Majör depresyon toplumda yaygın görülen ve tekrarlayabilen bir hastalıktır. Kişilerin sosyal ve mesleki işlevselliğini ciddi derecede etkileyebilen ve özkıyım riski nedeniyle ölümcül olabilen bir hastalıktır. Majör depresyon tedavisindeki yeni gelişmeler tedavi seçeneklerini arttırmak ve tedaviyi kolaylaştırmakla beraber günümüzdeki antidepresan ilaçlar etkilerini en erken 7-10 gün sonra gösterebilmekte ve iyileştirici etki ortalama 4-8 hafta civarında ortaya çıkmaktadır (1).

Majör depresyonun fizyopatolojisi ve antidepresan ilaçların etki mekanizmaları halen araştırılmaya devam edilmekte ancak henüz tam olarak çözümlenememiş noktalar bulunmaktadır. Bu mekanizmalar içinde moleküler düzeyde biyolojik kanıtlara ilgi her geçen gün artmaktadır. Duman ve ark. (2) stresle ilişkili duygudurum bozukluklarında nöronal plastisitede yetersizlik olduğunu ileri sürmüşler ve bu konuda pek çok araştırma yapılmıştır. Nörotrofik faktörler ailesinden olan “Brain Derived Neurotrophic Factor” (beyin kaynaklı nörotrofik faktör, BDNF) nöroplastisite üzerinde olumlu etkilere sahiptir. BDNF’nin depresyonda etkileri de son yıllarda araştırılmaktadır. Majör depresyonda nöroplastisitede bozulma ile birlikte serum BDNF düzeyi düşmekte ve antidepresan ilaç tedavileri ile serum BDNF düzeyi yükselmektedir (3).

İnsanlarda uyku yoksunluğu tedavisinin serum BDNF düzeyine etkileri henüz araştırılmamıştır. Ancak depresyon tedavisinin nöroplastisite üzerinden yürüdüğü ve uyku yoksunluğunun hızlı ve güçlü antidepresan etkisi göz önüne alınırsa olasılıkla uyku yoksunluğu tedavisinin nöroplastisite ve serum BDNF düzeyi üzerine etkisi bulunduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı uyku yoksunluğu tedavisinin serum BDNF düzeyine etkilerini antidepressan ilaç tedavisi ile karşılaştırarak saptamaktır. Ayrıca sağlıklı ve gönüllü kişilerde uygulanacak tek uyku yoksunluğu uygulamasının kişilerin duygudurumu üzerine etkisinin ve serum BDNF düzeyine etkisinin saptanması da amaçlanmıştır.

Bu çalışmadan elde edilecek sonuçlar majör depresyon fizyopatolojisi ve tedavisine ışık tutacak ve yeni açılımlar sağlayabilecektir. Uyku yoksunluğu tedavisinin henüz tam anlaşılamamış olan etki mekanizmasında nöroplastisite ve BDNF'nin potansiyel yeri saptanabilecektir.

GENEL BİLGİLER

MAJÖR DEPRESYON

Depresyonda üzüntülü ve anksiyeteli bir duygudurumla birlikte düşünce, konuşma, devinim ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama, durgunlaşma ve bunların yanı sıra değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri bulunur. Depresyonda en sık görülen belirtiler; çökkün ve anksiyeteli duygudurum, psikolojik ve devinimsel işlevlerde yavaşlama, genel isteksizlik, enerji azlığı, çabuk yorulma, eskiden zevk aldığı şeylerden zevk alamama (anhedoni), ilgi ve eylemlerde azalma, dikkati yoğunlaştırma yetisinde azalma, dalgınlık, yetersizlik, değersizlik, suçluluk düşünceleri, geçmişe pişmanlıkla geleceğe karamsar ve umutsuzca bakış, uykuda bozulma, iştahta azalma, kilo kaybı, cinsel isteksizlik ve uyarılma sorunları ve özkıyım düşünceleridir (4).

Depresyon her yaşta görülebilen, özellikle 20-40 yaş arasında daha sık izlenen bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla oranda rastlanır. Yaşam boyu depresyon gelişme riski kadınlarda %21.3 ve erkeklerde %12.7'dir (5). Yaklaşık olarak her 4 kadından biri ve her 8-10 erkekten biri yaşamları boyunca bir majör depresyon atağı geçirmektedir. Yaşam boyu majör depresyon yaygınlığı ülkeler arasında da oldukça farklılık göstermektedir. Farklı ülkelerdeki çalışmalarda yaşam boyu majör depresyon yaygınlıkları %1.5-19 arasında bulunmuştur (5,6). Yaşam boyu yaygınlık oranları erkeklerde %5-12 ve kadınlarda %10-25 arasındadır. Ülkemizde depresyon yaygınlığı %8-20 olarak diğer ülkelerdekine benzer oranlarda bulunmuştur. Ülkemizde bir yıllık süre içinde toplumun %10.3'ünde majör depresyon saptanmıştır. Bir yıllık yaygınlık ise kadınlarda %8, erkeklerde %3 olarak bulunmuştur (7).

Tedavi edilmemiş bir depresif atak yaklaşık 6 ayda sonlanır. Tek bir depresif atak geçirmiş hastaların %60'ı ikinci atağı geliştirir. Semptomlar düzeldiğinde hastalar genellikle önceki işlevsellik düzeyine dönerler. Bununla birlikte, hastaların %20'sinde tanı ölçütlerini tam doldurmayan semptomlar aylar, yıllarca devam edebilir ya da diğerlerinde semptomların tümü 2 yıl ya da daha fazla sürebilir. Majör depresyonu olan hastaların %10 kadarında manik atak gelişir. Ağır depresyonlu hastalarda özkıyım oranı %15'tir (8).

Yaygınlığı, kişilerde neden olduğu iş gücü kaybı ve özkıyım ile sonuçlanma gibi durumlar göz önüne alındığında depresyon mutlaka izlenmesi ve tedavi edilmesi gereken hastalıklar arasında değerlendirilmektedir (9).

Depresyonun etyolojisinde rol oynayan etkenler genetik, biyolojik ve psikososyal olarak üç grupta toplanabilir. Ancak bu etkenler arasındaki güçlü etkileşim, böyle bir ayrımın yapay olduğunu düşündürmektedir. Organizmada ortaya çıkan genetik ya da biyolojik bozukluklar ruhsal yapıyı etkileyebilir ya da psikososyal etkenler zamanla biyolojik düzensizlikler oluşturabilir (10).

Majör Depresyon Etiyolojisi

Genetik etkenler: Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarında depresyonun ailesel geçiş gösterdiği yönünde veriler elde edilmiştir. Depresyon hastalarının birinci derece akrabalarında depresyon ortaya çıkma olasılığı %5-25 arasında değişmektedir. Monozigot ikizlerde eş hastalanma oranı yaklaşık %50, dizigot ikizlerde ise %5-25 arasındadır. Majör depresyonun yaşam boyu kalıtsallığı %38'dir (11). Özellikle erken yaşlarda başlayan ve tekrarlama eğilimi gösteren depresyonlarda genetik yükünlük olasılığı daha yüksektir. Depresyondaki genetik geçişin tek bir gen bölgesinin sorumluluğunda olmadığı ve depresyona yatkınlığın birçok genetik lokus tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir (10).

Biyolojik etkenler:

a. Monoaminlerin rolü: Günümüzde kabul gören görüş, depresyon oluşumunda beyindeki nörotransmitterlerle ilgili işlevsel bozuklukların önemli rol oynadığıdır. Bu konuda önceleri serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik sistemler sorumlu tutulmuşsa da artık kabul gören görüşe göre depresyonun oluşumunda tek bir nörotransmitter değil nörotransmitter sistemleri arasındaki dengedeki bozukluk rol oynamaktadır (12). Sağlıklı kişilerde monoaminerjik sistemlerdeki eksiklik depresyona neden olmazken, daha önce depresyon geçirmiş kişilerde monoaminlerin eksikliği hastalığın tekrarlamasına neden olabilmektedir (13).

Depresyonun etyolojisi ile ilişkili bilgilerin çoğu günümüzde de geçerliliğini koruyan monoamin varsayımına dayanmaktadır. Monoamin varsayımına göre noradrenalin ve serotoninin tam veya kısmi yetersizliğinin depresyonun nedeni olduğu düşünülmüştür. Bu aminerjik sistemlerin mizaçla ilgili duyuşsal bilgilerin değeriendirilmesinde işlevsel olarak bağlantılı oldukları düşünölmektedir (14). Depresyonlu hastalarda yapılan biyokimyasal çalışmalarda depresyonun tüm tiplerinde olmasa da birçok depresyon olgusunda monoamin varsayımını destekler yönde sonuçlar elde edilmiştir (13).

1. Noradrenerjik sistem: Depresyon oluşumunda noradrenalin yetersizliğinin rol oynadığı düşünölmektedir. Beyinde yetersiz noradrenalin yapımı, sinaptik aralığa yeterince noradrenalin salınamaması ya da serotonerjik nöronlarda da bulunan presinaptik β -2 reseptörler aracılığıyla serotonin salınımının dolaylı yoldan etkilenmesi gibi görüşler ileri sürölmektedir. Depresyonda özellikle β -2 adrenerjik reseptörlerde bir uyarılma olduğu ve bunun sonucu sinaptik aralığa noradrenalin salınımının azaldığı düşünölmektedir (1). Beyinde noradrenerjik nöronların hücre gövdelerinin çoğu beyin sapındaki lokus seruleus adı verilen çekirdekte bulunur. Lokus seruleus davranış ile bilişsel, duygudurum, duygular ve hareketler gibi başka işlevleri de yerine getiren noradrenerjik yolların merkezidir. Lokus seruleustan köken alan noradrenerjik lifler mediyal ön beyin demetine katılarak bazal ganglionlar, limbik sistem, hipotalamusun rostral bölümü ve kortekse projeksiyonlar yapar (14). Noradrenalinin limbik ve kortikal uyarımı başlatan ve sürdüren etkisi yanında diğeri nöronal sistemleri düzenleyici etkisinde bu yaygın dağılımın rolü vardır. Amigdala ve hipokampusa olan noradrenerjik projeksiyonların, emosyonel bellek ve strese davranışsal duyarsızlaşma, lokus seruleusun uzun süreli aktivitesinin ise öğrenilmiş çaresizlik ile bağlantılı olduğu öne sürölmektedir (15). Orta beyin demeti anterior kortikal yapılara giden noradrenerjik ara yollar için kilit noktasıdır. Bu bölgenin uyarılması amaca yönelme ve ödöl arama davranışında artışa neden olur. Sürekli stres zamanla orta beyin demetinde nörotransmisyonu azaltır ve depresyonda ortaya çıkan enerji azalması, yaşamdan zevk alamama ve libido azalmasını açıklar (15). Depresyonda noradrenalinin rolü, metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksi-fenilglükölün (MHPG) idrarla atılımında depresyonlu hastalarda normal kontrollere göre anlamlı düzeyde düşüşler gözlenmesi ile ortaya konmuştur (16). Azalmış noradrenerjik aktivite depresyonun yanı sıra dikkat ve konsantrasyon azalması, işlevsel bellekte yetersizlik, bilgi işleme süreçlerinde yavaşlama, psikomotor yavaşlama ve yorgunlukla ilişkilidir.

2. Serotonerjik sistem: Serotonin merkezi sinir sisteminde nörotransmitter ve periferde ise değerişik hücreler üzerinde nöromodölator etkilere sahip bir transmitterdir. Beyin sapının dorsal ve median raphe çekirdeğinde yerleşik olan nöronlar beyindeki birincil serotonin

kaynaklarıdır (17). Raphe çekirdeğinden çıkan serotonerjik lifler talamus, hipotalamus, limbik sistem, striatum, serebral korteks ve serebelluma projeksiyonlar yaparlar (9).

Depresyonda serotoninin katkısı daha ayrıntılı incelemelere konu olmuş ve serotoninin depresyon oluşumu ile ilişkili majör monoamin olduğu görüşü zaman içinde ağırlık kazanmaya başlamıştır. Depresyonda genel olarak serotonin yapımı ve metabolizmasıyla ilgili olarak ortaya çıkan serotonerjik işlev yetersizliğinden ve özellikle de limbik alanda serotonin azalmasından söz edilmektedir (13).

Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) depresyonun tedavisinde etkili olması, depresyonun patofizyolojisinde yeri olan biyojenik amin nörotransmitterler arasında en önde geleninin serotonin olduğunu ve sinaptik aralıkta serotonin eksikliğinin depresyona zemin hazırladığını düşündürmektedir (18). Diğer antidepresanlardan tianeptin de serotonerjik sistem üzerinden etkili bir antidepresandır ancak serotonin geri alımını arttırarak merkezi sinir sistemindeki serotonerjik sinapslarda serotonin aktivitesini ve miktarını azaltıcı yönde etki yapmaktadır. Bu zıt etki düzeneğine sahip ilaçların aynı şekilde antidepresan etki yaratması ileri araştırmalara konu olmuştur. Bu durumu açıklayabilmek için artmış serotonerjik etkinliğe dayanan depresyon varsayımı ortaya atılmıştır (19). Bu görüşe göre depresif hastalıklar serotonin azalmasından çok serotonin nörotransmisyonundaki artış ile belirlenebilir. Birçok antidepresan ilacın bir dereceye kadar 5-hidroksi triptamin (5-HT) reseptör blokajı da yapabildiği ve reseptör bloke edici etkilerinin serotonin geri alım inhibisyonu yolu ile serotonerjik etkinliği arttırıcı etkilerde baskın olabileceği bildirilmiştir (20). Farklı etki mekanizması olan antidepresanların varlığına dayanarak depresyonun serotonerjik etkinlikte artma ya da azalma ile belirli farklı alt tiplerinin olabileceği bildirilmiştir (21).

Depresif hastalarda beyin-omurilik sıvısında (BOS) serotoninin majör metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) ve plazmada serotonin prekürsörü olan serbest triptofan miktarları depresif olmayanlara göre düşük bulunmuştur (22).

Presinaptik hücre zarındaki serotonerjik reseptörler, sinaptik aralığa salınan serotoninin bir bölümünün tekrar işlev görmek üzere presinaptik hücreye geri alımında rol alan otoreseptörlerdir. Presinaptik otoreseptörler, sentezlenen veya sinaptik aralıkta bulunan serotoninden etkilenerek serotonerjik nöron içi iletimi yavaşlatır ya da bu nörotransmitterin salınımını engeller (23). Postsinaptik hücre zarında bulunan serotonerjik reseptörlerden 5-HT_{1A} reseptörlerinin anksiyete ve depresyon oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir. Depresyonda bu reseptörün etkinliğinin azaldığı düşünülmektedir. Ancak 5-HT_{1A} agonisti olan buspironun doğrudan antidepresif etkisinin olmaması, 5-HT_{1A} transmisyonundaki artışın

gerekli ancak depresyonu iyileştirme konusunda tek başına yetersiz olduğunu göstermektedir (24).

3. Dopaminerjik sistem: Depresyonda dopamin etkinliği azalmaktadır. Özellikle psikomotor yavaşlama gibi belirtiler dopamin işlevindeki azalma ile ilişkili olduğu açıklanmaya çalışılmıştır (25). Mezo limbik dopamin yolları ventral tegmentum yerleşimlidir ve yaygın bir biçimde nukleus akumbens, amigdala, hipokampus, talamusun medial ve dorsal çekirdekleri ve singulat girusa yayılırlar. Bu yollar duygu dışavurumunu, öğrenmeyi ve zevk alma yetisini düzenler. Mezokortikal dopamin yolağı ventral tegmentumdan başlar ve orbitofrontal ve prefrontal kortikal bölgelere yayılarak motivasyonun, konsantrasyonun ve amaca yönelik ve karmaşık yüksek bilişsel işlevlerin başlatılmasının düzenlenmesine yardım eder. Mezokortikal ve mezo limbik dopamin etkinliğinin azalması, depresyonda belirgin olan bilişsel, motor ve zevk alma ile ilgili bozukluklara neden olur (26). 5-HT nöronları, dopamin nöronları üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı yollarla inhibitör ve/veya eksitatör rol oynayabilirler. Bu sayede 5-HT₂ antagonistleri dopamin nöronlarının farmakolojik uyarılmaya yanıt verebilirliğini azaltırken, bu nöronların temel aktivitelerini artırırlar (14). Depresyonlu hastaların BOS'larında dopaminin yıkım ürünü olan homovalinik asit (HVA) düzeyinin düşük olduğu, bunun da depresyondaki azalmış dopaminerjik etkinlik ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Depresyonda mezo limbik dopaminerjik yolun işlevinde bir bozukluk olduğu ve Dopamin-1 reseptörlerinin hipoaktif olduğu kabul edilmektedir (12).

b. Nöroendokrin sistem: Depresyonda yeri olan en önemli nöroendokrin eksenler adrenal, tiroid ve büyüme hormonu (growth hormon, GH) eksenleridir. Bunların yanı sıra duygudurum bozukluğu olan hastalarda gösterilmiş olan diğer nöroendokrin bozukluklar; melatoninin noktürnal salınımının azalması, triptofan uygulanması ile prolaktin salınımının azalması, folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormonun (LH) bazal düzeylerinin azalması ve erkeklerde testosteron düzeylerinin azalmasıdır (27).

Depresyonda kortizol hipersekresyonu vardır. Yapılan birçok çalışmada depresyondaki hastaların yaklaşık yarısının kortizolün sentetik analogu olan deksametazonun tek dozuna normal kortizol supresyonu yanıtı (deksametazon supresyon testi, DST) vermediği gösterilmiştir. Diğer yandan, uygulanan tedaviye alınan klinik yanıtla birlikte DST'leri normale dönmeyen depresif hastaların yinelenme olasılıklarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Majör depresif bozukluğu olan hastaların yaklaşık üçte birinin tirotropin releasing hormona (TRH), tiroid stimulan hormon (TSH) salıverme yanıtı vermediği gösterilmiştir. Depresyondaki hastalarda uyku GH salıverilmesini uyarmamaktadır. Yine bu

hastalarda klonidin uygulamasının ardından GH salınımında beklenen artmanın olmadığı gösterilmiştir (28).

Psikososyal etkenler: Majör depresyon etyolojisinde psikososyal etkenler de rol oynamaktadır. Ana baba, eş ya da çocuk kaybı gibi stresli yaşam olayları majör depresyon etyolojisinde önemlidir. Freud'un klasik psikanalitik kuramına göre yaşamın ilk yıllarında kişilerarası ilişkilerden kaynaklanan hayal kırıklıkları depresyona yatkınlık yaratır, erişkin yaşamda ise gerçek kayıplar ya da kayıp tehditleri depresyonu tetikler (18). Beck'in bilişsel kuramına göre ise çocukluk çağında yaşanan deneyimler öğrenme yoluyla kişide şema olarak adlandırılan bazı temel düşünce, varsayım ve inanç sistemlerinin oluşmasına neden olur. Bu şemalar yaşamın daha ileri dönemlerinde bireylerin kendileri ve yaşadıkları dünyaya ilişkin algılarını ve davranışlarını biçimlendirmede ve değerlendirmede kullanılır. Amaca yönelik olmayan hatta işlevselliği olumsuz etkileyen bazı şemalar depresyon etyolojisinde önemli rol oynamaktadır (29).

Beyinde Depresyonla İlişkili Yapısal Değişiklikler

Depresif hastalar bazı beyin bölgelerinde farklı patolojik değişiklikler gösterirler. Bu değişiklikler, depresyonda duygusal ve bilişsel bozukluklara neden olan limbik (hipokampus, bazal ganglionlar ve amigdala) ve kortikal bölgelerde gözlenir (30). Majör depresyon hipokampus ve prefrontal kortekste hacim azalması ile ilişkilendirilmiştir (31). Postmortem çalışmalar depresyonlu hastalarda orbitofrontal kortekste nöron boyutlarında azalma, prefrontal ve orbitofrontal kortekste glia sayısı ve boyutunda azalma ve kortikal kalınlık ve bazal ganglia hacminde azalma göstermektedir (32). Görüntüleme çalışmaları serebral kan akımı ve limbik ve kortikal yapılarda glukoz metabolizmasında bozukluklara işaret etmektedir (33). İşlevsel görüntüleme çalışmaları depresyonlu hastalarda prefrontal kortikal, ventral striatal ve hipokampal hacimde azalmayı göstermektedir. Klinik çalışmalar ışığında hücresel kayıp ve hacim azalması depresif bozukluklarla ilişkilidir (34,35). Nöroplastisitenin en fazla gözlemlendiği beyin bölgelerinden biri hipokampustur (36). Her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampal hacimde ve nöroeneziste artma görülürken, sürekli stres durumları hipokampal hacimde ve hipokampal nöronların nöroenezisinde azalmaya neden olur (37). Depresyonu tekrarlayan ve dirençli hastalarda, tek uçlu depresyonda ve uzun süre depresyon geçiren hastalarda yapılmış bazı çalışmalarda hipokampus hacminde azalma gözlenirken, genç ve daha az depresyon atağı geçirmiş ve hastalık süresi kısa olanlarda hipokampus hacminde bir değişiklik olmaması depresyonun doğrudan monoaminler gibi nörokimyasalların sinaptik

etkinliklerindeki değişmeler kadar, hipokampus gibi bazı önemli merkezi bölgelerde yapısal değişiklikler ve dejenerasyonlarla da ilişkili olabileceği gerçeğine işaret etmektedir (38). Bu gözlemlerden hareketle 1990'ların ikinci yarısından itibaren depresyonun etki düzeneği nöroplastisitede değişiklik ile açıklanmaya çalışılmış ve depresyonda nöroplastisite varsayımı ileri sürülmüştür (39).

NÖROPLASTİSİTE

Nöronların çoğu, prenatal yaşamın ikinci trimester sonuna kadar oluşurlar. Nöronal migrasyon (göç), döllenmeden sonraki haftalar içinde başlar ve doğuma kadar büyük ölçüde tamamlanmış olur. Bu nedenle, insan beyninin gelişimi doğumdan önce, erişkinlik dönemine oranla daha dinamiktir ve beyin hacmi, 5 yaşında erişkin boyutunun %95'ine ulaşır. Öte yandan, beyin yapılarını etkileyen çeşitli süreçler yaşam boyunca devam eder. Akson liflerinin miyelinizasyonu ve nöronların ağaç şeklinde yapılar oluşturacak şekilde dallanması (arborization) en azından ergenlik boyunca devam eder. Sinaptogenez olasılıkla tüm yaşam boyunca sürer. Hem nöronlar hem de sinapsları oldukça "plastik", değişebilen ve kolay şekillenebilen yapılardır (9). Yaş ilerledikçe sinaps sayılarında gözlenen azalma belli bir düzeyde iyice yavaşlayarak yaşam boyu devam eder. Sinaps sayılarında azalma yaşanırken nöronların kendilerini yenileme veya onarma yeteneği ile yeni nöronların oluşması devam eder (17).

Merkezi sinir sistemi gerek endojen gerekse çevreden gelen eksojen uyarılara uyum sağlama özelliğine sahiptir. Bu uyum ile birçok önemli merkezi işlevleri yürütebilmesi veya yetersiz uyum sonucu bazı hastalıkların ortaya çıkması söz konusudur. Nöroplastisite, çeşitli iç ve dış uyarılara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Merkezi sinir sisteminde nöroplastik yanıtlarla ilişkili değişiklikler şunlardır: dendritlerde dallanmanın azalması ya da artması, dendritlerde kırılma, dendrit boylarında uzama, yeni sinaps oluşumu ya da mevcut sinapsların ortadan kalkması, var olan sinapsların etkinliğinin değişmesi, yeni nöron oluşumu (nörogenezis), nöron ölümü (apoptozis), temel beyin metabolitlerinde değişiklikler, mevcut nöronların hayatta kalma sürelerinde uzama ya da kısalma, mevcut nöronların stres altında bozulmaya karşı dirençlerinin artması, mevcut nöronların uyarıya karşı postsinaptik potansiyellerdeki değişiklikler ve nörotrofik faktörlerin etkilerinde artma ya da azalma. Gelen uyarının şiddeti ve süresi ile merkezi sinir sisteminde birincil olarak yanıt verecek bölgelerin özelliklerine bağlı olarak bu değişikliklerin biri, birkaçı ya da hepsi ortaya

çıkabilir. Nöronların hayatta kalmalarında, yaşamlarını sürdürebilmelerinde ve işlevlerini yerine getirebilmelerinde nörotrofik faktörler oldukça önemli role sahiptir (36).

NÖROTROFİK FAKTÖRLER

Nörotrofinler nöronal ve nöronal olmayan hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması, yaşaması ve ölümünü etkileyen bir grup polipeptid büyüme faktörü ailesidir. Çok sayıdaki polipeptid, sinir sisteminin yaşamını, büyümesini ve farklılaşmasını etkiler (40). Nörotrofinlerin etkinlikleri bulunabilirlik düzeylerine, transmembran reseptörlere bağlanabilme afinitelerine ve reseptör aktivasyonundan sonraki sinyal yollarının uyarılmasına bağlıdır. Nörotrofinlerin biyolojik rolü sinir sisteminin gelişimi sırasında belirlenmiştir; yetişkin sinir sisteminde sinaptik bağlantıları, sinaps yapısını, nörotransmitter salınımını, uzun dönem potensiyalizasyonu, mekanik duyuyu, ağrıyı ve sinaptik plastisiteyi düzenlemek gibi görevleri olduğu anlaşılmıştır. Sinir sisteminde bulunan bazı nörotrofik faktörler şunlardır: Nerve Growth Factor (sinir büyüme faktörü, NGF), Brain Derived Neurotrophic Factor (beyin kaynaklı nörotrofik faktör, BDNF), Neurotrophin-3,4,5 (3,4 ve 5 numaralı nörotrofinler, NT-3,4,5), Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor (glial hücre dizisi kaynaklı nörotrofik faktör, GDNF), Ciliary Neurotrophic Factor (siliyar nörotrofik faktör, CNTF), Insulin Like Growth Factor I and II (insülin benzeri büyüme faktörü, ILGF I ve II), Fibroblast Growth Factor (fibroblast büyüme faktörü, FGF) ve Epidermal Growth Factor (epidermal büyüme faktörü, EGF) (9). Bu nörotrofik faktörlerden NGF, BDNF, NT3 ve NT4'ü kapsayan nörotrofin ailesi sinir sisteminde etkilerini en çok gösteren ve işlevleri en çok bilinenlerdir (40). Nörotrofinler başlangıçta prekürsörler ya da pronörotrofinler olarak sentezlenir ve olgun (matür) ve aktif proteinleri oluşturmak üzere bölünürler. Matür proteinler, 12-14 kiloDalton (kDA) büyüklüğünde istikrarlı şekilde dimerlerden oluşur ve normal gelişimde çok düşük düzeylerde etkilerini gösterirler. Pronörotrofinler, karboksi terminalli matür proteinler oluşturmak üzere, çok özel dibazik aminoasit kesim noktasını kullanarak hücre içinde furin ya da prokonvörtazlar tarafından bölünürler (15).

Matür proteinler nörotrofin etkinliklerini, nöronal sağ kalımı, farklılaşmayı, sinaptik plastisiteyi düzenlemek üzere seçici olarak Tropomiyosine Related Kinase (tropomiyozin ilişkili kinaz, Trk) reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirirler (40). Tüm matür nörotrofinler Trk ve nörotrofin etkileşimlerini düzenlemek üzere p 75 nörotrofin reseptörü (p^{75NTR}) ile etkileşirler. NGF ilk tanımlanan nörotrofindir ve nörotrofin ailesindeki dağılımı kısıtlıdır. Periferik sinir sistemine, derin duyu ve sıcaklık hissinde rol oynayan sempatik ve duyuusal nöronlar üzerinde etkilidir. Merkezi sinir sisteminde ise NGF bazal ön beyinde kolinerjik

nöronların yaşaması ve işlevinde etkilidir. Bu nöronlar bellek süreçleri üzerinde önemli etkileri olduğuna inanılan hipokampusa uzanırlar. Diğer nörotrofinler yoğun olarak merkezi sinir sisteminde etkilerini gösterirler, BDNF ve NT3 özellikle kortikal ve hipokampal yapılarda etkilerini gösterir ve pek çok nöronal topluluğun yaşamı ve işlevselliği ile ilişkilidirler (41).

Nörotrofin Reseptörleri

Nörotrofinler iki reseptör üzerinden etkilerini gösterir; Tümör Nekroz Faktör (TNF) reseptör ailesinin üyesi olan Trk reseptörü tirozin kinaz ve p^{75NTR} . Trk reseptörleri, hücre ligand bağlayıcı protein, tek transmembran alan ve yüksek derecede korunmuş hücre içi tirozin kinaz alanını içerir. p^{75NTR} ise, hücre dışı ligand bağlayıcı bölge, tekli transmembran alan ve ölüm alanı denilen hücre içi protein asosiyasyon bölgesini içerir. Bütün nörotrofinler p^{75NTR} 'ye bağlanır. Üç adet p^{75NTR} geni vardır: TrkA, TrkB ve TrkC. NGF özgün olarak TrkA reseptörlerine bağlanırken, BDNF ve NT4, TrkB reseptörlerine, NT3 ise TrkC reseptörlerine bağlanır. p^{75NTR} nörotrofine bağlanmanın yanında Trk'nın ilgili ligandına bağlanma afinitesini düzenler. Tüm Trk reseptörleri hücre içi bölümlerinde katalitik tirozin kinaz bölümleri ve membrana ilişik bölümleri de dahil olmak üzere benzerlik gösterirler. Trk ve p^{75NTR} arasında ligand bağlama ya da sitoplazmik bölgeleri açısından dizilim benzerliği yoktur (42).

Nörotrofinler Trk ailesine dimerler halinde bağlanarak reseptör dimerizasyonuna ve sonuçta katalitik protein kinaz bölümlerinin etkinleşmesine yol açarlar. Dimerize Trk reseptörleri anahtar rolü oynayan pek çok tirozin kalıntıları otofosforile eder ve hücre içi sinyal yollarını başlatırlar. Bu, reseptör üstündeki özgül adaptör proteinleri için tanınma alanı olarak görev yapan "src-homology2" (SH2) gibi fosfotirozin bağlanma alanları içeren fosforile tirozinler tarafından başlanır. Özellikle Shc adaptör proteini, Trk reseptör proteinine nörotrofinlerin çoğunun biyolojik etkilerini düzenleyen iki farklı sinyal yolağından bağlanır. Birinci sağ kalım yolu fosfotidilinositol-3-kinaz (PI3kinaz) etkinliğini arttıran Shc bağlantılı Trk reseptör aktivasyonunu içerir ki bu da daha sonra başka bir protein kinaz olan protein kinaz B'nin etkinleşmesine neden olur. Protein kinaz B'nin hücrenin apoptotik yolları üzerinde etkisi vardır. Aynı şekilde Trk reseptör aktivasyonu ile shc fosforilasyonu Ras ve mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) etkinliklerinde artışa neden olur (40). Bu olaylar sonuçta siklik adenosin monofosfat response element binding protein (CREB) transkripsiyon faktörü etkinliği gibi transkripsiyonel olayları etkiler.

Transkripsiyon faktörü CREB farklı hedef genlerin düzenleyici bölgelerinde siklik adenosin monofosfat (cAMP) response element'e bağlanma ile cAMP'nin gen

ekspresyonundaki etkilerini düzenler. Transkripsiyonal düzeyde gen ekspresyonunun düzenlenmesi antidepresanın indüklediği uzun süreli nöronal adaptasyonlara aracılık edebilir (43). Farklı uyaranlar (nörotrofinler, nöronal etkinlik) uyarının şiddeti ve tipine bağlı olarak farklı sinyal transdüksiyon yollarını (cAMP-PKA yolağı, Ras-MAPK yolağı ve Ca^{+2} /kalmmodulin-bağımlı protein kinaz yolağı) tetikleyerek CREB’i aktive eder. Tüm bu yollar CREB’i ser¹³³’te fosforillenmesi ile aktive ederler (44). Farklı sınıf antidepresanlar (serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri) ile CREB ekspresyonundaki artış, bu transkripsiyon faktörünün antidepresanın indüklediği nöral plastisitede nasıl yaygın bir reseptör sonrası hedef olduğunu açıklayabilir. İn vitro çalışmalar, CREB’in noradrenalin ve serotonin reseptörlerinin uyarılması ile cAMP-PKA yolağı tarafından doğrudan aktive edilebileceğini göstermektedir. CREB etkinliği ayrıca, α_1 adrenerjik reseptör ve 5-HT2 reseptörlerinin uyarılması ile aktive olan Ca^{+2} bağımlı protein kinazlar ve PKC ile doğrudan indüklenebilir (33). CREB, Ras-MAPK sinyal yolağının uyarılmasıyla da doğrudan fosforillenebilir (45). Birincil nöronal kültürlerdeki son çalışmalar göstermiştir ki, noradrenalin α_2 ve α -adrenerjik reseptörleri aracılığıyla, serotonin 5-HT_{1A} ve/veya 5-HT₇ reseptörleri aracılığıyla Ras-MAPK kaskadını aktive eder. Bu, antidepresanların nasıl noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe ederek CREB üzerindeki etkilere aracılık ettiğini açıklayabilir (33). CREB’in hücre döngüsünün nöron büyümesi ve sinaptik plastisite üzerine pek çok etkisi vardır. CREB nöronal sağ kalım gibi nöronal plastisiteyi etkileyen bir miktar ekstraselüler uyaran için sinyalin (signaling) merkezi tamamlayıcısı olarak hizmet görür. Antidepresan tedavi hipokampusta CREB messenger ribo nükleik asit (mRNA) ekspresyonunu ve protein düzeylerini artırır. CREB’in işlevi ve ekspresyonu, noradrenalin ve serotonin seçici geri alım inhibitörleri gibi kronik antidepresan tedavi ile düzenlenir. Antidepresan dışı psikotropik ilaçlar CREB mRNA ekspresyonunu etkilemez (24). SSGİ ve noradrenalin geri alım inhibitörleri terapötik etkinliğe karşılık gelen bir süre zarfında (10-20 gün) CREB, cAMP bağımlı transkripsiyon faktörü ve BDNF’yi regüle eder. CREB transkripsiyon faktörü, nöronlarda BDNF gen ekspresyonu indüksiyonuna neden olur; cAMP yolu üzerindeki bu etki nörotrofin etkiler ve monoamin antidepresanlar arasında bağlantıyı sağlar. Bu antidepresan tedavinin etkinliğinin uzun süresine paralel bir şekilde TrkB reseptörünün ekspresyonunda artmaya neden olur. Antidepresanlar cAMP’yi arttırarak, CREB’i aktive ederek ve BDNF ve TrkB düzeylerini arttırıp nörotrofin sinyalini arttırarak etki edebilir. cAMP-CREB sinyal kaskadında işlev bozukluğunun altında stresin indüklediği BDNF down-regülasyonu yatabilir. Kanıtlar, ayrıca bu sinyal transdüksiyon yolağının depresyonda bozulduğunu göstermektedir (24). Ek olarak fosfolipaz C- γ (PLC- γ) aktive Trk

reseptörlerine bağlanır ve hücre içi sinyal yolağı, inositol fosfat salınımına ve bunu izleyen protein kinaz C (PKC) aktivasyonuna yol açar.

p^{75NTR} ve Trk reseptörleri doğrudan birbirine bağlanmasa bile bu iki reseptör arasında kompleksler oluştuğuna dair kanıtlar vardır. Olasılıkla bu etkileşimin sonucunda p^{75NTR} reseptörlerinden Trk reseptörlerine artmış ligand seçiciliği aktarılır. Seçiciliği genelleştirmenin bir yolu Trk reseptör ligandlarının farklılığını sağlamaktır. Örneğin BDNF, NT3 ve NT4'ten her biri Trk reseptörüne bağlanır, ancak p^{75NTR} 'nin varlığında sadece BDNF işlevsel bir yanıt sağlar. Böylece p^{75NTR} ve Trk reseptörleri değişik nörotrofinler arasında ayırım yapabilmek için etkileşirler (46).

Nörotrofik Faktörler ve Gelişim

Nörotrofinler gelişimin erken dönemlerinde etkilerini gösterirler ve değişik gelişim dönemlerinde bazı hücre topluluklarının yaşaması için gereklidirler. Nörotrofin hipotezi sinir sisteminin gelişiminde nörotrofik faktörlerin rolünü özetler ve sinir sistemi gelişimi sırasında aynı hedef nörona doğru yaklaşan nöronların sınırlı miktardaki hedef kaynaklı nörotrofinler için yarıştıklarını öne sürer. Bu durum seçici hücre sağ kalımına neden olur. Bu yolla sinir sistemi en uygun bağlantıları oluşturarak kendini şekillendirir. Hedef hücreler tarafından üretilen sınırlı miktardaki nörotrofin molekülleri için nöronlar arası yarışma, seçilen hücrelerin yaşamasına yarar. Bu hipotezden iki açılım ortaya çıkar; birincisi, hücre sağ kalımının etkinliği gelişim sırasında üretilen trofik faktörlere bağlıdır. İkincisi, belli hücre topluluklarında özgün reseptör ekspresyonu hücre sel yanıtı kontrol eder (47).

Doğal hücre ölümü döneminde pek çok periferik nöronal alt topluluğun belli bir nörotrofine bağlılık göstermesi nedeni ile bir düzeyde nörotrofinler nörotrofin hipotezine uygun davranış gösterir. Merkezi sinir sisteminde çoklu nörotrofin reseptörlerinin ve ilişkili ligandların etkilerini göstermeleri yetişkinlik döneminde de devam eden bazı bağlantıların kurulmasına neden olur. Bir nöron, kendi üzerine etkide bulunacak nörotrofinler (otokrin nörotransmisyon) salgılayabildiği gibi nörotrofinlerin anterograd olarak aksonlardan taşınıp komşu nöronları da etkilediği bilinmektedir. Diğer yandan glial hücreler de parakrin türde etkide bulunacak tarzda nörotrofinler salgırlar. Perifer nöronlarında ise bazen çok uzun olabilen aksonlar yolu ile retrograd nörotrofin sinyali ile bilgi iletilir (47).

Trk reseptörleri nöronal sağ kalımı ve p^{75NTR} apoptozunu düzenler. Nörotrofinler gelişimsel hücre ölümünde hücreleri etkili bir şekilde budamak için ölüm reseptörlerini kullanırlar. Hedefteki trofik destek için yarışmanın yanında nöronlar uygun hedef ile ilişki de kurmalıdırlar. Yanlış hedefleme durumunda uygun nörotrofik faktörler ile etkileşilmediği

durumda nöronlar apoptoza gider. Bu durumda sadece nörotrofin Trk reseptörünü aktive edememenin yanında, p^{75NTR} reseptörüne de bağlanarak aktif öldürme süresi ile hücrenin eliminasyonuna neden olurlar. Örneğin TrkB olmadığı zaman BDNF, p^{75NTR} reseptörüne bağlanarak sempatik hücre ölümüne neden olur. Bu nedenle Trk reseptörleri ve p^{75NTR} aynı hücrede zıt sonuçlara neden olabilir. Gelişim sırasında p^{75NTR} bağlı hücre ölümü doğru hedef inervasyonunun sağlanmasında önemli olabilir (48).

Yetişkin farklılaşmış beyninde sinaptik plastisitenin modülasyonu hipokampusta gösterilmiştir. Long term potentiation (uzun süreli potansiyasyon, LTP) afferent hatların yüksek frekanslı uyarımı ile oluşturulan eksitator sinaptik plastisitenin tetiklenmesidir. BDNF hipokampal hücre örneklerinde LTP'nin indüklenmesini güçlendirirken, TrkB-immünglobulin G füzyon proteinleri gibi bloke edici ajanlar LTP indüksiyonunu bozmaktadırlar. Ek olarak LTP'nin oluşması için ortamda az da olsa belli miktarda BDNF olması gerektiğini destekleyecek şekilde, BDNF içermeyen ya da çok az BDNF içeren hipokampal doku örneklerinde de LTP'de benzer şekilde azalma gösterilmiştir. Mutant fareden elde edilen bu preparatlara fazladan BDNF ya da BDNF'nin adenoviral ekspresyonunun eklenmesi LTP'yi düzeltmiştir. Nörotrofinlerin sinaptik transmisyonun diğer şekillerini de etkilediği gösterilmiştir. Hem kas-sinir kavşaklarında hem de hipokampal preparatlarda dışarıdan verilen BDNF ve NT3'ün uyarılmış yanıtta (evoked response) artmaya neden olduğu gösterilmiştir. Böylece nörotrofinler sinaptik güçlenmeyi, nörotransmisyonu düzenler ve aynı zamanda hücre sağ kalımı, aksonal ve dendritik büyümeyi arttırmaları (49). BDNF eksikliği hipokampal doku çalışmalarında saptanan LTP bozuklukları ile uyumlu bellek bozukluklarına da sebep olur. Bir çalışmada kısmen BDNF üreten farelerde, Morris su labirentinde uzaysal bellek bozuklukları saptanmıştır (50).

Nörotrofik Faktörler ve Davranış

BDNF düzeyleri azaltılmış farelerde yapılan çalışmalar nörotrofinlerin yetişkin beyninde işlev ve davranış üzerinde etkileri olduğunu göstermiştir (51). Daha önceki dönemlerde yapılan homozigot nörotrofin üretemeyen fare çalışmalarının hepsi embriyonik ve postnatal ölümlere bağlı olarak kısıtlı olması nedeni ile bu sözü edilen son çalışmalar önemlidir (52). Ancak heterozigot olup kısmen BDNF üreten ve BDNF düzeyleri yaklaşık normalin yarısı olan fareler impuls kontrol bozukluklarını düşündüren bazı davranışlar sergilerler. BDNF düzeyleri normal olmayan farelerde artmış saldırganlık, hiperaktivite ve hiperfaji olduğu saptanmıştır. BDNF veya NT4'ün serebroventriküler sıvıya infüzyonu yeme davranışında çarpıcı değişikliğe yol açar. Daha az BDNF üreten farelerde ön beyin, korteks,

hipokampus ve hipotalamusta serotonerjik nöronal fonksiyon anormaldir. İlginç olarak bir SSGİ olan fluoksetin verilmesi agresif davranış, hiperfaji ve artmış lokomotor etkinliği düzeltir. Yeni doğmuş farelerin beyinlerinde BDNF'nin bölgeye özgü olarak elimine edilmesi hiperfaji, hiperaktivite ve karanlık/aydınlık arama testi ile ölçülebilen anksiyete artışına sebep olmuştur. Bu çalışma, yeme davranışı şekli ve diğer davranışsal anomalilerin BDNF'nin periferik etkileri dışında merkezi sinir sistemindeki etkisi ile düzenlendiğini gösterir (53).

Nörotrofik Faktörler ve Klinik Bağlantılar

Nörotrofik faktörler gelişim ve yetişkinlik dönemlerinde nöronal hasara yanıtta bir çok nöronal işlevi düzenler. Nörotrofinlerin geniş bir nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik bozukluk grubunun patofizyolojisinde etkileri olduğu ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde yeri olabileceği düşünülmektedir. Nörotrofik faktörlerin sinaptik bağlantılar, sinaptik plastisite ve nörotransmisyon üzerindeki diğer etkileri, psikiyatrik bozukluklar ile ilişkisine temel oluşturmuştur. Bu durumlarda genetik yatkınlıkta akut ya da kronik çevre değişiklikleri nöronal işlevlerde değişikliklere yol açabilmektedir (15).

Nörotrofinlerin rolü ile ilgili en güçlü kanıtlar özellikle stresle ilişkili depresyonun patofizyolojisinden gelmiştir. Depresyonda beynin belli bölgelerinde, özellikle hipokampusta sinaptik plastisitede regülasyon ve hücre sel sağ kalım bozukluğu olduğuna inanılır. Nörotrofinlerin depresyonda rol oynadığına ilişkin pek çok kanıt vardır. Hayvan modellerinde kısıtlama stresi hipokampusta BDNF etkinliğinde azalmaya neden olur (51). Kronik fiziksel ya da psikososyal stres özellikle kemirgenlerin ve primatların hipokampuslarının CA3 bölgesi nöronlarında atrofi ve ölüme neden olur (54). Akut strese maruz kalmak hipokampus dentat girusundaki hücrelerin proliferasyonunu azaltır (55). Özellikle manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında travma sonrası stres bozukluğu ya da depresif bozukluğu olan hastalarda hipokampal hacimde bir azalma saptanmıştır (56). Depresyonlu hastalarda serebral kortekste, subgenual prefrontal korteks hacminde ve nöron ve glia sayısında azalma şeklinde değişiklikler bildirilmiştir (57,58). Bu hücrelerin ölümü ya da atrofisi ile BDNF'nin azalması arasında ilişki olup olmadığı kesin değildir ve tüm depresyon türleri stresle ilişkili değildir. Ancak eğer yapısal remodeling (yeniden biçimlendirme) ve sinaptik plastisitenin depresyonun patofizyolojisinde payı var ise BDNF sinyalindeki problemler bu değişiklikleri düzenlemede önemli bir adaydır (59).

Nörotrofinlerden BDNF ve NT3'ün erişkin beyinde 5-HT içeren nöronların işlevini ve büyümesini arttırdığı gösterilmiştir. BDNF ve NT3'ün rat orta beynine kronik infüzyonu, neokorteks, bazal ganglia ve hipokampus gibi birçok beyin alanında 5-HT turnover'ını ve

noradrenalin düzeylerini arttırmıştır (60). Erişkin rat neokorteksine BDNF infüzyonu 5-HT sinir terminallerinin güçlü bir şekilde filizlenmesine neden olmuştur (61). BDNF ve NT3'ün serotonerjik nöron işlevi, büyümesi ve rejenerasyonunda dramatik etkileri nörotrofinler ve depresyon arasında potansiyel bir bağlantıya işaret etmektedir. Bu bağlantı, kısmen majör depresyonu olanlarda beyin dokusu ve ventriküler sıvılarda beyin 5-HT turnover'ının azalmasına dayandırılmıştır (62).

Nörotrofinler ve depresyon arasındaki potansiyel bağlantıyı değerlendirmek için yapılmış bir çalışmada, orta beyne 5-HT turnover'ını etkileyebilecek BDNF infüzyonlarının davranışsal etkileri araştırılmıştır. Kronik BDNF ya da onun tuz taşıyıcısı infüzyonları dorsal raphe çekirdeği yakınına ve önbeyni innerve eden 5-HT hücre gövdeleri kümesine yapılmıştır. Bir hafta sonra test edildiğinde, öncesinde beklenmedik şoka maruz bırakılan taşıyıcı infüze edilen ratlar tipik “öğrenilmiş çaresizlik” profili göstermiştir. Şoka maruz kaldıklarında daha az ve oldukça gecikmiş kaçma davranışları göstermişlerdir. Ardından orta beyne BDNF infüzyonu bu defisitleri düzeltmiştir. BDNF infüzyonu yapılan hayvanlar ise normalde antidepresan ilaçlarla ilişkilendirilen davranışlar göstermiştir. BDNF infüzyonu yapılan ve şoka maruz bırakılan hayvanlar, şoka maruz bırakılmayan BDNF ya da taşıyıcı infüze edilen hayvanlarla benzer kaçma latansları göstermiştir. Bu bulgular BDNF'nin antidepresan benzeri özelliğini göstermektedir (63).

Antidepresan tedaviler hipokampusta nörogenezis, sinaptogenezis ve nöronal matürasyon gibi bazı nöronal plastisite şekillerini geliştirirler. Bazı nörotrofik faktörler antidepresan etki ile ilişkilendirilmiştir. Stres hipokampusta en azından kısmen kromatin yapısının devamlı değişikliği sayesinde BDNF sentezini baskılar. Aslında tüm antidepresan tedaviler BDNF sentezini ve hipokampus ve prefrontal kortekste sinyalini arttırırlar. Bu sinyal rodentlerde antidepresan ilaçların davranışsal etkileri için gereklidir ve hipokampusta artmış BDNF düzeyleri antidepresanların davranışsal etkilerini taklit eder. Bununla birlikte mezolimbik dopamin yolağına BDNF enjeksiyonu ters olarak depresyon benzeri bir yanıt üretir. Bu veriden ortaya çıkan bir varsayım duygudurum bozukluklarının, kritik nöronal ağlarda bozulmuş işlevi yansıttığını ve aktivite bağımlı nöronal plastisite aracılığıyla kademeli bir ağ yapılanmasının antidepresan etkiye neden olduğunu önerir. Nörotrofik faktörler tek başına duygudurumu kontrol etmezler, fakat nöronal ağların aktivite bağımlı düzenlenmesinde gerekli araçlar olarak rol oynarlar (31).

Son zamanlarda nörotrofik faktörlerin özellikle BDNF ve onun tirozin kinaz reseptörü TrkB'nin duygudurum bozukluklarının düzenlenmesi ve antidepresan etkilerdeki gerekliliği yoğun bir araştırma altındadır. Bu çalışmalar, azalmış beyin BDNF düzeylerinin depresyona

predispozisyon oluşturduğu ve beyin BDNF düzeylerindeki artışın antidepresan etki ortaya çıkardığı şeklindeki depresyonun nörotrofik hipotezinin formülasyonuna yol açmıştır (51). Bununla birlikte, BDNF'nin nöronal ağlardaki rolünü vurgulayan modifiye bir nörotrofik varsayım ileri sürülmektedir (31). Duygudurum beyindeki BDNF etkinlik düzeyleri ile doğrudan bağlantılıdır. BDNF sinyali antidepresan yanıtta açıkça yer almasına rağmen BDNF düzeylerinin azalması depresyon benzeri semptomlar ortaya çıkarmaz (51). BDNF sinyalinin dominant-negatif TrkB reseptörünün aşırı ekspresyonu yoluyla inhibisyonu zorlu yüzme testinde depresyon benzeri etkilere neden olmaz fakat bu fareler anksiyete tipi bir davranışsal fenotip gösterirler. Aksine, TrkB aşırı ekspresyonu ile ortaya çıkan artmış TrkB sinyali anksiyete ve depresyon benzeri davranışı azaltır (64).

Hipokampus ve raphe çekirdeği bölgelerine BDNF infüzyonu antidepresanların davranışsal etkilerini taklit eder ve ventral tegmental alana BDNF infüzyonu depresyon benzeri fenotip ortaya çıkartır (65). Bu yanıt ventral tegmental alandan nukleus akumbense kadar yayılan mezolimbik dopamin yolaklarının etkinliğini içeriyor gibi görünmektedir. Dominant-negatif TrkB izoformunun virus aracılı ekspresyonuyla nukleus akumbenste BDNF sinyal inhibisyonu zorlu yüzme testinde hareketsizliğe eğilimi artırır (depresyon benzeri yanıt). Ayrıca, sosyal yenilgi stresinin yarattığı depresyon benzeri davranışsal etkiler mezolimbik dopamin yolağında intakt BDNF sinyaline bağlıdır, bu davranışsal etkiler ventral tegmental alanda BDNF'nin lokal eliminasyonu ya da kronik antidepresan tedavi ile engellenmektedir (66). Bu önemli çalışmalar göstermektedir ki, depresyon yapıcı ve antidepresan etkiler beyinde BDNF ekspresyon düzeylerine basit bir ilişki yoluyla bağlı değildir. Çalışmalar, BDNF'nin nöronal ağların yapısında aktivite bağımlı modifikasyonlar için gerekli kritik bir araç olduğu ve aktivite bağımlı plastisitenin depresyon benzeri mi yoksa antidepresan davranışsal yanıt mı yaratacağını belirleyen ağların işlevi olduğu açıklamasıyla uyumludur. Hipokampal-prefrontal ağ ve mezolimbik yolaklarda plastisitenin işlevsel sonuçları karşıt etkiler yaratır, bu nedenle artmış BDNF düzeyleri ve TrkB sinyalinin inhibisyonu bu iki ağda farklı etkiler ortaya çıkartır (31).

Depresyon ve Streste Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

İnsanlarda beyin BDNF düzeyleri deprese hastaların postmortem örneklemelerinde azalmış olarak bulunmuştur ve antidepresan tedavi beyin BDNF düzeylerini normal aralığa getirir (67). BDNF kanda en çok trombositlerde bulunur. Bazı çalışmalarda deprese hastalarda kan BDNF düzeyleri düşük bulunmuştur ve antidepresan tedavi bu değişikliği düzeltmiştir (68). Ayrıca pro-BDNF'yi üreten BDNF kodlama bölgesinde 66. pozisyonda valin yerine

metiyoninin geçtiği bir polimorfizm bazı deprese topluluklarda duygudurum bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. BDNF geni kromozom 11p14.1'de lokalizedir ve 196/758 nükleotid pozisyonunda, pro-BDNF molekülünde 66. kodonda valin ve metiyonin amino asit değişimiyle sonuçlanan “single nucleotide polymorphism” (tek nükleotid polimorfizmi) taşımaktadır (69). İlginç olarak bu polimorfizm, antidepresan ilaçlarla başarıyla tedavi edilen anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve yeme bozukluğu gibi diğer bozukluklarla da ilişkilendirilmiştir.

Kronik stres deney hayvanlarında duygudurum bozuklukları için bir model olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Strese maruz bırakılmış hayvanlar ve deprese hastalar azalmış hipokampus hacmi gösterirler ve bu etkinin en azından bir kısmı antidepresan ilaçlar ile önlenir. Bu hacim azalmasında doğrudan rol alan nörotrofik faktörler henüz açıkça belli değildir (39). Stres hipokampusta BDNF etkinliğini azaltır. Bu etki akut ve kronik stresten sonra dentat girus, CA3 ve CA1 piramidal hücre tabakalarında görülür. BDNF down-regülasyonu CA3 nöronlarının atrofisi ve hipokampustaki granüler hücrelerin nörogenezinin azalmasına katkıda bulunuyor olabilir (70).

Kronik stres veya kortikosteron verilmesi sırasında beynin hipokampal formasyonunun özellikle dentat girus, CA1 ve CA3 bölgelerinde glukokortikoid salınması artarken BDNF gibi önemli nörotrofik faktörlerin konsantrasyonlarında da düşüşler gözlenir. Bu düşüşler BDNF mRNA'nın ekspresyonunda azalma ile karakterizedir (70,71). Nörotrofik faktörlerin salınmasında azalma nöronların strese karşı direncini azaltır. Dendritlerde kırılmaya bağlı nöronal atrofilerin oluşmasının yanı sıra nörogenezis/apoptozis dengesinde de bozulma meydana gelir. Sonuçta sinaptik plastisitede ve sinaptik iletişimde bozulma görülür (72). Stres altında BDNF düzeylerinde görülen düşüşün nedeni kortikosteroid reseptörlerindeki uyarılma vasıtasıyla BDNF gen promotorunda transkripsiyon baskılanmasıdır (73). BDNF'nin hem LTP ile oluşan sinaptik plastisitenin elektrofizyolojik yönünü hem de GABA, serotonin ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salınması üzerinden nörokimyasal yönünü akut olarak etkilediği gösterilmiştir (74).

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör ve Antidepresan İlaç Etkisi

Stresin aksine kronik antidepresan tedavi hipokampus ve frontal kortekste BDNF etkinliğini artırır (24,75). Antidepresan tedavi, strese yanıtta BDNF'nin down-regülasyonunu engeller. BDNF'nin orta beyne kronik infüzyonu, zorlu yüzme ve öğrenilmiş çaresizlik modellerinde antidepresan etki ortaya çıkarır (63). BDNF'nin hipokampusa tek bir infüzyonu bu davranışsal modellerde güçlü ve uzun süreli bir antidepresan etki ortaya çıkartır (76). Bazı

çalışmalar göstermiştir ki, normal BDNF sinyali antidepresan ilaç etkisi için hem gerekli hem yeterlidir. Farklı mekanizmalar aracılığıyla etki eden antidepresanlar TrkB aktivasyonunu ve sinyalini ilaç verildikten sonraki 1 saat içinde hızla arttırırlar (77). TrkB nin antidepresan tarafından indüklenen tirozin fosforilasyonu hücre dışı Signal Regulated Kinase (sinyalin düzenlediği kinaz) yolağı etkinliğini indüklemey fakat fosfolipaz-C γ sinyali aktive eder ve plastisite ile ilişkili moleküllerin gen ekspresyonunu yöneten majör bir transkripsiyon faktörü olan cAMP-related element binding proteinin fosforilasyonuna yol açar. Tedaviden birkaç gün sonra esas olarak tüm antidepresan tedaviler (elektrokonvulzif terapi, antidepresan ilaçlar ve lityum) hipokampus ve kortekste BDNF mRNA ekspresyonunu arttırırlar. Böylece tüm antidepresanlar birincil etki mekanizmasına bakmaksızın TrkB sinyalini hızlıca aktive etme yeteneğini paylaşırlar ve BDNF üretiminde uzun süreli bir artışı indüklerler (51).

BDNF etkinliği, nöronal etkinlik ve sirkadiyen ritimlere önemli derecede bağlıdır (33). Bir çalışmada (78), stres ve antidepresan tedavinin kromatin yeniden biçimlenmesindeki rolünü açığa çıkarmış ve depresyon ve antidepresan tedavi ile ilişkili bazı şaşırtıcı moleküler açıklamalar öne sürülmüştür. Kromatin yeniden biçimlenmesi, kromozomal DNA etrafını saran histon alt ünitelerinin metilasyonu ya da asetilasyonu gibi gen transkripsiyonu etkinliğini düzenler. Bu çalışma, farelerde sosyal yenilgi stresinin BDNF gen promotör bölgesinin etrafındaki histon-3 alt ünitelerinin uzun süreli metilasyonuna neden olduğunu ve bu artmış metilasyonun BDNF gen transkripsiyonunun baskılanması ile karşılıklı ilişki içinde olduğunu bildirmiştir. Sonuçlar, kronik strese stres etkeni sonlandıktan en az bir ay sonra sonlanan uzun süreli baskı altında kalan bir duruma işaret edebileceğini gösterir. Kronik antidepresan tedavi BDNF mRNA'da azalmayı önlemektedir, ancak histon 3'ün metilasyonunu tersine çevirmez fakat bunun yerine aynı histon alt ünitelerinde diğer modifikasyonu asetilasyonu indükler. Bu etki histon deasetilaz-5'in antidepresanın indüklediği down-regülasyon ile oluşmaktadır. Bundan dolayı, imipramin sosyal stresle baskılanan BDNF mRNA ekspresyon düzeyini düzeltir, kromatin düzeyinde kompensatuvar bir etkidir ve altta yatan devamlı histon metilasyonunu tedavi etmez. İlginç olarak, imipramin daha önce sosyal strese maruz kalmış farelerde histon asetilasyonunu indükler fakat strese maruz kalmamış kontrollerde indüklemey. Bu antidepresan tedavinin depresif hastalara yardımcı olurken neden sağlıklı kontrollerde duygudurumu etkilemediğini açıklayabilir. BDNF, travmatik deneyimler ve ilaç tedavileri ile kromatin düzeyinde epigenetik olarak değişiklik yapan tek gen değildir ve bu çalışma, araştırılması daha pek çok yeni yolun açılmasına neden olmuştur.

Zorlu yüzme testinde antidepresanların ortaya çıkardığı davranışsal yanıtların beyin BDNF düzeyleri azaltılmış veya TrkB sinyali inhibe edilmiş farelerde kaybolduğu gösterilmiştir (77). Bu sonuçlar göstermektedir ki, artmış BDNF sinyali antidepresan ilaçlara normal davranışsal yanıt için en azından deney hayvanlarında gereklidir. BDNF sinyali antidepresan etkiler için yeterli gibi görünmektedir çünkü BDNF'nin orta beyin alanları ya da hipokampusu doğrudan infüzyonu antidepresanların ortaya çıkardığına benzer davranışsal yanıtları indükler. Artmış TrkB sinyali, nöronlarda TrkB'nin aşırı ekspresyonu ile ortaya çıkar ve antidepresanların etkilerini taklit eder, üstelik antidepresanların etkileri ve TrkB aşırı ekspresyonu aditif değildir, etkilerinin ortak bir mekanizma aracılığıyla yürütülüyor olabileceğini gösterir (79).

Kronik antidepresan tedavi rodent ön beyinde bazı plastik değişiklikleri indükler (51). Elektrokonvülsif terapi (EKT) ve antidepresan ilaçlar nörogenezisi ve dentat granül nöronların turnover'ını artırır. Nörogenezis engellendiğinde antidepresanlara davranışsal yanıtlar kaybolur (80). Antidepresan tedavi yeni doğmuş nöronların morfolojik matürasyonunu geliştirir ve nörogenezisin görülmeyeceği CA1 alanı da dahil olmak üzere hipokampusun çoğu bölgesinde sinaptogenezisi artırır (81). Kronik antidepresan tedavinin özellikle hipokampus ve prefrontal kortekste fosforile olmuş CREB ve polisialated nöral hücre adezyon molekülü gibi plastisite ile ilişkili proteinlerin ekspresyonunu indüklediği gözlemlenmiştir. Bu veriler antidepresan tedavinin nöronal plastisitede göreceli olarak geniş bir artışa neden olduğunu gösterir (31).

DEPRESYON TEDAVİSİNDE SEÇİCİ SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ

Majör depresyonda psikoterapi, antidepresan ilaçlar, EKT ve diğer somatik tedaviler olmak üzere bazı tedavi yaklaşımları mevcuttur (82). Antidepresan ilaçlar grubundan olan SSGİ'lerden ilk olarak fluoksetinin majör depresyon tedavisinde kullanımı onaylanmış ve ardından zaman içinde sertralin, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram ve essitalopram geliştirilip onaylanmıştır. SSGİ'ler psikofarmakolojide büyük bir terapötik ilerleme sağlamışlardır. SSGİ'ler duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları spektrumunda serotoninin patofizyolojik rolünü belirlemişlerdir. Tüm SSGİ'ler serotonin nöron geri alım pompasını inhibe ederek benzer bir mekanizma ile etki eder. Böylece ortak 5-HT agonistik etki hem istenen hem de istenmeyen etkilerine aracılık ediyor gibi görünmektedir. Bir sınıf olarak SSGİ'ler, trisiklik antidepresanlarla karşılaştırıldığında merkezi sinir sistemi mekanizmaları açısından belirgin olarak daha seçicidir (83). SSGİ'ler ve trisiklik

antidepresanların etkinliğini karşılaştıran çalışmalar her ikisinin de benzer etkinliğe sahip olduğunu bulmuştur. Tolerabilite ve toksisite açısından SSGİ'ler hastalar açısından daha kabul edilebilir görünmektedir (84). SSGİ'ler trisiklik antidepresanlardan tedavi güvenliği, akut terapötik indeks, uzun dönemli güvenlik, alkolün etkilerini daha az arttırmaları, daha iyi tolere edilebilme (kardiyotoksosite, sedasyon, kilo alımı ve antikolinerjik yan etkilerinin azlığı), yanıt hızı, etki başlangıç hızı, sürdürüm tedavisinde kullanımı açısından farklılıklar gösterir (85). SSGİ'lerin kullanımı kolay ve hesaplı, basit, verilme şekli kolay ve laboratuvar kontrolüne ihtiyaç bulunmamaktadır. SSGİ'lerle trisiklik antidepresanlar karşılaştırıldığında etkinlik ve etki başlangıcı benzerdir ancak oldukça farklı yan etkiler görülür (83).

SSGİ sınıfının bir üyesi olan sertralin başlangıçta majör depresif bozukluk için onaylanmışken şu an OKB, panik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, premenstrüel disforik bozukluk ve sosyal anksiyete bozukluğunun tedavisinde de onaylanmıştır.

Sertralin günlük 50-200 mg doz aralığında, dozdan 14 gün sonra, ağızdan alımın 4.5-8.4 saati içinde maksimum sistemik konsantrasyona ulaşır. Plazma proteinlerine %98 oranında bağlanır. Doğrusal bir doz-yanıt ilişkisine sahiptir. Sertralin karaciğerde N-desmetil-sertraline demetile olur. Sertralinin yarı ömrü 26 saat ve N-desmetilsertralinin yarı ömrü 62-104 saattir; bununla beraber metaboliti ana bileşikle karşılaştırıldığında serotonin geri alım inhibisyonunda 5-10 kat daha az güçlüdür. Sertralin terapötik etkisini presinaptik sinir uçlarında serotonin geri alım inhibisyonuyla gösterir. Dopamin gerialımının zayıf inhibitörüdür fakat noradrenalin geri alımı üzerinde etkisi yoktur (86). Sertralin dopamin taşıyıcılarına bağlanan tek SSGİ'dir. Sertralin trisiklik antidepresanlardan anlamlı olarak daha iyi tolere edilir ve aynı zamanda trisiklik antidepresanlar gibi kardiyak hızlı sodyum kanallarını bloke etmez, böylelikle diğer eski antidepresanlarla karşılaştırıldığında üstün bir güvenlik profili gösterir (87).

UYKU YOKSUNLUĞU TEDAVİSİ

Uyku

Uyku, çevre uyaranlarını algılamada azalma ile belirli ve görece hızla geri dönebilen davranışsal bir durumdur. Uyku, dış dünyaya göreceli bir bilinçsizlik ve bu döneme özgü bellek kaydı olmaması olarak görülse de durum, koma içindeki tablodan farklıdır. İnsanlar uykulu olduklarını ayırtılmaktadırlar ve uyku dönemi sonlandığında uyumuş olduklarının farkındadırlar. Uyku, klinik ve araştırma açısından ise elektrofizyolojik kayıtla birlikte, davranışların gözlenebildiği bir durum olarak tanımlanabilir (15).

Neredeyse tüm canlıların periyodik olarak, belirlenmiş bir zaman dilimi içinde uyku ya da uyku benzeri bir döneme girdikleri bilinmektedir. Bu belirlenmiş zaman dilimi, bir gece olabildiği gibi bazı canlılarda bir mevsim olarak kendini göstermektedir. Bu döngü sirkadiyen ritimler ile belirlenmektedir. Sirkadiyen ritim endojen bir düzenleme olmakla birlikte dışarıdan alınan aydınlık-karanlık mesajlarıyla düzenlenir. Bu nedenle güneşin doğuş-batış saatleri değiştiğinde yeniden düzenlenmektedir. Düzenleme retinanın algıladığı, ışık ışınları şeklindeki bilginin retinohipotalamik yol aracılığıyla hipotalamusta suprakiazmatik çekirdeklere ulaşmasıyla sağlanmaktadır. Anterior hipotalamusta optik kiazmanın üstündeki bu çekirdeklere retinohipotalamik ve genikulohipotalamik yol aracılığıyla gece-gündüz farkına ait bilgi aktarılmakta, sisteme serotonin ve pineal bezden salgılanan melatonin de katılarak ritim düzenlenmektedir. Böylece bir yandan nöroendokrin sistem diğer yandan da nörotransmitterlerin katıldığı düzenlemelerle sirkadiyen ritim belirlenmekte ve sistemler arasında da bağlantılar sağlanmış olmaktadır (18).

İnsan ömrünün üçte biri uykuda geçmektedir. Diğer çoğu memelilerde olduğu gibi insanda da iki tip uyku vardır: Rapid Eye Movement (hızlı göz hareketleri, REM) ve Non REM (NREM) uyku. Bu iki dönemin de farklı nörofizyolojik ve psikofizyolojik özellikleri vardır (88).

Uykunun başlaması bir dizi etkinlik sonucu oluşmaktadır. Vücut ısısı ve kortizol düzeyi düşmekte, melatonin salgısı artmaktadır. Organizma, sirkadiyen ritme uygun olarak uykuya girişe hazırlanmakta, MSS'de subkortikal bölgedeki lokus seruleusta noradrenerjik inhibisyon başlamaktadır. Bu sırada dorsal raphe çekirdeklerinde serotonerjik etkinliğin arttığı dikkati çekmektedir. Böylece derin uyku ortaya çıkmakta, uyku derinleştikçe adrenerjik sistemde inhibisyon derinleşmektedir. İnhibisyon sürdükçe subkortikal bölgelerde kolinerjik sistem aktive olmaya başlamakta ve kolinerjik etkinlik belirli bir noktayı aştığında REM dönemi ortaya çıkmaktadır (18).

Uykuda 5 farklı dönem vardır. Bu dönemlerden biri REM diğerleri ise NREM içindeki 4 dönemdir. Genellikle kısa bir uyanıklık döneminden sonra insanlar NREM uykusunun 1., 2., 3. ve 4. dönemlerine girmektedir. Uykunun başlamasından yaklaşık 90 dakika sonra ilk REM dönemi ortaya çıkmaktadır. Daha sonra da yaklaşık 90 dakika aralarla bir gecede 3-5 REM döneminden geçilmektedir. Genel olarak uykunun ilk üçte birlik bölümünde derin uyku, son üçte birinde de REM uykusu daha fazla yer almaktadır (18).

Uykunun başlangıcındaki geçiş dönemi olarak adlandırılan 1. dönem uyku, alfa aktivitesinin ortadan kalkması, düşük voltajlı karışık frekanslı elektroensefalografide (EEG) belirgin teta aktivitesi ve zaman zaman ortaya çıkan verteks keskin dalgalarla belirlidir. Göz

hareketleri yavaşlamakta ve iskelet kaslarında gevşeme dikkati çeker. Birkaç dakikalık birinci dönemden sonra genellikle 2. dönem başlamaktadır. Bu dönemde EEG’de uyku içcikleri ve K kompleksleri (yüksek amplitüdü negatif bir dalgayı izleyen pozitif yavaş dalga) görülmektedir. Özellikle gecenin ilk saatlerindeki ikinci dönemi, 3. ve 4. dönemler izlemektedir. Yavaş dalgalar (Delta dalgaları) bu dönemde ortaya çıkmaktadır. Yavaş dalgaların %20-50 oranında yer aldığı 3. dönem, %50’den fazla olduğu dönem ise 4. dönem olarak kabul edilmektedir. 3. ve 4. dönemler yavaş dalga uykusu, delta uykusu veya derin uyku olarak da adlandırılmaktadır. Bu dönemlerde uyarılma eşiği birinci döneme göre giderek artmaktadır. Göz hareketleri ve elektromiyografi (EMG) aktivitesi de dönemler ilerledikçe azalmaktadır (88).

Uyku miktarı kişiden kişiye değişmektedir. Erişkinlerin, gündelik yaşamı sürdürebilmek için genellikle 5-9 saatlik uykuya gereksinimleri vardır. Gecede 6 saatten az uyuyarak gündelik yaşamını verimli bir şekilde sürdürebilen insanlar (kısa uyuyanlar) olduğu gibi, her gece en az 12 saat uyumak gereksinimi içinde olanlar (uzun uyuyanlar) da vardır. Bu gereksinimin belirleyicilerinden olan genetik etkenlerin yanında yaş, tıbbi ve psikiyatrik bozukluklar da uyku biçiminin belirleyicileri arasındadır (89). Toplam uyku süresinin ötesinde, sağlıklı erişkinlerde gece boyunca her uyku döneminde geçirilen süre büyük oranda benzerlik göstermektedir. Sağlıklı bir genç erişkin, uykunun yaklaşık olarak %5’ini 1. dönemde, %50’sini 2. dönemde, %20-25’ini yavaş dalga (3. ve 4. dönem), %20-25’ini REM döneminde geçirmektedir. Yavaş dalga uykusu (3. ve 4. dönem) ve özellikle ilk NREM döneminde olmak üzere gecenin ilk saatlerinde daha fazla olup ilerleyen saatlerde azalmaktadır. Gecenin ilerleyen saatlerinde yavaş dalga uykusu azalırken REM periyotları yoğunlaşmakta, daha yoğun fazik aktivite ortaya çıkmakta ve yoğun rüya yaşantıları oluşmaktadır (90).

Depresyonda Uyku

Ortalama %80 depresif hastada başta insomnia olmak üzere çeşitli uyku bozukluğu yakınmaları görülür. İnsomnia başlangıç, orta ve geç uyku devrelerinde görülebilir. Majör depresyondaki uyku bozukluğunun en yaygın ve en rahatsız edici türü geç insomnia olup hastalar sabah erkenden uyanırlar ve günün ilk yarısında depresif belirtilerde belirgin bir kötüleşme yaşanır. Bazı hastalar ise insomnia yerine uyku artışından yakınırırlar. Uyku artışı atipik depresyonda sık görülür (91).

Depresyonla ilgili yapılmış belli başlı çalışmalarda bulunan REM anormallikleri şunlardır: uykunun başlangıcından REM uykusunun başlamasına kadar geçen süre olan REM

latansı kısalır, ilk REM periyodunun süresi uzar, REM uykusu sırasındaki göz hareketleri frekansının ölçümü olan REM yoğunluğu artar. Ayrıca depresyonda derin uyku azalmış ve uykunun ileri dönemlerine kaymıştır. Bunun yanı sıra derin uykunun göstergesi olan delta dalgaları, uyku içinde toplam olarak da azalmıştır (92).

Uyku Yoksunluğu Tedavisi

Uyku yoksunluğu tedavisi, uykunun çeşitli evrelerinin ya da tümünün engellenerek, depresyonu tedavi etmek amacıyla yönelik uygulamalardır (1). Uyku yoksunluğunun bir tedavi biçimi olarak ortaya atılması 1960'ların ortalarına rastlamaktaysa da ayrıntılı araştırmalar ancak 1970'lerin başlarında yapılmıştır. Uyku yoksunluğu ile depresyonun düzelmesi arasındaki ilişki ilk kez 1966'da dikkati çekmiştir. Bir geceyi uykusuz geçiren bir hastanın ertesi gün kendini daha iyi hissettiği gözlemlenmiştir. Pflug ve Tolle, 1971'de bu gözlemden esinlenerek uyku yoksunluğunun antidepresan etkisini araştırmaya başlamışlar ve iyileşmenin geçici olduğunu, ertesi gün depresyonun yinelediğini bildirmişlerdir (93). Bu ilk çalışmalardan sonra diğer araştırmacılar, uyku bozukluğunun depresyonun bir belirtisi olmaktan çok patofizyolojisi ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Uyku yoksunluğunun etki mekanizmasının anlaşılması, depresyonun biyolojik temeline ışık tutacak ve böylece çabuk etki eden antidepresan sağaltım yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. O tarihten günümüze kadar bu konuda dünyanın pek çok yerinde hem uygulama artmış, hem de pek çok olgu bildiriminde bulunulmuştur (94).

Uyku yoksunluğu için başlıca endikasyon birincil depresyondur (95). Klinik uygulamada terapötik uyku yoksunluğunun çökkün duygudurum üzerine depresyon hastalarında hızlı ve etkin olarak olumlu etkileri bulunmaktadır (93). Uyku yoksunluğuna yanıtın uzunluğu ortaya çıkmasında olduğu gibi çok kısa olmaktadır. Bazı hastalarda birkaç saat kadar kısa sürerken çoğu olguda uyku yoksunluğunu takip eden günle sınırlı olmaktadır. Toparlanma uykusundan sonra uyku yoksunluğuna yanıt veren hastaların yarısından çoğunda depresif bulgularda yineleme görülür. Etki süresinin 4-7 gün kadar sürebildiği bildirilmiştir (93,96).

Eş zamanlı olarak uyku yoksunluğu ve antidepresan ilaç kullananlarda etki süresi daha uzun olmaktadır (96,97). Lityumla kombinasyonu da güçlü bir antidepresif etkinlik sağlamaktadır. Aynı şekilde parlak ışık ve EKT tedavileriyle de kombinasyon yapılabilir. Özellikle dirençli depresyonda antidepresif tedaviye ek olarak yararlı olacağı düşünülebilir (12).

Tedavinin soğuk ortamda yapılması etkinliği daha da arttırmaktadır. Öte yandan, tedavi etkinliği terapist-hasta ilişkisi, hastanın kişilik özellikleri, terapistin ve hastanın beklentileri gibi psikolojik faktörlerden bağımsızdır. Kaç gün aralıklarla uygulandığı da tedavi sonucunu etkilemektedir. İki günde bir uygulama, beş günde bir yapılan uygulamaya göre daha etkili bulunmuştur (12).

Kadın ve erkeklerde yanıt benzer şekildedir ve daha önceki hastaneye yatışlar, önceki tedaviler, atağın süresi ve ciddiyeti tedaviye yanıtla doğrudan bir ilişki göstermemektedir. Belli hasta gruplarında olası uyku yoksunluğuna yanıtın önceden kestirilebilmesine yardımcı bulgular araştırılmıştır. Başlıca, yüksek vijilansı ve uyarılmışlık düzeyi olanlar, daha fazla davranışsal etkinlik düzeyleri gösterenler ile yorgunluk bulguları daha az olanlarda uyku yoksunluğunun daha iyi yanıt verdiği ortaya konmuştur (98). Çoğu depresyon hastası sabahları depresif semptomlarla belirli fakat günün sonuna doğru düzelen bir duygudurum değişikliği göstermektedir. Bu şekilde pozitif duygudurum değişikliği gösterenlerde uyku yoksunluğu tedavisinin, öğleden sonra kötüleşenlere yani negatif duygudurum değişikliği gösterenlere göre daha iyi yanıt verdikleri bildirilmiştir (99,100).

En belirgin yan etkisi sabah saatlerinde ortaya çıkan uykulu olma hali, yorgunluk ve vejetatif semptomlardır. Öforik reaksiyonlar ve impulsivitede artış sık olarak gözlenmektedir. Bunun dışındaki yan etkiler çok seyreklerdir. Uyku yoksunluğu uygulananların %2-7'sinde depresif semptomlar kötüleşebilir. Bipolar hastalarda depresyondan maniye kayma yaratabilir. Nadiren psikotik semptomlar ortaya çıkarabilir. Depresyonla beraber epilepsisi olan hastaların nöbet eşiğini düşürmekte ve nöbetleri tetiklemektedir (93).

Tedavi etkinliği endojen depresyonda daha fazla olup bipolar depresyonda unipolar depresyona göre etkinliği daha yüksektir. Tek depresyon atağı ile unipolar yineleyici tip arasında tedavi etkinliği açısından fark yoktur. Depresyon dışında premenstruel bozukluk, şizoafektif bozukluk ve postpsikotik depresyon bu tedaviden yararlanır. Panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk ve dejeneratif demanslar bu tedaviden yararlanmaz (93,101).

Uyku yoksunluğu tedavisinin etki mekanizması: Uykunun engellenmesi bir dizi nöroendokrin ve biyokimyasal mekanizmayı harekete geçirmektedir. Dopamin ve noradrenalin dönüşümü artmakta, serum ve idrarda kortizol düzeyi yükselmekte, tekrarlanan uyku yoksunluğu tedavileri deksametazon supresyon testi yanıtının kademeli olarak normale dönmesini sağlamaktadır. Tedavinin ikinci gününden itibaren biyokimyasal değişiklikler görülmeye başlar. Tedaviden sonra da idrarda adrenalin miktarında azalma, noradrenalin ve dopamin atılımında da azalma olduğu görülür. MHPG atılımında ise herhangi bir değişiklik

bulunmamıştır. İdrarda artmış noradrenalin/adrenalin oranı ve BOS'ta yükselmiş noradrenalin düzeyi bulunan hastalar daha iyi yanıt verirler. Yanıt veren hastaların BOS homovalinik asit düzeyleri de diğerlerine göre daha düşük bulunmuştur. MHPG gibi 5-HIAA da yanıtın belirlenmesinde hiçbir önem taşımamaktadır. Tedavi anında elektrolit değişiklikleri meydana gelebilir; hücre dışı potasyum artar, hücre içi potasyum düşer, klor düzeyi azalır, kalsiyum düzeyi artar ve hematokrit azalır. EEG incelemelerinde tek tip yanıt elde edilebilmiş değildir. Bu da uyku yoksunluğunun etki mekanizmasını hala karanlıkta bırakmaktadır. Bazı hastalarda, özellikle tedaviye yanıt verenlerde tedavi sonrası delta uykusunda artış görülür ve REM latansı uzar. Bu tedavinin tiroid işlevlerini etkileyerek tedavi edici olduğuna dair iddialar da bulunmaktadır. 48 saatlik uykusuzluk sonrası sağlıklı kişilerde T3, T4 düzeylerinde artış saptanmıştır. Tiroid hormonlarının stresli yaşam olaylarından etkilendikleri düşünülürse bu yanıtın doğal olabileceği de düşünülebilir. Tiroid hormonlarında yükselme saat 00.00-02.00 arasında görülür. Ayrıca tiroid hormon düzeyleri yüksek olan hastaların bu tedaviye daha iyi yanıt verdikleri görülmüştür. Tedavinin serum prolaktin düzeylerinde gece meydana gelen yükselmeyi önlediği görülmektedir. Yanıt veren hastalarda büyüme hormonu (GH) düzeylerinde de yükselme meydana gelir (12).

Duygudurumun düzenlenmesi, uyku ve sirkadiyen ritimlerde serotonin temel aday nörotransmitter olmaktadır. Uyku yoksunluğunun antidepresan etkileri 5-HT sistemi işlevi ile ilişkili görülmektedir. Laboratuvar hayvanlarında uyku yoksunluğu 5-HT'nin dönüşümünü arttırmakta, toparlanma uykusu sırasında 5-hidroksiindolasetik asit konsantrasyonunu yükseltmekte ve 5-HT_{1A} somatodendritik otoresptörleri düzenlemektedir (102). Seçici olarak uygulanan REM uyku yoksunluğu ise serotonerjik uyarıya karşı davranışsal yanıtı arttırmakta, dorsal raphe çekirdeği 5-HT_{1A} otoresptörlerinin hassasiyetini düşürmekte ve merkezi monoamin oksidazların etkinliğini düzenlemektedir. Uyku yoksunluğunun etkisi serotonini arttıran ilaçlarla güçlendirilmektedir (103).

Bu alanda yapılan 1700'ün üzerinde hastayı içeren 61 çalışmanın derlenmesiyle, bir gecelik tam uyku yoksunluğu uygulanması sonrasındaki gün hastaların %59'unda depresif semptomlar belirgin bir azalma gösterdiği belirtilmiştir. Antidepresan tedavi almayan depresif hastaların %83'ünde antidepresan yanıtı izleyen bir gecelik uykudan sonra depresyon yinelemiştir. Antidepresan ilaç alan hastalarda ise yineleme olasılığı anlamlı olarak düşük bulunmuştur (%59) (94).

Uyanıklık antidepresan etkili olabildiğine göre uykunun da depresan bir etki yaptığı ileri sürülebilir; bunun en güçlü kanıtı, iyileşmeyi izleyen ilk gece uykusundan sonra depresyonun yinelemesidir. Uyku yoksunluğuna yanıt veren hastaların yaklaşık yarısında

iyileşmeyi izleyen kısa bir gündüz uykusunun da yinelemeye yol açtığı bildirilmiştir. Gündüz uykusunun süresi uzadıkça depresyonun yineleme olasılığı da artmaktadır. Depresif hastalarda uyku yoksunluğunu izleyen gece ya da gündüz uykusunun yinelemeye yol açması, uykuyla ilişkili bir depresan sürecin varlığını düşündürmektedir. Buna göre uyku, uyanıklık sırasında depolanan ya da metabolize olan depresyonla ilişkili bir maddenin salınmasına yol açmaktadır. Öte yandan uyku sırasında depolanan ya da metabolize olan ve uyanırken salınan öforizan bir maddenin varlığı da ileri sürülebilir. Gündüz uykusu çalışmaları, uykuyla ilişkili depresan madde salınımı görüşünü güçlendirmektedir. 90 saniye süreli bir gündüz uykusundan sonra bile yinelemelerin görülmesi, bu maddenin uyanıklık sırasında hızla metabolize olduğunun değil uykuda salındığının kanıtıdır. Uyku yoksunluğuna yanıt verenlerin, uykunun olası depresan etkisine duyarlılıkları değişik düzeylerde olabilir (94).

Uykunun düzenlenmesi sirkadiyen ve homeostatik iki sistem tarafından sağlanmaktadır. Uykuya olan ihtiyaç homeostatik süreç (faktör S) ile belirlenmektedir. Uykuya gereksinim duyma düzeyi uyumadan önce ne kadar uyanık kaldığımız ile ilgilidir. Faktör S uyanıklıktan sonra uyku gereksinimini saptayan ve uyanıklığın azalmasına neden olan homeostatik süreçtir. Depresyonun faktör S'teki azalma ile ilgili olduğu görüşü ileri sürülmüştür. Faktör S uyku-uyanıklık siklusuna bağımlı bir süreçtir. Uyanıklık süresince birikir, uykuya eğilime neden olur ve uyku süresince metabolize olarak azalır. Depresyonda faktör S yetersizliği olduğu, uyku bozukluklarının da bu nedenle oluştuğu, uyku yoksunluğu ile faktör S'nin normal düzeylere ulaştığı ve antidepresan bir etki sağlandığı ileri sürülmüştür. Uyku yoksunluğu da takip eden uyku döneminde uykuya olan homeostatik ihtiyacı arttırarak antidepresan etki göstermektedir (104). Hayvan çalışmaları ile de desteklenen tam ya da kısmi her türlü uyku yoksunluğunun NREM uykuya olan baskıyı arttırması ile antidepresan etki gösterdikleri bildirilmiştir (105).

Uyku yoksunluğunun psikostimülan hipotezinde ise uyku yoksunluğunda kokain ve amfetamin alımında olduğu gibi monoaminlerin ve başlıca da dopamin salınımının etkili olduğu düşünülmektedir. Bu varsayımına göre uyku yoksunluğunun antidepresan etkilerinden dopaminerjik mekanizmalar sorumludur. Klinik, prelinik ve işlevsel görüntüleme çalışmaları uyku yoksunluğu ve psikostimülanların antidepresan etkilerinin benzer mekanizmayı paylaşabileceğini göstermiştir (106). Psikostimülan varsayımının merkezinde uyku yoksunluğunun limbik sistemden dopamin salınımını arttırması vardır. Hem uyku yoksunluğunun hem de katekolaminerjik psikostimülanların antidepresan özellikleri ile, DA2 ve DA3 reseptörleri yoluyla dopaminerjik aktivasyon limbik metabolizmada değişikliklere

yol açmaktadır (107). Diğer yandan da dopamin geri alım inhibitörleri tekrarlayan uyku yoksunluklarının antidepresan etkilerini önlemektedir (108).

Uyku yoksunluğu serebral adenozin konsantrasyonunda artış yapmaktadır. Adenozinin antikolinergik etkileri bulunmakta ve depresyonda faydalı olmaktadır. Adenozin uyanıklık döneminde birikmektedir ve dolayısıyla uyku yoksunluğunda beyindeki düzeyi artmaktadır. Uyanıklık döneminde birikmesi nedeni ile adenozin “uykuyu oluşturan madde” olarak değerlendirilmektedir (109).

Bir başka hipotez, uyku ve uyanıklık döngüsünün bireyin sirkadiyen zamanlama sistemine göre farklı dönemlerde oluştuğu ve faz kaymasının da hassas bireylerde depresyon yapıcı yönde etki yarattığıdır (110,111). Yani depresyon hastaları biyolojik saatlerine göre yanlış bir zamanda uyumaktadır. Uyku yoksunluğunun etkisi bu kritik uyumsuzluğun önüne geçmekle sağlanır.

Uyku yoksunluğu uygulama yöntemleri: Uyku yoksunluğu tedavisi başlıca üç şekilde uygulanmaktadır: Tam uyku yoksunluğu, kısmi uyku yoksunluğu ve seçici REM uyku yoksunluğu.

1. Tam uyku yoksunluğu: Tek bir gece boyunca hastanın uyuması engellenerek uygulanan uyku yoksunluğunun %50-60 oranında antidepresan etkinlik gösterdiği ileri sürülmektedir. Özellikle endojen ve psikotik özellikli depresyonlularda ve depresif belirtileri belirgin biçimde sabah-akşam (diürnal) değişiklik gösteren hastalarda daha iyi yanıt alındığı, buna karşın bipolar hastaların depresif dönemlerinde uygulandığında %30 oranında manik nöbetlere neden olduğu bildirilmektedir. Tam uyku baskılanması yapılan gecenin ertesi günü izlenen antidepresan etki, öğleden sonraki saatlerde en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Uyku yoksunluğu ile depresyon tedavisinin en olumsuz yanı ise, ortaya çıkan antidepresan etkinin çok kısa uyku dönemleri ile bile ortadan kalkabilmesidir (1). Bir gecelik tam uyku yoksunluğu antidepresan etki gösterse de, etkisi çok kısa sürdüğünden antidepresan ilaç tedavisi ile birlikte uygulanması yararlı olmaktadır (112).

2. Kısmi uyku yoksunluğu: Uykunun kısmi olarak engellendiği uygulamalardır. Kısmi uyku yoksunluğu tedavisinin erken ve geç tip olmak üzere iki ayrı tipi vardır. Erken tipte kişi gece saat 01.30'a kadar uyanık bırakılıp sonra saat 07.00'a kadar uyumasına izin verilir. Erken tipin hem tam uyku yoksunluğu hem de geç tipe göre tedavi etkinliği daha düşüktür (93). Kısmi uyku yoksunluğunda, özellikle gecenin ikinci yarısında uygulanan uyku engellenmesi sonucu antidepresan etki elde edilmektedir. Bu dönem uykunun fizyolojik yapısı yönünden REM uykusunun oransal olarak daha çok yer aldığı bir dönem olduğundan

sonuçta REM uykusu daha çok baskılanmış olmaktadır, belki de tedavi etkinliğinden de bu özellik sorumludur (1). Geç tip kısmi uyku yoksunluğunda kişi, gece saat 01.30'dan, ertesi akşam saat 22.00'a kadar, yaklaşık 20 saat uyanık tutulur (93). Sonuçta tüm gece uyku yoksunluğuna benzer şekilde antidepresan etki erken dönemde ortaya çıkar ve bu etki %50 oranında yeterli düzeydedir (1). Özellikle gecenin ikinci yarısında uygulanan kısmi uyku yoksunluğunun %50'ye ulaşan düzeyde yeterli ve erken ortaya çıkan ancak zamanla azalan iyileştirici etkisi nedeniyle antidepresan ilaçlarla birlikte uygulanması önerilen antidepresan etkisi vardır (113).

3. Seçici REM uyku yoksunluğu: Bu yöntemde kişinin REM uykusunu uyuması engellenir. 1960'lı yıllarda REM uyku yoksunluğunun psikotik belirtilerde alevlenmeye neden olduğu gözlemlenmiştir. Seçici REM yoksunluğunun sadece istenmeyen psikolojik belirtilere neden olmayıp, aynı zamanda depresif belirtileri de iyileştirebildiği, ayrıca iştah, motor aktivite, cinsellik gibi dürtüsel gereksinimleri de arttırabildiği anlaşıldıktan sonra, depresif hastaların tedavisinde seçici REM uyku yoksunluğu uygulanmaya başlanmıştır. Kronik REM uyku yoksunluğunun depresif belirtileri azaltabildiği, tüm gece uygulanan uyku yoksunluğundan farklı olarak bu yöntemde antidepresan etkinin hem birkaç hafta sonra ortaya çıktığı hem de kısa uyuklamalarla bu etkinin ortadan kalkmadığı izlenmektedir (1). Depresyonlu hastaların bir kısmı üzerinde REM uykusunun, bir kısmı üzerinde ise Non-REM uykusunun seçici olarak baskılanmasının ortaya çıkardığı etkilerin karşılaştırıldığı bir araştırmada ilk üç haftalık dönem sonunda, endojen depresyonlu hastaların REM baskılanmasına daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir (114). Birkaç haftalık REM uyku yoksunluğunun antidepresan etki gösterdiği ancak bir iki gecelik uygulamalarda antidepresan etkinin ortaya çıkmadığı bildirilmiştir (115).

Uyku Yoksunluğu ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Sinaptik plastisitede rol oynayan belli genlerin ekspresyonu uyku/uyanıklık durumu tarafından etkilenmektedir. Örneğin CREB transkripsiyon faktörünün fosforillenmiş formu, uyanıklık periyodlarından sonra, uyku periyodları sonrasına göre daha yüksek düzeylerde bulunur (116). Kısa süreli tam uyku yoksunluğu (8 saat), kortekste BDNF mRNA düzeylerini arttırır (117). Sıçanlar üzerinde yapılmış diğer bir çalışmada hipokampusta BDNF mRNA düzeyleri uyku yoksunluğu sonrası düşük bulunmuştur (118).

Erkek Wistar sıçanlara 6 saat seçici REM uyku yoksunluğu uygulanmış bir çalışmada, seçici REM uyku yoksunluğunun serebellum ve beyin sapında BDNF proteininin azalmasına neden olduğu ancak hipokampusta BDNF düzeyini etkilemediği gösterilmiştir (119). Eksojen

BDNF'nin sıçanlarda ve tavşanlarda uyku süresini arttırdığı bildirilmiştir, bu da uykunun düzenlenmesinde BDNF'nin rolü olduğunu göstermektedir (120). 6 saat tam uyku yoksunluğunun sıçan serebral korteksi ve talamusunda BDNF mRNA'yı arttırdığı bildirilmiştir. Bu BDNF mRNA artışı uyku yoksunluğu ile BDNF proteini azalmasına karşı bir yanıt olabilir (119).

Diğer bir çalışmada sıçanlara uyku yoksunluğu uygulanmış ve BDNF düzeyleri ölçülmüştür. Bu çalışmada kortekste postnatal 20 ve 24. günlerde ve hipokampusta sadece 24. günde BDNF'nin arttığı saptanmış (121). Uyku bozukluğu hipokampusta BDNF protein ve mRNA düzeylerini artırır fakat serebellum ya da beyin sapında arttırmaz ve hipokampusta artmış BDNF mRNA ekspresyonu yeniden uyuma periyodu boyunca bazal seviyelere geri döner. Kısa süreli uyku-uyanıklık siklus bozuklukları ve non-REM uyku süresinin kısmi azalması, nöronal ve glial hücrelerde internal stresör gibi potansiyel bir etki ortaya çıkartabilir, bu da sıçan hipokampusunda BDNF gen ekspresyonu artışıyla sonuçlanır (122). Sıçanlarda yapılmış diğer bir çalışmada, uyku yoksunluğu sonrasında BDNF mRNA'nın serebral kortekste arttığı ancak hipokampusta BDNF ekspresyonunun etkilenmediği gösterilmiştir (123).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği ile Acil Servise başvuran ve DSM-IV (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-Dördüncü Baskı, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition) tanı ölçütlerine göre majör depresyon tanısı konan hastalar ve kontrol grubu olarak herhangi bir fiziksel ve psikiyatrik hastalığı olmayan ve gönüllü olan kişiler çalışmaya alındı. Hastalar, hasta yakınları ve kontrol grubundaki kişiler çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi, sözlü ve yazılı onayları alındı, “Bilgilendirilmiş Olur Formu” imzalatıldı. Bilgilendirilmiş Olur Formu ekte sunulmuştur (EK 1).

Çalışmaya Alınma Ölçütleri

Hasta grupları:

1. 18-65 yaş arası, kadın ve erkek,
2. DSM-IV ve SCID-I ile tek atak ya da tekrarlayan majör depresyon tanısı alan hastalar,
3. Hamilton depresyon ölçeğinden 18 ve üzerinde puan alan hastalar.

Kontrol grubu:

1. 18-65 yaş arası, kadın ve erkek,
2. Herhangi bir fiziksel ve psikiyatrik hastalığı olmayan sağlıklı ve gönüllü kişiler.

Çalışmaya Alınmama Ölçütleri

1. DSM-IV’e göre eşlik eden başka bir eksen I tanısı olması,
2. Majör depresyonun psikotik özellikli olması,
3. Kronik fiziksel hastalığın bulunması,

4. Herhangi bir nedenle düzenli olarak ilaç kullanıyor olması,
5. Mevcut atak süresince antidepresan tedavi almış olması.

Çalışmaya 62 hasta ve 33 kişilik kontrol grubu dahil edildi. Hastalar planlanan tedavi açısından ilaç grubu ve ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubu olmak üzere iki gruba rastgele dağıtıldı. İlaç grubuna alınan 39 hastanın 28 tanesi çalışmayı tamamlayabildi. Ancak bu 28 kişiden 6 tanesinin kanları teknik laboratuvar sorunları nedeniyle çalışılmadı. Dolayısıyla ilaç grubundan 22 hastanın verileri çalışmaya dahil edildi. İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubuna alınan 23 hastanın 2 tanesi çalışma süresi tamamlanmadan kendi isteği ile çalışmadan ayrıldığından 21 hasta bu grupta takip edildi. Ancak bu 21 kişiden 2 tanesinin kanları teknik laboratuvar sorunları nedeniyle çalışılmadı. Böylece ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubundan 19 hastanın verileri çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna alınan 33 kişiden 1 tanesi uyku yoksunluğu sırasında uyumsuz davranışta bulundu ve 1 tanesinin kanları teknik laboratuvar sorunları nedeniyle çalışılmadı, dolayısıyla 31 kişinin verileri çalışmaya dahil edildi.

İlaç grubuna alınan majör depresyon hastalarına SSGİ grubundan bir antidepresan olan sertralin 50 mg/gün olarak tedavi başlandı. Takip boyunca ilaç dozu yeterli gelmeyen 8 hastanın tedavisine 100 mg/gün olarak devam edildi. Gereği halinde kısa yarı ömürlü benzodiyazepin kullanıldı. Bu gruptaki hastalara tedaviye başlamadan önce, tedavinin 7., 14., 28. ve 42. günlerinde Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği, Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği ve Beck depresyon ölçeği uygulandı. Hastaların serum BDNF düzeylerini saptamak için; tedaviye başlamadan önce, tedavinin 7., 14. ve 42. günlerinde 10 cc venöz kan alındı. Bu gruptaki hastalardan 2 tanesi serviste yatırılarak izlendi.

İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubuna alınan majör depresyon hastalarının hepsi serviste yatırılarak izlendi. Hastalara tedavinin ilk günü 1. tam uyku yoksunluğu tedavisi uygulandı. 1. tam uyku yoksunluğu uygulamasından sonra, SSGİ grubundan bir antidepresan olan sertralin 50 mg/gün tedavi başlandı. Takip boyunca ilaç dozu yeterli gelmeyen 3 hastanın tedavisine 100 mg/gün, 1 hastanın tedavisine de 150 mg/gün olarak devam edildi. Gereği halinde kısa yarı ömürlü benzodiyazepin kullanıldı. Tedavinin 4. gününde 2. tam uyku yoksunluğu tedavisi ve tedavinin 7. gününde 3. tam uyku yoksunluğu tedavisi uygulandı. Bu gruptaki hastalara tedaviye başlamadan önce ve uyku yoksunluğu tedavisinin uygulandığı ilk hafta boyunca her gün Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği, Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği ve Beck depresyon ölçeği uygulandı. Hastaların serum BDNF düzeylerini saptamak için; 1. uyku yoksunluğu tedavisinden önce ve sonra, tedavinin 7., 14.

ve 42. günlerinde 10 cc venöz kan alındı. Bu grup hastalara tedavinin ilk haftası boyunca toplam 3 defa tam uyku yoksunluğu tedavisi uygulanmış oldu. İlk sertralin dozu 1. uyku yoksunluğu tedavisi sonrasında serum BDNF düzeyine bakmak için kan alındıktan sonra verildi. Uyku yoksunluğu tedavisinde sabah olağan saatinde uyanan hastalar o gün, o gece ve ertesi gün uykusuz bırakıldı. Ertesi gün saat 22.00'de uyumalarına izin verildi. Yaklaşık 38 saat boyunca uyumayan hastalar bu süre boyunca görevli hemşire, personel ve intern doktorlarla birlikte vakit geçirdiler. Hastaların uyuklamasına engel olmak için gazete veya kitap okuma, birkaç kişilik oyunlar ve günde birkaç defa kısa bahçe gezileri gibi aktiviteler uygulandı.

Kontrol grubu intern doktorlar, hasta yakınları ve hastane çalışanlarından oluşturuldu. Kontrol grubuna alınan kişilere sadece 1 defa tam uyku yoksunluğu uygulandı. Uyku yoksunluğu öncesi ve sonrasında bu kişilere Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği uygulandı. Serum BDNF düzeylerini belirlemek amacıyla uyku yoksunluğu öncesi ve sonrasında 10 cc venöz kan alındı.

Tüm gruplarda serum BDNF düzeylerini belirlemek amacıyla kanlar saat 10.00 ile 14.00 arasında alındı. Alınan kanlar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Elisa Laboratuvarında 3000-4000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar -20 °C derin dondurucuda saklandı. Serum BDNF düzeyi ölçümleri "Promega BDNF Emax® Immunoassay System G7611" kiti ile yapıldı. Öncelikle plate'ler kaplandı. Bu işlem için 10 µl Anti-BDNF mAb, 9.99 ml carbonate coating buffer (pH 9.7) ile karıştırıldı ve 100 µl olarak plate'lerdeki her bir kuyucuğa dağıtıldı. +4 °C'de 24 saat inkübe edildi. 42.4 ml distile su, 10.6 ml Block&Sample 5X Buffer ile karıştırılarak Block&Sample 1X Buffer hazırlandı. Plate'ler yıkandı (Tril-Continent Scientific markalı otomatik yıkayıcıda) ters çevrilerek içerikleri boşaltıldı ve TBST Wash Buffer ile yıkandı. Her bir kuyucuk üzerine 200 µl Sample 1X Buffer dağıtıldı ve 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Ardından BDNF standardı hazırlandı. Bu işlem için 10 µl dilüe edilmemiş standart alındı ve 390 µl Block&Sample 1X Buffer ile karıştırıldı (1:40 dilüsyon) ve bu karışımdan 10 µl alındı ve 490 µl Block&Sample 1X Buffer'a aktarıldı ve 1:50 dilüsyon elde edildi. Plate'ler tekrar yıkandı. Standartlar ilk 16 kuyucuğa dilüe edilerek dağıtıldı ve oda sıcaklığında 400±100 rpm'lik çalkalayıcıda 3 saat inkübe edildi. 20 µl Anti-Human BDNF pAb, 9.98 ml Block&Sample 1X Buffer ile karıştırıldı ve her bir kuyucuğa 100 µl olarak eklendi. Çalkalayıcıda oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Plate'ler tekrar yıkandı. 50 µl Anti-IgY HRP Conjugate, 9.95 ml Block&Sample 1X Buffer ile karıştırıldı ve her bir kuyucuğa 100 µl olarak eklendi. Çalkalayıcıda oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. Plate'ler tekrar yıkandı.

Her bir kuyucuğa 100 µl TMB solüsyonu eklendi ve çalkalayıcıda oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. Kuyucuklarda mavi renk oluştu. Kuyucuklara 100 µl 1N HCl eklenerek reaksiyon durduruldu. 30 dakika içinde 450 nm dalga boyundaki plate okuyucu ile sonuçlar alındı (Bio-Tek Mikro-Elisa Okuyucusu).

Gereçler

Sosyodemografik veri toplama formu; araştırmacılar tarafından geliştirilen yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim düzeyi gibi sosyodemografik bilgilerle birlikte hastanın ve ailesinin tıbbi ve psikiyatrik hastalık öyküsü, uygulanan tedavi yöntemlerini sorgulayan yarı yapılandırılmış form kullanıldı.

Hasta takip formu; her hastanın günlük ölçek puanlarını, uyku yoksunluğu tedavi günlerini ve ilaç tedavisi izlemine takip etmek amacıyla araştırmacılar tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış form kullanıldı.

SCID-I; (DSM III-R, eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme) majör depresyon tanısının konması ve eş tanı varlığını kontrol amacıyla kullanıldı. Eksen I tanıların konması için geliştirilmiş yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. Yapılandırılmış görüşmeler değerlendirme sürecinin standardizasyonu ile tanının güvenilirliğinin artırılması, gözden kaçabilecek bazı semptomların sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. Geçerlik ve güvenilirlik çalışması Sorias ve ark. (124) tarafından yapılmıştır.

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D); ölçeğin 17 maddelik versiyonu hastaların depresyon düzeyini ölçmek için kullanıldı. HAM-D depresyonu olan hastaların depresyon düzeylerini ölçmede sıklıkla kullanılan ve ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. (125) tarafından 1996 yılında yapılmış bir ölçektir. HAM-D hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer, tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır ancak tek başına tanı koydurmaz. Her bir maddeye görüşmeci tarafından 0 ve 4 arasında puanlar verilir. En yüksek puan 52'dir. HAM-D'ye göre 0-7 puan depresyon yok, 8-15 puan hafif depresyon, 16 ve üstü majör depresyon olarak kabul edilir.

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A); ölçeğin 14 maddelik versiyonu hastaların anksiyete düzeylerini ölçmek için kullanıldı. Anksiyete çalışmalarında tedavinin gidişini değerlendirmek için en sık kullanılan yarı yapılandırılmış değerlendirme ölçeğidir. Her bir maddeye görüşmeci tarafından 0 ve 4 arasında puan verilir. En yüksek puan 56'dır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve ark. (126) tarafından yapılmıştır.

Beck Depresyon Ölçeği (Beck-D); depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel ve motivasyon ile ilgili belirtileri ölçmektedir. Ölçeğin amacı depresyon tanısı koymak değil, depresyon belirtilerinin derecesini nesnel olarak belirlemektir. Ölçeği hastanın kendisi doldurur. 21 maddenin her birinde 4 seçenek vardır. Her madde 0 ve 3 arasında puan alır. En yüksek puan 63'tür. Ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışması Hisli (127) tarafından 1989 yılında yapılmıştır. Türkçe formunun kesim noktası 17 olarak alınmıştır. 17-25 puan arası hafif-orta depresyon, 25 puan ve üstü majör depresyon olarak değerlendirilir.

Serum BDNF düzeyi ölçümleri "Promega BDNF Emax® Immunoassay System G7611" kiti ile yapıldı.

Etik Kurul Onayı

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 22.10.2004 tarih ve 102-11871 sayılı yazısı ile Etik Kurul onayı alındı. Etik Kurul onay yazısı ekte sunulmuştur (EK 2).

İstatistik

Verilerin istatistiksel analizi Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi Dekanlığı'na ait S0064 Minitab Release 13 paket programı (Lisans no: wcp 1331.00197) kullanılarak yapıldı. Yöntem olarak nümerik değerlerin ortalama ve standart sapmaları, nonparametrik değerlerin frekansları alındı. Grupların karşılaştırılması parametrik yöntemler kullanılarak yapıldı, varyans analiz (ANOVA) ve ikili karşılaştırmalarda Student-t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmaya, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, yatırılarak veya ayaktan takip edilen, çalışma ölçütlerine uyan 41 hasta ve sağlıklı gönüllü 31 kişi dahil edildi. Sağlıklı ve gönüllü 31 kişi kontrol grubuna alındı. Hastaların 22'si (%53.66) ilaç grubuna, 19'u (%46.34) ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubuna rastgele olarak dağıtıldı (Tablo 1). En küçük yaş 19, en yüksek yaş 62 olarak saptandı. İlaç grubu yaş ortalaması 33.27 ± 11.18 , ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubu yaş ortalaması 40.00 ± 11.69 ve kontrol grubu yaş ortalaması 35.00 ± 12.24 olarak bulundu (Tablo 2). Grupların yaş ortalamaları arasındaki fark anlamlı değildi ($F=1.78$, $p=0.17$). İlaç grubunda 15 kadın, 7 erkek; ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda 15 kadın, 4 erkek hasta; kontrol grubunda ise 20 kadın, 11 erkek bulunmaktaydı (Tablo 3). Çalışmaya katılanlardan 2 kişi okur yazar değildi, 38 kişi orta öğrenim mezunu, 32 kişi ise yüksek öğrenim mezunuydu (Tablo 4).

Tablo 1. Tedavi gruplarına göre hastaların dağılımı

Hasta grupları	n	%
İlaç grubu	22	53.66
İBUY grubu	19	46.34
Toplam	41	100.00

İBUY: İlaçla birlikte uyku yoksunluğu.

Tablo 2. Gruplara göre yaş dağılımı

	n	ortalama±ss
İlaç grubu	22	33.27±11.18
İBUY grubu	19	40.00±11.69
Kontrol grubu	31	35.00±12.24

İBUY: İlaçla birlikte uyku yoksunluğu.

Tablo 3. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

	Kontrol	İlaç	İBUY	Toplam
Kadın	20	15	15	50
Erkek	11	7	4	22
Toplam	31	22	19	72

İBUY: İlaçla birlikte uyku yoksunluğu.

Tablo 4. Gruplara göre eğitim durumu

	Kontrol	İlaç	İBUY	Toplam
Okur yazar değil	2	-	-	2
Orta öğrenim	12	11	15	38
Yüksek öğrenim	17	11	4	32
Toplam	31	22	19	72

İBUY: İlaçla birlikte uyku yoksunluğu.

Başlangıçta sertralin dozu her hastaya 50 mg/gün olarak başlandı. Ancak yeterli iyilik hali gözlenmeyen hastaların ilaç dozu takiplerde arttırıldı. İlaç grubundaki 22 hastadan 14'ü 50 mg/gün, 7'si 100 mg/gün ve 1'i 150 mg/gün sertralin ile çalışmayı tamamladı. İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubundaki 19 hastadan 15'i 50 mg/gün, 3'ü 100 mg/gün ve 1'i 150 mg/gün sertralin ile çalışmayı tamamladı. 42. günde ortalama sertralin dozu ilaç grubunda 70.45±29.52 mg/gün, ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda 63.16±28.10 mg/gün'dü. İki grup arasında sertralin dozları istatistiksel olarak farklı değildi (t=0.81, p=0.42). İlaç grubundaki hastalara 2 tanesi hariç benzodiazepin verilmedi. Bu 2 kişiden biri tedavi boyunca lorazepam 2 mg/gün, diğeri ise 28 gün alprazolam 0.5 mg/gün ve sonraki 14 gün lorazepam 2.5 mg/gün kullandı. İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubundaki 19 hastanın 11'ine benzodiazepin verilmedi. Bu gruptan 3 kişiye toplam 7 kere lorazepam 1 mg, 1 kişiye toplam 13 kere lorazepam 1 mg, 1 kişiye toplam 3 kere lorazepam 1 mg, 1 kişiye toplam 5 kere

lorazepam 1 mg ve 18 kere lorazepam 2.5 mg, 1 kişiye 14. günden sonra lorazepam 3 mg/gün, 1 kişiye 14. günden sonra alprazolam 0.25 mg/gün olarak benzodiazepin verildi.

Başlangıç HAM-D değerleri ortalaması ilaç grubunda 24.32±5.02, ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda 25.53±4.46 ve kontrol grubunda 1.77±2.07 olarak saptandı (Tablo 5). Başlangıç değerlerinin ANOVA ile karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı fark bulundu (F=273.97, p=0.00). Bu fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır. Başlangıç HAM-D değerleri ortalaması ilaç ve ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grupları arasında farklı değildi (t=-0.81, p=0.42). 7. gün HAM-D değerleri ilaç grubunda 15.73±6.10, ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda 7.37±4.02 ve iki grup arasındaki fark anlamlı olarak bulundu (t=5.09, p=0.00). 14. gün HAM-D değerleri ilaç grubunda 12.86±5.75, ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda 8.68±5.56 ile anlamlı olarak farklı bulunurken (t=2.36, p=0.02); 28 ve 42. günlerde HAM-D değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (t=1.26, p=0.21 ve t=-0.06, p=0.95). 42. gün HAM-D değerleri ilaç grubunda 6.41±4.26, ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda 6.53±7.21 olarak bulundu. Kontrol grubunda uyku yoksunluğu öncesi ve sonrası HAM-D değerleri ortalamaları karşılaştırıldığında saptanan artış anlamlı bulunmadı (t=-0.76, p=0.45).

Tablo 5. Grupların HAM-D takipleri

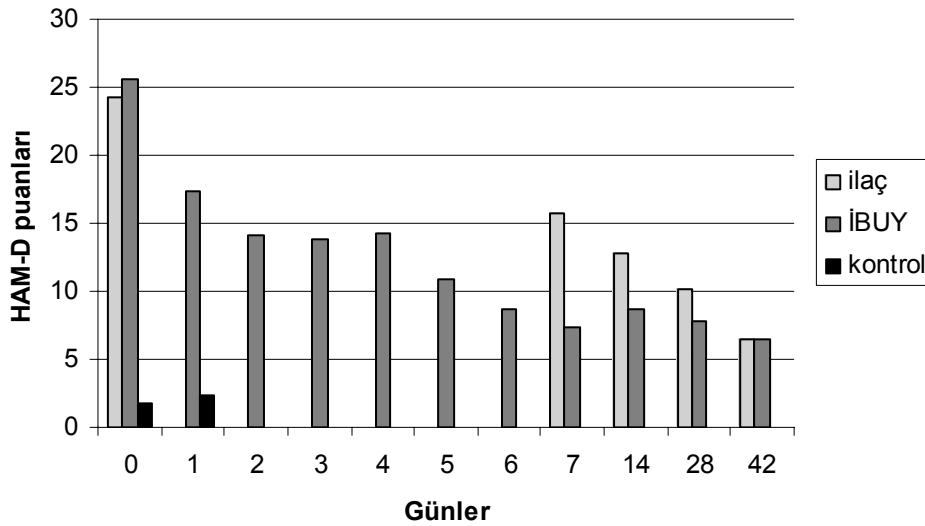
	İlaç grubu HAM-D	İBUY grubu HAM-D	Kontrol grubu HAM-D
Gün	ort± ss	ort± ss	ort±ss
0	24.32±5.02*	25.53±4.46*	1.77±2.07*
1	-	17.42±6.07**	2.30±1.86***
2	-	14.10±5.74	-
3	-	13.82±6.96	-
4	-	14.31±6.93	-
5	-	10.82±6.53	-
6	-	8.72±5.47	-
7	15.73±6.10	7.37±4.02	-
14	12.86±5.75	8.68±5.56	-
28	10.15±5.96	7.74±5.97	-
42	6.41±4.26****	6.53±7.21*****	-

HAM-D: Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği; **İBUY:** İlaçla birlikte uyku yoksunluğu.

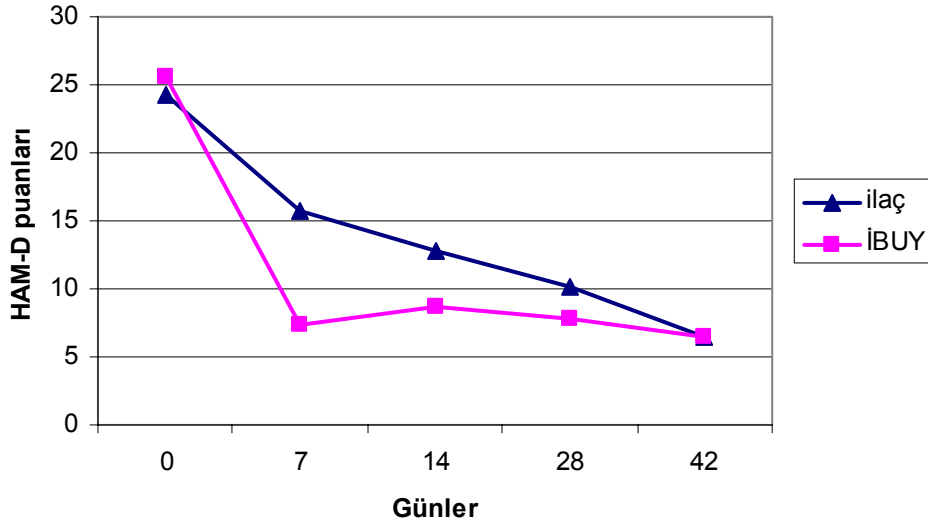
*F=273.97, p=0.00; **t=7.16, p=0.00; ***t=-0.76, p=0.45; ****t=13.20, p=0.00; *****t=13.08, p=0.00.

İlaç grubunda 7, 14, 28 ve 42. gün HAM-D değerlerinin her biri başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında değişimler anlamlı bulundu ($p=0.00$). İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda HAM-D değerlerindeki değişimler de başlangıca göre anlamlı olarak farklı saptandı ($p=0.00$). İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda 7. günden sonra HAM-D değerlerinde azalma devam etmekle birlikte, 7. gün ile sonraki günler arasındaki HAM-D farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Grupların HAM-D değerlerinin günlere göre değişimi Şekil 1, 2 ve 3'te gösterilmiştir.

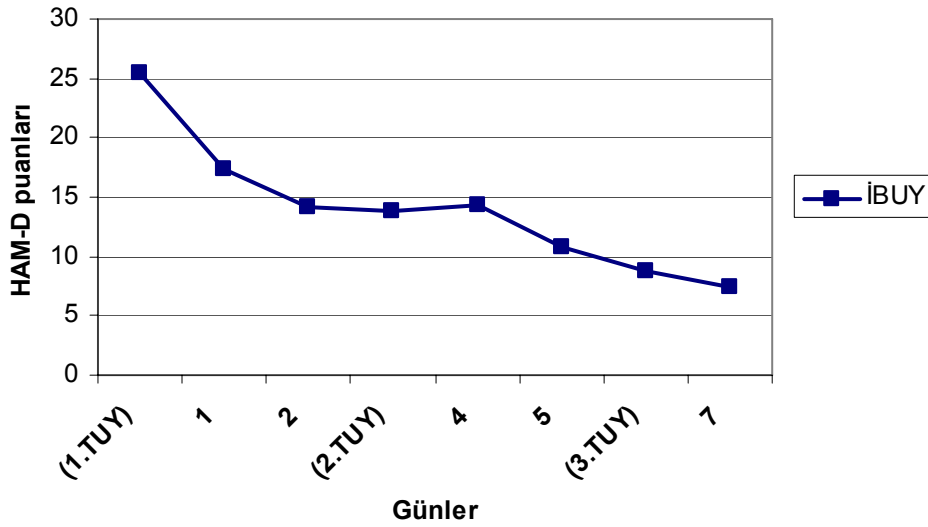
Tedaviye yanıt oranı HAM-D değerinde %50 düşme olarak kabul edildiğinde 42. günde ilaç grubunda 22 kişiden 2'si (%9.09) tedaviye yanıtı kabul edildi. İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda ise 42. günde 19 kişiden 4'ü (%21.05) tedaviye yanıtı bulundu. Her iki grupta birden tüm hastalarda tedaviye yanıt oranı %85.37 bulundu.



Şekil 1. Grupların günlere göre HAM-D puanları değişimi



Şekil 2. İlaç ve ilaçla birlikte uyku yoksunluğu gruplarının başlangıç, 7, 14, 28 ve 42. günlerdeki ortalama HAM-D puanları değişimi



Şekil 3. İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda tam uyku yoksunluğu (TUY) günleri ve HAM-D puanları ilişkisi

İlaç grubu ve ilaçla birlikte uyku yoksunluğu gruplarındaki evli ve bekar hastaların başlangıç HAM-D puanları karşılaştırıldığında, evlilerin başlangıç HAM-D puanı 24.17 ± 4.68 , bekarların başlangıç HAM-D puanı 26.47 ± 4.93 bulundu ancak bu fark anlamlı değildi ($t=1.45$, $p=0.16$).

Başlangıç HAM-A değerleri ilaç (21.59 ± 5.53) ve ilaçla birlikte uyku yoksunluğu (25.67 ± 8.15) grupları arasında istatistiksel olarak farklı değildi ($t=-1.88$, $p=0.07$). Uyku yoksunluğu uygulanan grupta ilaç grubuna göre ilk hafta sonunda HAM-A değerleri

istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşmüştü ($t=4.10$, $p=0.00$). 28. günde her iki grupta HAM-A değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($t=0.91$, $p=0.37$) (Tablo 6).

İlaç grubu ve ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubu HAM-A değerleri tüm günlerde başlangıca göre anlamlı derecede azalmış bulundu. İlaç grubunda sadece 7. ve 14. gün HAM-A değerleri arasındaki fark anlamlı değildi ($t=1.93$, $p=0.07$). İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda HAM-A değerlerinde 7. günden sonraki azalmalardaki fark anlamlı değildi. Grupların HAM-A değerlerinin günlere göre değişimi Şekil 4, 5 ve 6'da gösterilmiştir.

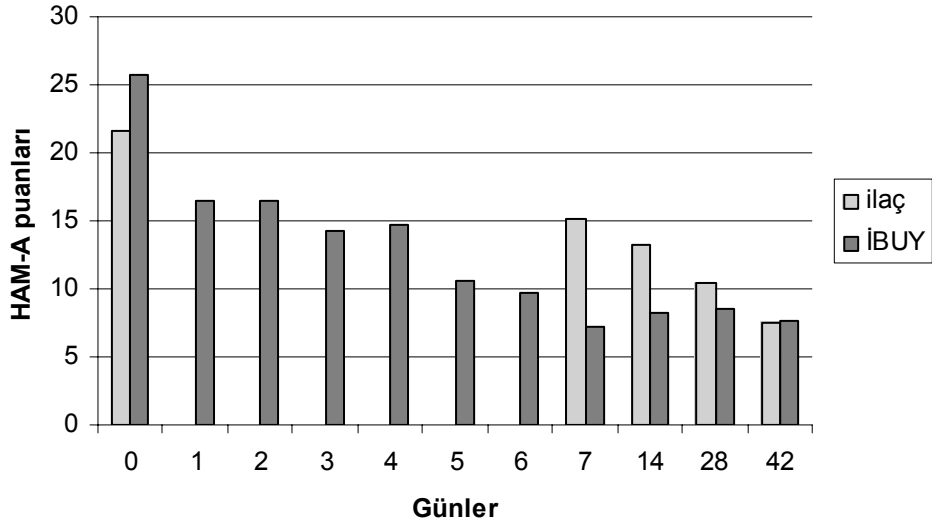
İlaç grubu ve ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda başlangıç Beck-D değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($t=-1.49$, $p=0.14$). 7. günde her iki grup arasında Beck-D değerleri anlamlı olarak farklıydı ($t=4.45$, $p=0.00$). 28. günden itibaren her iki grup Beck-D değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7). Grupların Beck-D değerlerinin günlere göre değişimi Şekil 7, 8 ve 9'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Grupların HAM-A takipleri

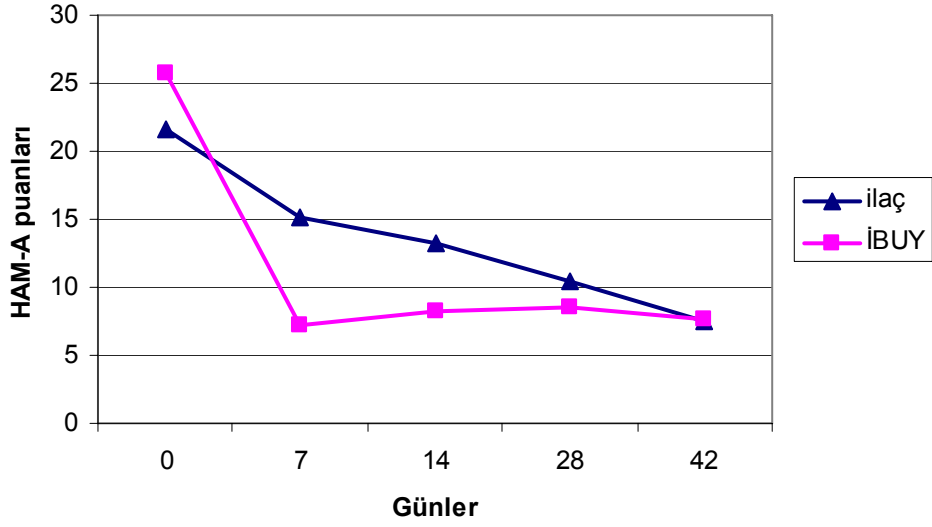
	İlaç grubu HAM-A	İBUY grubu HAM-A
Gün	ort± ss	ort± ss
0	21.59±5.53*	25.67±8.15*
1	-	16.47±9.13
2	-	16.50±11.92
3	-	14.25±9.06
4	-	14.74±6.12
5	-	10.59±7.01
6	-	9.78±5.94
7	15.18±7.43	7.16±4.49
14	13.24±6.04	8.26±5.48
28	10.45±7.20	8.47±6.30
42	7.43±5.46**	7.63±7.99***

HAM-A: Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği; **İBUY:** İlaçla birlikte uyku yoksunluğu.

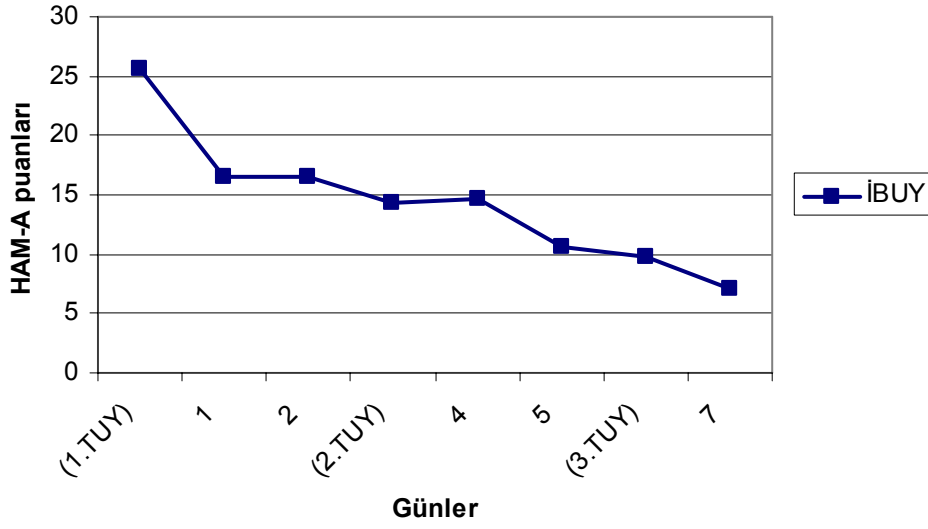
* $t=-1.88$, $p=0.07$; ** $t=8.66$, $p=0.00$; *** $t=8.07$, $p=0.00$.



Şekil 4. Grupların günlere göre HAM-A puanları değişimi



Şekil 5. Grupların günlere göre HAM-A puanları değişimi



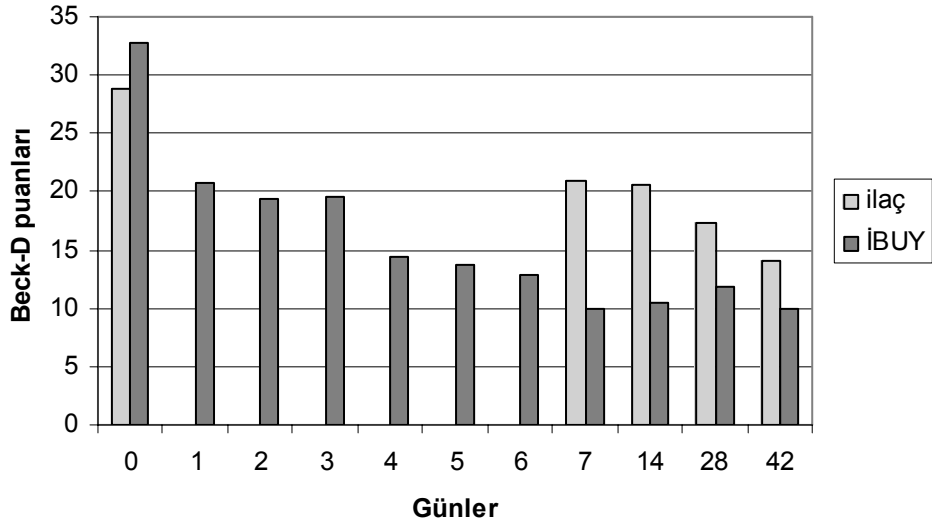
Şekil 6. İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda tam uyku yoksunluğu (TUY) günleri ve HAM-A puanları ilişkisi

Tablo 7. Grupların Beck-D takipleri

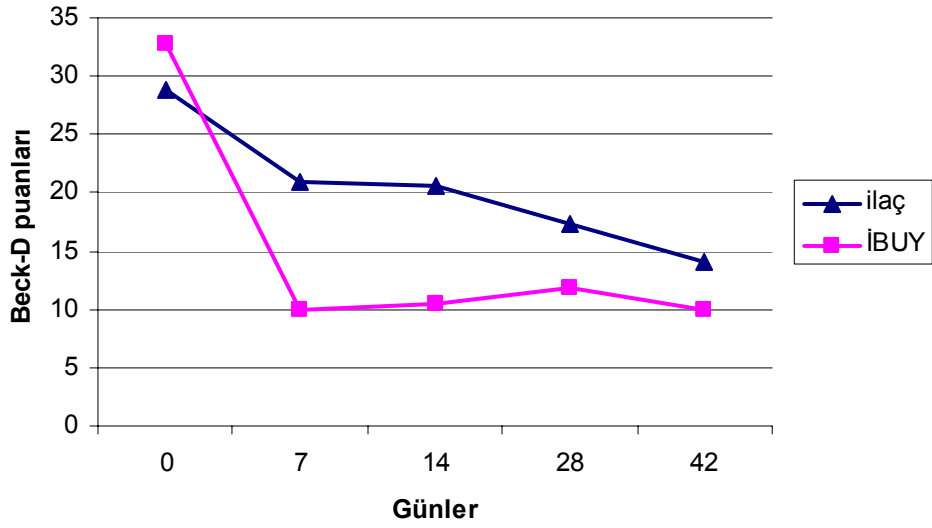
Gün	İlaç grubu	İBUY grubu
	Beck-D	Beck-D
	ort± ss	ort± ss
0	28.82±6.88*	32.78±9.89*
1	-	20.79±13.39
2	-	19.37±12.11
3	-	19.53±12.62
4	-	14.33±8.76
5	-	13.68±10.45
6	-	12.79±10.08
7	20.95±7.35	9.95±8.49
14	20.55±10.69	10.42±9.66
28	17.25±12.20	11.84±11.49
42	14.09±10.04**	9.89±12.20***

Beck-D: Beck depresyon ölçeği; İBUY: İlaçla birlikte uyku yoksunluğu.

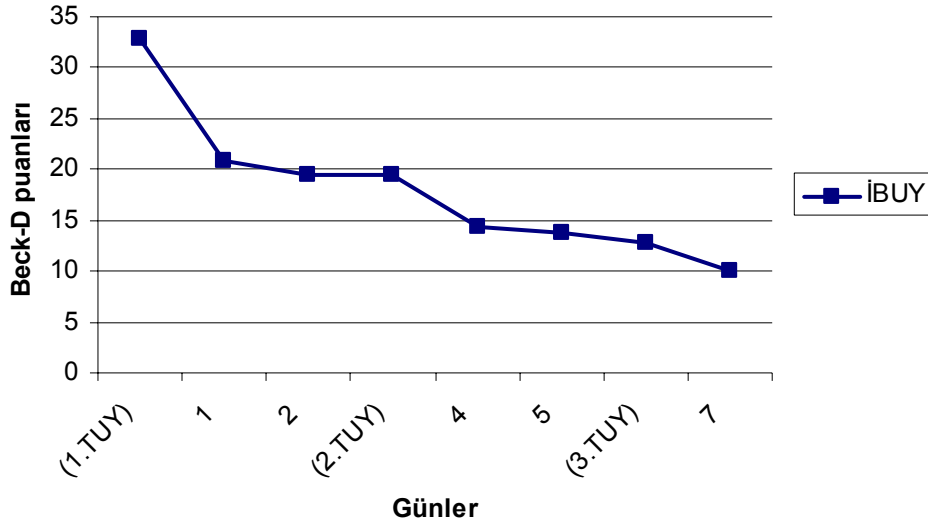
* t=-1.49, p=0.14; **t=6.36, p=0.00;***t=9.59, p=0.00.



Şekil 7. Grupların günlere göre Beck-D puanları değişimi



Şekil 8. Grupların günlere göre Beck-D puanları değişimi



Şekil 9. İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda tam uyku yoksunluğu (TUY) günleri ve Beck-D puanları ilişkisi

Başlangıç BDNF değerleri ortalamaları ilaç grubunda 19.54 ± 4.26 ng/ml, ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda 21.59 ± 4.34 ng/ml ve kontrol grubunda 33.83 ± 7.14 ng/ml olarak saptandı (Tablo 8). Kontrol grubu nedeniyle bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($F=48.34$, $p=0.00$). Başlangıç BDNF değerleri ilaç grubu ve ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grupları arasında farklı değildi ($t=-1.53$, $p=0.13$). Uygulanan 3 tam uyku yoksunluğundan sonraki (7. gün) BDNF değerleri ilaç grubunda 27.01 ± 4.03 ng/ml ve ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda 30.95 ± 5.57 ng/ml bulundu. Gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulundu ($t=-2.52$, $p=0.02$). 14. gün BDNF değerleri istatistiksel olarak farklı değildi ($t=-0.04$, $p=0.97$). İlaç grubunda BDNF değerleri ortalamaları 42. günde 52.29 ± 6.76 ng/ml, ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda 45.20 ± 8.85 ng/ml bulundu. 42. günde ilaç grubunda ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubuna göre daha fazla olan artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t=2.65$, $p=0.01$). İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda BDNF değerleri her ölçümde anlamlı olarak yükselmiş olarak saptandı ($p=0.00$).

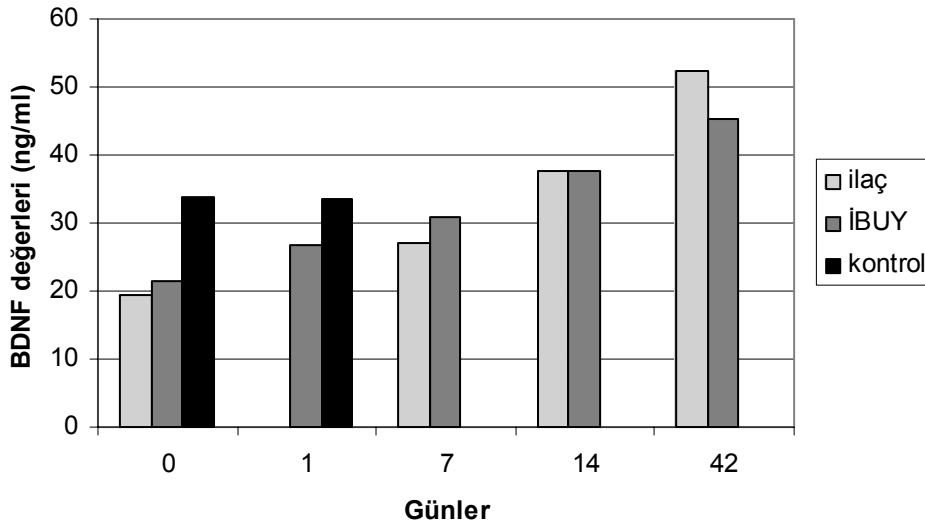
İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda 1. tam uyku yoksunluğu öncesi ölçülen serum BDNF düzeyinin (21.59 ± 4.34 ng/ml) uyku yoksunluğu tedavisi sonrasında (26.81 ± 4.40 ng/ml) hızlı ve belirgin bir yükselme gösterdiği saptandı. Bu yükselme istatistiksel olarak anlamlıydı ($t=-8.20$, $p=0.00$). Kontrol grubunda uyku yoksunluğu öncesi ve sonrası BDNF değerleri değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($t=0.42$, $p=0.68$). Grupların BDNF değerlerinin günlere göre değişimi Şekil 10'da gösterilmiştir.

Tablo 8. Grupların BDNF takipleri

	İlaç grubu BDNF	İBUY grubu BDNF	Kontrol grubu BDNF
Gün	ort±ss (ng/ml)	ort±ss (ng/ml)	ort±ss (ng/ml)
0	19.54±4.26*	21.59±4.34*	33.83±7.14*
1	-	26.81±4.40	33.38±7.80**
7	27.01±4.03	30.95±5.57***	-
14	37.65±8.58	37.76±7.87	-
42	52.29±6.76	45.20±8.85	-

İBUY: İlaçla birlikte uyku yoksunluğu.

*F=48.34, p=0.00; **t=0.42, p=0.68; ***t=-2.52, p=0.02.



Şekil 10. Grupların günlere göre BDNF değerleri değişimi

İlaç grubunda HAM-D ve BDNF korelasyonları incelendiğinde, sadece 7. gün BDNF değerinin HAM-D değerleriyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan hafif derecede negatif korelasyonları olduğu saptandı. 7. gün BDNF değerleri ile 0. gün HAM-D değerleri için $r=-0.27$, $p=0.25$. 7. gün BDNF değerleri ile 7. gün HAM-D değerleri için $r=-0.27$, $p=0.25$. 7. gün BDNF değerleri ile 14. gün HAM-D değerleri için $r=-0.26$, $p=0.26$. 7. gün BDNF değerleri ile 42. gün HAM-D değerleri için $r=-0.31$, $p=0.18$.

İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda 7. gün BDNF değerleri ile 7. gün HAM-D değerleri için $r=0.25$, $p=0.31$. 7. gün BDNF değerleri ile 14. gün HAM-D değerleri için $r=0.33$, $p=0.18$. 42. gün BDNF değerleri ile 7. gün HAM-D değerleri için $r=0.25$, $p=0.33$. Ancak bu hafif derecedeki korelasyonlar da anlamlı bulunmadı.

Tablo 9. Hasta gruplarına göre HAM-D, HAM-A, Beck-D, BDNF başlangıç (0) ve bitiş (42) değerlerinin karşılaştırması

	Hasta grubu	ort±ss	t	p
HAM-D 0	İlaç	24.32±4.87	-0.81	0.42
	İBUY	25.53±4.96		
HAM-D 42	İlaç	6.41±5.24	-0.06	0.95
	İBUY	6.53±6.66		
HAM-A 0	İlaç	21.59±6.93	-1.87	0.07
	İBUY	25.67±7.28		
HAM-A 42	İlaç	7.43±5.20	-0.10	0.93
	İBUY	7.63±8.44		
Beck-D 0	İlaç	28.82±8.57	-1.50	0.15
	İBUY	32.78±9.03		
Beck-D 42	İlaç	14.09±10.14	1.21	0.23
	İBUY	9.89±13.25		
BDNF 0	İlaç	19.54±3.90	-1.53	0.14
	İBUY	21.59±5.18		
BDNF 42	İlaç	52.29±10.14	2.65	0.01
	İBUY	45.20±6.95		
42. gün sertralin dozları	İlaç	70.45±22.45	0.81	0.43
	İBUY	63.16±36.51		

İBUY: İlaçla birlikte uyku yoksunluğu.

İlaç ve ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grupları arasında 0. ve 42. gün HAM-D, HAM-A, Beck-D, BDNF değerleri ve 42. gün sertralin dozları karşılaştırıldı (Tablo 9). Her iki grup arasında 0. ve 42. günlerde HAM-D, HAM-A, Beck-D puanlarında anlamlı bir fark yoktu. İki grup arasında 42. gün ortalama sertralin dozları da istatistiksel olarak farklı değildi. Ancak her iki grup arasında 0. gün BDNF değerleri farklı değilken, 42. gün BDNF değerleri ilaç

grubunda (52.29 ± 10.14) ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubundan (45.20 ± 6.95) anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($t=2.65$, $p=0.01$).

İlaç ve ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda kadın ve erkekler arasında 0. gün HAM-D, HAM-A ve BDNF değerleri ile 42. gün HAM-D, HAM-A, Beck-D değerlerinde istatistiksel bir fark saptanmadı (Tablo 10). Ancak 0. gün Beck-D puanları kadınlarda 32.28 ± 8.43 , erkeklerde 26.18 ± 7.26 bulundu. Kadınlardaki 0. gün Beck-D puanı yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($t=2.11$, $p=0.04$). 42. gün BDNF değerleri kadınlarda 46.81 ± 8.24 ng/ml, erkeklerde 53.92 ± 7.64 ng/ml bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($t=-2.27$, $p=0.03$).

Tablo 10. Cinsiyete göre hastaların değerlendirilmesi

	Cinsiyet	ort\pmss	t	p
HAM-D 0	Kadın	24.47 \pm 4.61	-0.91	0.37
	Erkek	26.00 \pm 5.16		
HAM-D 42	Kadın	5.80 \pm 5.57	-1.23	0.23
	Erkek	8.27 \pm 6.08		
HAM-A 0	Kadın	23.69 \pm 7.77	0.38	0.71
	Erkek	22.73 \pm 4.90		
HAM-A 42	Kadın	6.79 \pm 6.79	-1.02	0.32
	Erkek	6.41 \pm 6.41		
Beck-D 0	Kadın	32.28 \pm 8.43	2.11	0.04
	Erkek	26.18 \pm 7.26		
Beck-D 42	Kadın	12.60 \pm 11.97	0.43	0.67
	Erkek	10.91 \pm 8.95		
BDNF 0	Kadın	20.34 \pm 3.91	-0.35	0.73
	Erkek	20.89 \pm 5.63		
BDNF 42	Kadın	46.81 \pm 8.24	-2.27	0.03
	Erkek	53.92 \pm 7.64		
42. gün sertralin dozları	Kadın	66.67 \pm 27.33	-0.15	0.88
	Erkek	68.18 \pm 33.71		

İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda HAM-D değerleri ile Beck-D değerleri arasında 0. gün ($r=0.51$, $p=0.03$), 7. gün ($r=0.68$, $p=0.00$), 14. gün ($r=0.76$, $p=0.00$), 28. gün ($r=0.79$, $p=0.00$) ve 42. günde ($r=0.86$, $p=0.00$) pozitif korelasyon saptandı. İlaç grubunda ise HAM-D değerleri ile Beck-D değerleri arasında 14. gün ($r=0.61$, $p=0.00$), 28. gün ($r=0.75$, $p=0.00$) ve 42. günde ($r=0.74$, $p=0.00$) pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca ilaç grubunda 0. gün HAM-D ile 7. gün Beck-D arasında ($r=0.43$, $p=0.04$) ve 14. gün HAM-D ile 7. gün Beck-D arasında ($r=0.64$, $p=0.00$) pozitif korelasyon saptandı.

Tüm gruplarda yaş ve BDNF düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Kontrol ve hasta gruplarının cinsiyetleri, yaşları, ölçek puanları ve BDNF değerleri Tablo 11-13'te gösterilmiştir.

Tablo 11. Kontrol grubu verileri

	ADI SOYADI	CİNSİYET	YAŞ	HAM-D 0	HAM-D 1	BDNF 0 (ng/ml)	BDNF 1 (ng/ml)
1	GD	E	26	0	4	31.1	33.7
2	TS	K	23	3	5	27.8	21.7
3	OG	E	25	2	4	31.8	31.6
4	RK	K	25	4	7	44.5	38.1
5	AS	K	26	3	4	40.4	41.5
6	HT	E	26	2	4	37.0	35.7
7	YH	E	23	1	2	44.3	34.4
8	SG	E	24	0	5	43.5	56.4
9	AK	E	27	8	2	44.4	37.2
10	MK	E	27	0	1	38.5	40.3
11	HE	K	38	7	2	33.4	36.4
12	MP	K	57	1	0	47.8	45.7
13	EG	K	24	3	3	35.9	30.6
14	EÖ	K	23	1	1	24.9	27.0
15	ES	K	26	2	2	20.7	27.9
16	RH	K	23	2	2	32.2	35.4
17	BÖ	E	24	2	1	32.3	19.3
18	FK	K	56	-	2	27.4	37.1
19	NT	K	37	-	5	31.6	33.2
20	SK	E	41	2	1	41.4	39.2
21	MÇ	K	48	0	0	27.9	27.2
22	EÖ	K	54	0	2	31.5	32.6
23	ZK	K	62	0	0	24.8	34.8
24	MSK	K	39	2	1	35.6	37.4
25	SK	K	43	1	0	32.6	25.5
26	MY	E	31	0	1	29.6	26.9
27	AG	E	52	0	1	35.7	36.7
28	HB	K	34	-	-	35.1	29.1
29	SK	K	29	0	-	31.9	31.4
30	SB	K	44	-	-	19.3	17.7
31	RK	K	48	-	-	39.7	33.3

Tablo 12. İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubu verileri

	ADI SOYADI	PROTOKOL NUMARASI	CİNSİYET	YAŞ	HAM-D 0	HAM-D 42	HAM-A 0	HAM-A 42	Beck-D 0	Beck-D 42	BDNF 0 (ng/ml)	BDNF 42 (ng/ml)
1	RF	846628	E	52	29	8	31	8	20	13	17.0	53.6
2	FÇ	859850	K	59	23	1	24	1	35	0	20.0	54.4
3	AB	869395	E	45	28	16	22	12	33	7	27.9	55.0
4	HK	878746	K	36	18	7	16	12	22	11	18.2	44.3
5	HK	923394	K	42	28	2	33	3	36	1	24.5	47.3
6	GS	126093	K	35	18	0	9	1	25	1	26.4	63.0
7	HÇ	143965	E	55	29	12	22	11	23	13	33.4	53.3
8	NT	161423	K	45	28	0	34	1	32	0	23.2	48.0
9	AA	1172772	E	42	30	18	28	18	41	28	18.3	37.1
10	Bİ	1172837	K	40	31	3	36	6	35	13	21.6	42.0
11	DD	972850	K	20	34	25	40	31	58	48	16.7	35.4
12	NK	995541	K	46	24	14	28	18	51	19	20.8	35.4
13	BG	198265	K	47	19	5	22	8	22	3	21.0	51.9
14	FA	995679	K	44	21	2	14	1	29	15	16.3	31.5
15	TK	1032823	K	44	25	2	-	6	29	3	22.0	41.9
16	DT	1058844	K	21	25	2	20	3	30	0	21.0	36.2
17	FP	1074967	K	45	23	6	25	4	32	13	24.0	-
18	MY	1174257	K	19	25	1	24	1	-	0	20.8	35.8
19	AE	1069816	K	23	27	0	34	0	37	0	17.2	47.5

Tablo 13. İlaç grubu verileri

	ADI SOYADI	PROTOKOL NUMARASI	CİNSİYET	YAŞ	HAM-D 0	HAM-D 42	HAM-A 0	HAM-A 42	Beck-D 0	Beck-D 42	BDNF 0 (ng/ml)	BDNF 42 (ng/ml)
1	HÇ	805163	E	34	23	5	23	12	19	11	15.3	47.3
2	EVA	809728	K	26	24	15	17	13	27	24	13.3	50.2
3	GT	812717	K	40	25	6	19	5	34	16	17.7	-
4	HG	838525	K	37	24	5	17	4	28	18	23.3	46.5
5	MD	4260	K	41	18	10	21	5	32	27	17.2	-
6	ÖÜ	877000	K	25	21	4	17	3	35	25	17.3	-
7	LE	858991	K	23	32	10	27	8	36	15	20.1	51.8
8	SH	852204	K	44	25	12	19	19	27	35	22.2	37.8
9	TE	871223	E	20	18	6	14	6	17	6	24.4	60.2
10	HT	1145459	E	47	35	12	27	15	25	22	18.6	-
11	EB	887204	E	21	29	0	20	0	25	3	21.7	59.8
12	CK	887591	E	49	20	3	17	3	34	0	17.3	60.5
13	ÖY	920710	K	25	33	9	32	10	38	28	26.6	61.6
14	YE	967640	K	30	18	6	14	8	24	8	19.5	59.3
15	MD	932612	K	59	22	5	28	3	36	17	15.8	47.4
16	PM	967431	K	20	32	1	24	3	40	8	18.4	52.5
17	BK	589028	K	22	25	8	15	7	29	17	19.1	53.1
18	NK	1003646	E	40	21	11	25	17	28	17	15.8	58.5
19	NC	777300	K	39	25	0	34	3	36	0	21.7	48.5
20	DU	1068556	K	20	20	9	23	12	15	9	31.1	46.2
21	LÇ	1109788	K	28	21	4	21	-	26	4	13.4	47.7
22	MT	1130837	E	42	24	0	21	0	23	0	20.0	-

TARTIŞMA

Bu çalışmada tam uyku yoksunluğunun ilk uygulamadan itibaren majör depresyonda çok hızlı düzelme ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Bu düzelme sonraki uyku yoksunluğu uygulamalarında da devam etmiştir. Bu etki hastaların HAM-D puanlarındaki düşme ile izlenmiştir. İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda başlangıç HAM-D puanları ortalaması ilk uyku yoksunluğu uygulaması sonrasında belirgin olarak ve istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür. Uygulanan her bir uyku yoksunluğundan sonra HAM-D puanlarındaki devam eden düşme, her bir uygulamanın önceki uygulamaların antidepresan etkisini arttırdığını göstermektedir. Bununla birlikte en fazla düşme ilk uygulamada olduğundan esas olarak ilk uygulama en güçlü antidepresan etkiyi göstermekte ancak etkisi kısa sürdüğünden diğer uygulamalar bu etkinin devamını ve pekişmesini sağlamaktadır. İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda 7. ve 14. günlerdeki HAM-D puanlarının ilaç grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunması uyku yoksunluğunun depresyon tedavisinde hızlı ve güçlü etkisini göstermektedir. Anlamlı olmamakla birlikte sonraki günlerde de HAM-D puanları ilaç grubuna göre daha düşük seyretti ancak 42. günde her iki grup HAM-D puanları yaklaşık olarak eşitlenmiştir.

Sadece uyku yoksunluğunun depresyon tedavisindeki etkinliğini ve serum BDNF düzeylerine etkisini değerlendirdiğimiz ilk uyku yoksunluğu uygulaması sonucunda serum BDNF düzeyi 1 günde çok hızlı bir yükselme gösterdi. Çalışmamızda serum BDNF düzeyleri uyku yoksunluğu uygulanan grupta ilaç grubuna göre daha hızlı yükseldi. Son uyku yoksunluğu tedavisinden hemen sonra yani 7. günde BDNF düzeyi ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda ilaç grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. 7. günden sonra uyku yoksunluğu tedavisine devam edilmemiştir ve 14. gün BDNF düzeyleri her iki grupta

farklı bulunmamıştır. Bu da depresyon tedavisinde uyku yoksunluğunun ilaçla birlikte uygulandığında antidepresan yanıtın erken başlamasını sağladığını yani tedaviyi hızlandırıcı ve güçlendirici bir etkisinin olduğunu ancak uyku yoksunluğunun etkisinin bir süre sonra etkinliğinin azaldığını göstermektedir. Çalışmamızda her iki grupta da 0. ve 42. günlerde HAM-D, HAM-A ve Beck-D puanları arasında anlamlı bir fark olmaması ve iki grup arasında 42. gün ortalama sertralin dozlarının da istatistiksel olarak farklı olmaması da depresyon hastalarının homojen bir şekilde gruplara dağıldığını ve uyku yoksunluğu tedavisinin etkisinin geçici olduğunu göstermektedir.

Benzer şekilde yalnız başına ilaç tedavisi ve uyku yoksunluğu ile birlikte uygulanan ilaç tedavisinin etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada, Elsenga ve ark. (97) 3 grup depresyon hastasında yalnızca klomipramin, klomipramin ile uyku yoksunluğu ve plasebo ile uyku yoksunluğunun etkilerini karşılaştırmıştır. Bu 3 gruptan tedavide en etkili olanın klomipramin ile uyku yoksunluğu kombinasyonu olduğu, plasebo ile uyku yoksunluğu grubunda etkinliğin yalnızca klomipramin ile aynı olduğu saptanmıştır. İki uyku yoksunluğunun uygulandığı ilk hafta sonunda HAM-D puanları klomipramin ile uyku yoksunluğu grubunda yalnızca klomipramin grubundan daha düşük bulunmuştur. İkinci hafta sonunda bir farklılık saptanmamış olup sonuç olarak, klomipramin ile uyku yoksunluğu kombinasyonunun yalnızca klomipramine göre daha hızlı bir etki sağladığını bulmuşlardır. Bulguları çalışmamızla uyumludur.

Sadece ilaç tedavisi uyguladığımız grupta 7. günde ulaşılan BDNF değerine, tek uyku yoksunluğu ile 1. günde ulaşılmıştır. Henüz ilaç vermeden alınmış olan kanda saptanan bu hızlı BDNF yükselmesi uyku yoksunluğunun hızlı etki mekanizmasında önemli bir biyolojik kanıt olarak değerlendirilmiştir. Depresyonun olasılıkla birden fazla oluş mekanizması bulunmakta ve farklı tedavi biçimleri farklı mekanizmalar üzerinden etki ederek depresyonu düzeltmektedir. Antidepresan ilaçlar nörotransmitterler üzerinden olan etkilerini 7-14 günde göstermeye başlarken uyku yoksunluğu tedavisi olasılıkla daha farklı bir yoldan doğrudan BDNF düzeyini arttırarak ilk günde etkisini göstermektedir. Belki de uyku yoksunluğu tedavisinde tedavi etkisi ilaç tedavisinden farklı olarak daha fazla oranda BDNF ve nöroplastisite ile ilgili olabilir.

Serum BDNF düzeylerinin 0, 7, 14 ve 42. günlerde takip edildiği ilaç grubu hastalarının uygulanan sertralin tedavisi ile BDNF düzeylerinin her ölçümde arttığı saptanmıştır. Depresyonda olan hastaların BDNF düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığımızda anlamlı olarak daha düşüktü. İlaç tedavisi sonrası BDNF düzeyleri anlamlı olarak yükseldi. Bulgularımız serum BDNF düzeyinin düşmesinin depresyonun bir

belirteci olabileceğini ve iyileşmenin takibinde yol gösterici olabileceğini göstermektedir. Bulgularımız benzer çalışmalarla uyumluydu. Karege ve ark. (128), 30 majör depresyon hastasının serum BDNF düzeylerini 30 sağlıklı kontrol ile karşılaştırmıştır. Majör depresyon hastalarında serum BDNF düzeyleri ortalamasını sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır.

Gönül ve ark. (129) serum BDNF düzeyinin ilaç kullanmamış depresyon hastalarında, sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu bildirmiştir. Bu düşük serum BDNF düzeyinin depresyonda nöronal plastisite yetersizliğini yansıtabileceğini ve BDNF'nin majör depresyonun fizyopatolojisinde önemli bir rol oynuyor olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Antidepresan tedaviden sonra HAM-D değerleri düşerken, serum BDNF düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiğini saptamışlardır. Aydemir ve ark. (130), 10 majör depresyon hastasını venlafaksin ile 12 hafta takip etmişler ve sağlıklı kontroller ile depresyon hastalarının tedavi öncesi ile tedavi sonrası BDNF düzeylerini karşılaştırmışlardır. Depresyon hastalarında antidepresan ilaç tedavisi ile depresyonun düzeldiğini ve tedavi öncesi serum BDNF düzeylerinin tedaviden sonra anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir. Aydemir ve ark. (131) 20 sağlıklı kadın ve 20 depresyon hastası kadın ile yaptıkları çalışmada depresyon hastalarını 6 hafta essitalopram ile takip etmişlerdir. Sağlıklı kontroller ve depresyon hastalarının tedavi öncesi ile tedavi sonrası BDNF düzeylerini karşılaştırmışlardır. Antidepresan tedaviden sonra HAM-D değerlerinin düştüğünü ve BDNF düzeylerinin yükseldiğini saptamışlardır.

Lommatzsch ve ark. (132), 140 sağlıklı kişide yaş, kilo ve cinsiyete göre serum, plazma ve platelet BDNF düzeylerini karşılaştırmışlar. Plazmada BDNF düzeyleri yaş ve kilo arttıkça azalırken plateletlerde böyle olmadığı saptanmıştır. Plazma BDNF düzeylerinin cinsiyetten etkilenmediği ancak plateletlerde kadınların BDNF düzeyleri erkeklere göre daha düşük bulunmuştur. Plazma BDNF düzeylerinin platelet BDNF düzeyleri ile korelasyon gösterdiği, serum BDNF düzeylerinin serum serotonin düzeyleri ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Gervasoni ve ark. (133), 26 majör depresyon hastası ve 26 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmalarında tedavi öncesi ve sonrası serum BDNF düzeylerini karşılaştırmışlar ve depresyon hastalarında serum BDNF düzeylerinin düştüğünü, depresyon şiddeti ile BDNF düzeyi arasında bir ilişki olduğunu, antidepresan tedavi ile BDNF düzeylerinin yükseldiğini ve cinsiyetin BDNF düzeyini etkilemediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da benzer ilişki ortaya konmuştur.

Uyguladığımız 50-150 mg/gün dozundaki sertralin tedavisinin depresyonu iyileştirmede etkili olduğunu saptadık. Bu durum daha önceki çalışmalar ile uyumluydu.

Fabre ve ark. (86), randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmada 369 majör depresyon hastasında sertralinin etkinlik ve güvenliğini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonunda majör depresyon tedavisinde 50 mg/gün sertralinin daha yüksek dozlar kadar etkili olduğu ve daha az yan etkisi olduğu bildirilmiştir.

Majör depresyon tedavisinde sertralin ve fluoksetinin karşılaştırıldığı çok merkezli, çift kör bir çalışmada Sechter ve ark. (134), her iki ilacın da iyi tolere edildiğini, etkinliğinin oldukça iyi olduğunu bildirmiştir. Sertralin alan grupta çalışma sırasında ve sonunda HAM-D değerlerindeki düşmenin fluoksetin alan gruba göre daha fazla olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Carrasco ve ark. (135), ICD-10'a göre Karma Anksiyete ve Depresyon Bozukluğunda sertralinin etkinliğini araştırmışlar. 38 hasta 8 hafta boyunca ortalama 83.4 mg/gün doz sertralin ile takip edilmiştir. Çalışma sonunda 29 hasta (%76) tamamen düzelmiş ve 7 hasta (%24) tedaviye yanıtız olarak kabul edilmiştir. Sertralinin iyi bir etkinlik ve tolerabilite gösterdiği bildirilmiştir.

Shimizu ve ark. (3), antidepresan ilaç kullanmayan 16 depresyon hastası, ortalama 2.9 ± 3.4 yıldan beri antidepresan kullanan 17 depresyon hastası ve 50 sağlıklı kontrol olmak üzere 3 grubun serum BDNF düzeylerini karşılaştırmıştır. Çalışmamızla benzer şekilde depresyon hastalarında serum BDNF düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ve antidepresan ilaç tedavisinden sonra serum BDNF düzeyinin yükseldiğini göstermişlerdir.

Kim ve ark. (136), plazma BDNF düzeyleri ile majör depresyonda özkıyım davranışı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 30 sağlıklı kontrol ile karşılaştırdıkları, henüz özkıyım girişiminde bulunan 32 ve özkıyım girişimi olmayan 30 majör depresyon hastasında plazma BDNF düzeylerinin özkıyım girişiminde bulunan grupta anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Özkıyım girişimi olan ve olmayan depresyonlar arasında en uygun kesim noktasının 444.58 pg/ml olduğunu, özkıyım girişimi olmayan depresyon hastaları ile kontrol grubu plazma BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığını, ölümcül ve ölümcül olmayan özkıyım girişimleri arasında plazma BDNF düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

İlaç grubundaki hastaların HAM-D puanları çalışma sonunda başlangıca göre anlamlı olarak düştü. Sertralinin depresyon tedavisindeki etkinliğini gördüğümüz bu grupta da BDNF düzeyleri başlangıca göre anlamlı olarak yükseldi. 42. gün serum BDNF düzeyi ilaç grubunda, ilaçla birlikte uyku yoksunluğu grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca sağlıklı gönüllü kişilerin BDNF düzeyleri ile karşılaştırıldığında her iki grubun da 42. gün

BDNF değerleri sağlıklı kişilere göre anlamlı derecede yüksekti. Her iki grubun da 42. gün serum BDNF değerleri normal düzeyine işaret etmekteydi.

Sağlıklı kontrollere uyguladığımız tek tam uyku yoksunluğu kişilerin HAM-D puanlarında anlamlı bir değişiklik yapmadı. Aynı şekilde tek tam uyku yoksunluğu sağlıklı kontrollerin serum BDNF düzeylerinde de anlamlı bir değişiklik oluşturmadı. Bu durum uyku yoksunluğunun özellikle depresyonda olan kişilerde etkili olduğunu ancak sağlıklı kişilerde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Literatür de bu konuda çalışmamız verilerini desteklemektedir. Gerner ve ark. (137), bizim çalışmamıza benzer şekilde sağlıklı gönüllülerde uyku yoksunluğu uygulamasının duygudurumu yükseltmediğini saptamıştır.

Çalışmamızda hastaların serum BDNF düzeyi yükseldikçe, HAM-D puanlarının düştüğünü ve depresyonlarının düzeldiğini saptadık. BDNF ve antidepresan etki arasındaki ilişkinin değerlendirildiği Siuciak ve ark. (63), öğrenilmiş çaresizlik modeli uyguladıkları ratların orta beyinlerine BDNF infüzyonu yaptıkları çalışmalarında BDNF'nin antidepresan benzeri etkileri olduğunu göstermiştir. Shirayama ve ark. (76), hipokampusun dentat girusuna bir kere bilateral BDNF infüzyonu yaptıkları çalışmalarında hem öğrenilmiş çaresizlik modelinde hem de zorlu yüzme testinde antidepresan etki ortaya çıktığını göstermiştir.

Nibuya ve ark. (138), kronik antidepresan tedavinin erişkin sıçan beyninin farklı bölgelerinde BDNF mRNA ve protein ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir.

Chen ve ark. (67), majör depresyon hastalarında postmortem olarak immünohistokimyasal yöntemlerle anterior hipokampus bölümlerinde BDNF ekspresyonunu araştırmışlardır. Ölüm sırasında antidepresan tedavi alanlarda, almayanlar ile karşılaştırıldığında hipokampusun dentat girus, hilus ve supragranler bölgelerinde BDNF ekspresyonunun artmış olduğunu bulmuşlardır.

Uyku yoksunluğu tedavisinin serum BDNF düzeyine etkisi daha önce araştırılmamıştır. Ancak uyku yoksunluğunun depresyon tedavisindeki etkinliği pek çok çalışmada değerlendirilmiştir. Kuhs ve ark. (96), majör depresyon hastalarında amitriptilin tedavisi ile amitriptilinle birlikte uygulanan geç kısmi uyku yoksunluğu tedavilerini karşılaştırmıştır. Her iki grupta 14. günde HAM-D puanlarında anlamlı iyileşme saptanmış ancak daha sonra daha fazla iyileşme sadece kombine tedavi alan grupta gözlenmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde uyku yoksunluğunun hızlı antidepresan etkisi ilerleyen uygulamalarda azalarak devam etmiştir. İlk uyku yoksunluğu tedavisine yanıtın, sonraki seanslara yanıtın belirleyicisi olacağı ileri sürülmüştür. Dessauer ve ark. (139), trisiklik antidepresan almakta olan 18 dirençli depresyon hastasına ilave olarak 5 kez geç kısmi uyku yoksunluğu tedavisi uyguladıkları çalışmalarında uyku yoksunluğundan sonra hastaların

depresyonlarında anlamlı azalma saptamışlardır. Berger ve ark. (140), 33 majör depresyon hastasında yaptıkları çalışmalarında tam uyku yoksunluğu ile gözlenen hızlı duygudurum iyileşmesinin, ardından uygulanan uyku faz kayması ile korunabildiğini ileri sürmüşlerdir. Wiegand ve ark. (141), 18 majör depresyon hastasına 3 hafta boyunca düzenli aralıklarla toplam 6 tam uyku yoksunluğu tedavisi uygulamışlardır. 18 hastanın 13'ü ilk, 2'si ikinci, 1'i üçüncü uyku yoksunluğuna yanıt vermiştir. Ayrıca uyku yoksunluğu uygulamalarından birine yanıt verenlerin bir kısmının bir sonraki uygulamada yanıt vermediğini ancak ilerleyen uygulamalarda yeniden yanıt verebildiğini bildirmiştir.

Çalışmamızın verileri ve BDNF'nin nöroplastisite üzerine olan etkisi göz önüne alındığında, depresyonda uyku yoksunluğu tedavisi ilaç tedavisine göre nöroplastisite üzerine çok daha hızlı bir şekilde etki etmektedir. Uyku yoksunluğu deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda da uygulanmıştır. Bu çalışmalarda uyku yoksunluğunun nöroplastisite üzerine etkisi incelenmiş. Lopez-Rodriguez ve ark. (142), bir depresyon hayvan modeli olan zorlu yüzme testini kullanarak tam uyku yoksunluğunun etkilerinin antidepresan ilaçlar ile paralel olup olmadığını araştırmıştır. 24 saatlik uyku yoksunluğu sonrası sıçanlar serotonerjik antidepresanların etkilerine benzer şekilde yüzme davranışında artış ve hareketsizlikte azalma göstermiştir. Diğer bir çalışmada, Lopez-Rodriguez ve ark. (143), tam uyku yoksunluğunun depresyon fizyopatolojisinde önemli rol oynayan hipokampusta hücre dışı serotonin düzeylerini arttırdığı hipotezini araştırmışlardır. Uyku yoksunluğu uygulandığı gün serotonin düzeylerinde artış saptanmış ve bu düzey ertesi gün de devam etmiştir. Bu sonuçlar uyku yoksunluğunun antidepresan etkisini ve serotoninin rolünü göstermektedir. Grassi ve ark. (144), sıçanlara uygulanan 12 saatlik uyku yoksunluğunun hipokampal dentat girusta hücre sayısını ve proliferasyonunu anlamlı derecede arttırdığını saptamışlardır. Bu çalışma depresyon ve nöroplastisite arasındaki ilişkiye işaret etmektedir. Antidepresan ilaçların nöroplastisite üzerine etkisini araştıran Li ve ark. (145), kronik strese maruz bırakılmış farelere monoamino oksidaz inhibitörü bir antidepresan olan moklobemid vererek yaptıkları çalışmada BDNF'nin hipokampal nörogeneziste anahtar rol oynadığını bildirmiştir. Bu çalışmada normal kontrollerle karşılaştırarak kronik strese maruz bırakılmış farelerde hipokampal alanlarda BDNF düzeylerinin azaldığı ve moklobemid tedavisinden sonra BDNF düzeylerinin normale döndüğü gösterilmiştir. Guzman-Marin ve ark. (118), sıçanlarda yaptıkları çalışmalarında 8 ve 48 saatlik uyku yoksunluğu uygulamasından sonra hipokampusta BDNF ekspresyonu ve protein seviyelerinin arttığını saptamıştır.

Hwang ve ark. (146), Çin'de ortalama yaşları 75 ± 5.3 olan 110 depresyon hastası ve 171 sağlıklı kontrol üzerinde BDNF gen polimorfizmi ile depresyona yatkınlık arasındaki

ilişkiyi araştırmıştır. Kontrollere göre depresif hastalarda BDNF Val66Met genotip dağılımı anlamlı derecede farklı ve depresif hastalarda Met alelinde anlamlı derecede yükseklik saptanmıştır. Bu çalışmaya göre BDNF Val66Met polimorfizmi geriatrik depresyon için bir risk faktörüdür ve bu polimorfizm başlangıç yaşını, depresyonun şiddetini, bilişsel işlevleri ya da özkıyım girişim öyküsünü etkilememektedir.

Nakata ve ark. (147), Japon toplumunda BDNF geninin bipolar bozukluk geliştirmeye yatkınlıkta rolü olup olmadığını araştırmışlardır. BDNF geninde iki polimorfizm ile alelik ya da genotipik bir ilişki saptayamamışlar ve BDNF geninin bipolar bozukluğa yatkınlık yaratmadığını ileri sürmüşlerdir.

Hastalarımızın HAM-A ve Beck-D değerleri, HAM-D değerleri gibi başlangıçta gruplar arasında farklı değildi ve takiplerde anlamlı olarak düştü. Anksiyete semptomlarına depresyon hastalarında sık rastlanır. Depresyon düzeldikçe anksiyete düzeyinin de azalması ve bunun serum BDNF düzeyi ile ilişkisi depresyonun doğası gereğidir. Hastaların kendilerinin doldurduğu Beck Depresyon Ölçeği puanları HAM-D puanları ile benzerlik gösterir bir şekilde düştü. Ebrinç ve ark. (148), majör depresyon hastalarında geç kısmi uyku yoksunluğu ve antidepresan ilaç tedavilerinin bölgesel serebral kan akımına etkilerini araştırmıştır. 16 hasta ve 5 sağlıklı kontrole uyku yoksunluğu öncesi ve sonrası SPECT uygulanmış ve SPECT sonrası hastalara antidepresan tedavi başlanmıştır. Hasta grubunda uyku yoksunluğu sonrasında HAM-D ve Beck-D puanlarının, uyku yoksunluğu öncesine göre anlamlı oranda düştüğü ancak kontrol grubunda anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre uyku yoksunluğu öncesi bölgesel serebral kan akımı oranlarında sağ anterior temporal bölgede yüksek, sağ ve sol oksipital bölgede ve sol talamusta ise düşük değerler anlamlı olarak saptanmıştır. Hasta grubunda uyku yoksunluğu öncesi ve sonrası bölgesel serebral kan akımı oranlarında anlamlı bir değişiklik bulunmazken 6 haftalık antidepresan tedavi sonrası uyku yoksunluğu öncesine göre sağ parietal, sol anterior temporal ve sol frontal bölgelerde anlamlı düzeyde artış olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızdaki hasta sayısının görece düşüklüğü, gruplardaki kadın-erkek dağılımının farklılığı ve ilaç grubundaki hastalara 1.-6. günler arasında HAM-D, HAM-A, Beck-D uygulamamış olmamız çalışmamızda bir kısıtlılık oluşturabilir. Bu nedenle sonuçların bu açıdan değerlendirilmesi akılda tutulmalıdır.

Çalışmamız sonucunda tam uyku yoksunluğu tedavisinin depresyonu iyileştirmede hızlı ve güçlü etkili olduğunu saptadık. Uyku yoksunluğu tedavisi daha ilk uygulamada depresyonu düzeltmesiyle birlikte serum BDNF düzeylerini de hızlı bir şekilde yükseltti. Sağlıklı kişilere uyguladığımız uyku yoksunluğu kişilerin duygudurumlarını ve serum BDNF

düzeylerini etkilemedi. Sadece sertralin tedavisi verdiğimiz grupta depresyon, uyku yoksunluğu da uyguladığımız gruba göre daha geç düzelme gösterdi.

SONUÇLAR

Çalışmamızda iki gruba ayırdığımız majör depresyon hastalarına sertralin tedavisi ve sertralin ile birlikte tam uyku yoksunluğu tedavisi uygulayarak serum BDNF düzeylerini karşılaştırdık. Ayrıca sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubuna da uyku yoksunluğu uygulayarak duygudurum ve serum BDNF düzeyi üzerine olan etkilerini araştırdık.

1. Çalışmamızda majör depresyonu düzeltmede sertralinin 50-150 mg/gün tedavi dozunda etkinliğini bir kez daha gördük.
2. 8 gün içinde 3 kez ardışık tam uyku yoksunluğu uyguladığımız grupta ilk uyku yoksunluğu uygulamasından sonra sertralin tedavisi başladık. İlk uyku yoksunluğu uygulaması ile hastaların depresyonları hızla geriledi ve serum BDNF düzeyleri hızla yükseldi.
3. Sonraki iki tam uyku yoksunluğu uygulaması ile de hem depresyondaki düzelme hem de serum BDNF düzeyindeki yükselme devam etti.
4. Sadece sertralin alan grupla karşılaştırıldığında ilk hafta içinde olan bu hızlı BDNF yükselmesi uyku yoksunluğu uygulamaları bittikten sonra ivmesini kaybetti ve 14. günden itibaren iki grup arasındaki BDNF farkı ortadan kalktı.
5. HAM-D değerlerindeki her iki grup arasındaki fark ancak 28. günden itibaren ortadan kalktı.
6. Dolayısıyla uyku yoksunluğu tedavisinin etkisinin hızlı başlaması yanında hızlı sonlandığı da söylenebilir.
7. Sonuç olarak uyku yoksunluğu tedavisi ilaç tedavisine göre serum BDNF düzeyinde çok daha hızlı bir artış ve depresyonda çok daha hızlı bir düzelme sağlamaktadır ancak bu etki kısa sürmektedir.

8. Etkisinin devamı açısından uyku yoksunluğu tedavisi tek başına değil başka bir antidepresan tedavi ile birlikte kullanılmalıdır.
9. Sağlıklı kişilere uygulanan uyku yoksunluğu duygudurumu ve serum BDNF düzeyini etkilememektedir.
10. Hastaların anksiyete düzeyleri her iki grupta da depresyon düzeylerine paralel olarak düştü. Uyku yoksunluğu uygulaması hastaların anksiyete düzeyinde de hızlı bir düzelme sağladı.
11. Her iki hasta grubu arasında başlangıç ve bitiş depresyon ve anksiyete şiddetlerinde bir fark yoktu.
12. Başlangıçta depresyon ve anksiyete düzeyi açısından kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark saptamadık. Dolayısıyla her iki cinste depresyon şiddeti benzerdi.
13. Her iki grupta da HAM-D puanları ve hastaların kendilerinin doldurduğu Beck-D ölçeği puanları arasında pozitif korelasyon vardı.
14. Sonuç olarak depresyon hastalarında uyku yoksunluğu tedavisi tek bir uygulama ile birlikte antidepresan etkilerine paralel olarak serum BDNF düzeylerini olumlu yönde etkileyerek arttırmaktadır. Bu sonuç, uyku yoksunluğu tedavisinin etkisinin nöroplastisite üzerinden oluşabileceğini gösteren bir açılım getirmektedir. Nöroplastik değişmelerin çok hızlı gerçekleşebileceği ve bu nöroplastik değişmelerin antidepresan etkinlik ile aynı hızda ve korele olduğu ortaya konmuştur.

ÖZET

Majör depresyon toplumda oldukça yaygın görülen bir hastalıktır. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör depresyonda düzeyi azaldığı ve antidepresan ilaç tedavisi ile düzeyi yükseldiği bilinen bir nörotrofik faktördür. Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün nöroplastisitede önemli rolü vardır.

Bu çalışmanın amacı majör depresyon hastalarında tam uyku yoksunluğu tedavisinin hastaların depresyon düzeyine ve serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyine etkilerini belirlemektir. Bu amaçla majör depresyon hastaları yalnızca sertralin alan hastalar ve sertralinle birlikte uyku yoksunluğu tedavisi uygulanan hastalar olmak üzere iki gruba rastgele bir şekilde dağıtıldı. Sertralin ile birlikte uyku yoksunluğu uygulanan grupta ilk hafta içinde eşit aralıklarla ve ardışık olarak 3 kere tam uyku yoksunluğu tedavisi uygulandı. Bu grupta hastalara ilk uyku yoksunluğu uygulamasının ardından sertralin tedavisi başlandı. Ayrıca sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubuna da 1 kere tam uyku yoksunluğu uygulandı. Gruplarda 0., 1., 7., 14. ve 42. günlerde hastaların serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeylerine bakıldı. Hastaların depresyon ve anksiyete düzeyleri Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği ile takip edildi.

Sonuç olarak, uyku yoksunluğu tedavisinin majör depresyon hastalarında ilk uygulamada hızla depresyonu düzelttiği ve serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeylerini hızla arttırdığı saptandı. 7. günde sertralin ile birlikte uyku yoksunluğu uyguladığımız grupta serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyi sadece sertralin verilen gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ve hastaların depresyon düzeyi sertralinle birlikte uyku yoksunluğu tedavisi uygulanan grupta sadece sertralin verilen gruba göre anlamlı derecede daha düşüktü.

Sağlıklı kişilerde uyku yoksunluğu uygulaması kişilerin duygudurumunu ve serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyini etkilemedi.

Anahtar kelimeler: majör depresyon, tam uyku yoksunluğu, beyin kaynaklı nörotrofik faktör

EFFECTS OF TOTAL SLEEP DEPRIVATION ON SERUM BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR LEVELS IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSION

SUMMARY

Major depression is a wide spread disease in the population. Brain derived neurotrophic factor, a neurotrophic factor, is known to decrease in depression and increase with drug treatment. Brain derived neurotrophic factor has an important role in neuroplasticity.

This study aims to identify the effects of sleep deprivation on the treatment of major depression and the levels of the brain derived neurotrophic factor in the patients with major depression. Patients with major depression are randomly divided into two groups; sertraline monotherapy and sertraline plus sleep deprivation groups. Total sleep deprivation was performed in the first week in consecutive sleep deprivation days in the sertraline plus sleep deprivation group. In this group patients have been started sertraline after the first sleep deprivation procedure. One total sleep deprivation procedure has been applied to a control group which is formed by healthy volunteers. Brain derived neurotrophic factor serum levels are measured in both groups at the start, 1st, 7th, 14th, and 42th days. Patients depression and anxiety levels were evaluated by the Hamilton Depression Scale, Hamilton Anxiety Scale and Beck Depression Inventory.

In conclusion, sleep deprivation treatment has been found to treat depression and increase the levels of brain derived neurotrophic factor quickly. Brain derived neurotrophic

factor levels were significantly higher in the sertraline plus sleep deprivation group than the sertraline monotherapy group and depression levels of the patients were significantly lower in the sertraline plus sleep deprivation group than the sertraline monotherapy group at the 7th day of the study. Sleep deprivation therapy in the healthy individuals did not affect the mood and the levels of brain derived neurotrophic factor.

Key words: major depression, total sleep deprivation, brain derived neurotrophic factor

KAYNAKLAR

1. Işık E. Depresyon ve bipolar bozukluklar. İstanbul: Görsel sanatlar matbaası, 2003: 20-328.
2. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):732-9.
3. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003;54(1):70-5.
4. Öztürk M.O. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Yenilenmiş 8. baskı. Ankara: Feryal Matbaası; 2001:293-309.
5. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 1994;151(7):979-86.
6. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996;276(4):293-9.
7. Doğan O. Depresyonun epidemiyolojisi. *Duygudurum Dizisi* 2000;1:29-38.
8. Nemeroff CB, Schatzberg AF. Recognition and treatment of psychiatric disorders. Washington: American Psychiatric Press, 2005:23.
9. Stahl SM. Essential psychopharmacology. Second edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2000:136-97.
10. Cansever A. Depresyonda etyoloji. Coşar B (Editör). Depresyon'da. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005. s.25-37.

11. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry* 2006;163(1):109-14.
12. Ceylan EM, Oral ET. Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri. 4. cilt. Duygudurum bozuklukları. İstanbul: 2001:73-109, 384-92.
13. Bondy B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *dialogues in clinical neuroscience*. 2002;4:7-20.
14. Kırılı S. Depresyonun biyolojik oluşumu ve farmakolojik tedavisi. Bursa: F. Özsan Matbaacılık, 2000:31-78.
15. Lee FS, Chao MV. Neurotrophic factors. Sadock BJ, Sadock VA (Editors). In: Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Eighth edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p.84-9.
16. Maas JW, Fawcett J, Dekirmenjian H. 3-Methoxy-4-hydroxy phenylglycol (MHPG) excretion in depressive states. A pilot study. *Arch Gen Psychiatry* 1968;19(2):129-34.
17. Ninan PT. The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 22:12-7.
18. Köroğlu E. Majör depresif bozukluk. Güleç C, Köroğlu E (Editörler). *Psikiyatri Temel Kitabı'nda*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1997. Cilt 1 s.389-421.
19. Aprison MH, Hingtgen JN. Hypersensitive serotonergic receptors: a new hypothesis for one subgroup of unipolar depression derived from an animal model. *Adv Exp Med Biol* 1981;133:627-56.
20. Nagayama H, Hingtgen JN, Aprison MH. Pre- and postsynaptic serotonergic manipulations in an animal model of depression. *Pharmacol Biochem Behav* 1980;13(4):575-9.
21. Willner P. Antidepressants and serotonergic neurotransmission: an integrative review. *Psychopharmacology (Berl)* 1985;85(4):387-404.
22. van Praag HM. The significance of biological factors in the diagnosis of depressions: I. Biochemical variables. *Compr Psychiatry* 1982;23(2):124-35.
23. Tamam L, Zeren T. Depresyonda serotonerjik düzenekler. *Klinik Psikiyatri* 2002;5 Ek 4:11-8.
24. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(7):597-606.

25. Korf J, van Praag HM. Retarded depression and the dopamine metabolism. *Psychopharmacologia* 1971;19(2):199-203.
26. Rezaki M, Dalkara T. Davranışın biyokimyasına giriş. Yüksel N (Editör). *Psikofarmakoloji'de*. İkinci baskı. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi; 2003. s.53-60.
27. Eşel E. Depresyonda nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri* 2002;5 Ek 4:35-50.
28. Rush AJ, Giles DE, Schlessler MA, Orsulak PJ, Weissenburger JE, Fulton CL, et al. Dexamethasone response, thyrotropin-releasing hormone stimulation, rapid eye movement latency, and subtypes of depression. *Biol Psychiatry* 1997;41(9):915-28.
29. Sungur MZ. Depresyonun kognitif teorisi. *Depresyon monografaları serisi* 1994;3:123-34.
30. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001;7(5):541-7.
31. Castren E, Voikar V, Rantamaki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7(1):18-21.
32. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999;45(9):1085-98.
33. D'Sa C, Duman RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 2002;4(3):183-94.
34. Mervaala E, Fohr J, Kononen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, et al. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med* 2000;30(1):117-25.
35. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(9):3908-13.
36. Uzbay İT. Nöroplastisite ve depresyon. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2005:23-50.
37. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de BG, van KM, et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(22):12796-801.
38. Sala M, Perez J, Soloff P, Ucelli di NS, Caverzasi E, Soares JC, et al. Stress and hippocampal abnormalities in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(5):393-405.

39. Fuchs E, Czeh B, Kole MH, Michaelis T, Lucassen PJ. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14 Suppl 5:481-90.
40. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1995;270(5236):593-8.
41. Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol* 2003;69(5):341-74.
42. Friedman WJ, Greene LA. Neurotrophin signaling via Trks and p75. *Exp Cell Res* 1999;253(1):131-42.
43. Takahashi M, Terwilliger R, Lane C, Mezes PS, Conti M, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP-specific phosphodiesterase 4A and 4B isoforms. *J Neurosci* 1999;19(2):610-8.
44. Montminy M. Transcriptional regulation by cyclic AMP. *Annu Rev Biochem* 1997;66:807-22.
45. Ghosh A, Carnahan J, Greenberg ME. Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons. *Science* 1994;263(5153):1618-23.
46. Chao MV, Bothwell M. Neurotrophins: to cleave or not to cleave. *Neuron* 2002;33(1):9-12.
47. Schinder AF, Poo M. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2000;23(12):639-45.
48. Davey F, Davies AM. TrkB signalling inhibits p75-mediated apoptosis induced by nerve growth factor in embryonic proprioceptive neurons. *Curr Biol* 1998;8(16):915-8.
49. Patterson SL, Abel T, Deuel TA, Martin KC, Rose JC, Kandel ER. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. *Neuron* 1996;16(6):1137-45.
50. Radecki DT, Brown LM, Martinez J, Teyler TJ. BDNF protects against stress-induced impairments in spatial learning and memory and LTP. *Hippocampus* 2005;15(2):246-53.
51. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59(12):1116-27.
52. Ernfors P, Lee KF, Jaenisch R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. *Nature* 1994;368(6467):147-50.

53. Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, et al. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol* 2001;15(10):1748-57.
54. McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):721-31.
55. Gould E, Tanapat P, Rydel T, Hastings N. Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):715-20.
56. Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):791-800.
57. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):813-29.
58. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):766-77.
59. Popoli M, Gennarelli M, Racagni G. Modulation of synaptic plasticity by stress and antidepressants. *Bipolar Disord* 2002;4(3):166-82.
60. Siuciak JA, Boylan C, Fritsche M, Altar CA, Lindsay RM. BDNF increases monoaminergic activity in rat brain following intracerebroventricular or intraparenchymal administration. *Brain Res* 1996;710(1-2):11-20.
61. Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, Altar CA. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J Neurosci* 1995;15(12):7929-39.
62. Altar CA. Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20(2):59-61.
63. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56(1):131-7.
64. Koponen E, Rantamaki T, Voikar V, Saarelainen T, MacDonald E, Castren E. Enhanced BDNF signaling is associated with an antidepressant-like behavioral response and changes in brain monoamines. *Cell Mol Neurobiol* 2005;25(6):973-80.
65. Eisch AJ, Bolanos CA, de WJ, Simonak RD, Pudiak CM, Barrot M, et al. Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain-nucleus accumbens pathway: a role in depression. *Biol Psychiatry* 2003;54(10):994-1005.
66. Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 2006;311(5762):864-8.

67. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001;50(4):260-5.
68. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry* 2005;57(9):1068-72.
69. Eker Ç, Kitis Ö, Ozan E, Okur H, Eker ÖD, Ersoy MA ve ark. BDNF gene val66met polymorphism associated grey matter changes in human brain. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2005;15:104-11.
70. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 1995;15(3 Pt 1):1768-77.
71. Scaccianoce S, Del BP, Caricasole A, Nicoletti F, Catalani A. Relationship between learning, stress and hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience* 2003;121(4):825-8.
72. Fossati P, Radtchenko A, Boyer P. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14 Suppl 5:503-10.
73. Schaaf MJ, de Kloet ER, Vreugdenhil E. Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus. Implications for memory formation. *Stress* 2000;3(3):201-8.
74. Goggi J, Pullar IA, Carney SL, Bradford HF. Modulation of neurotransmitter release induced by brain-derived neurotrophic factor in rat brain striatal slices in vitro. *Brain Res* 2002;941(1-2):34-42.
75. Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW. Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(5):679-82.
76. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002;22(8):3251-61.
77. Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, Koponen E, Sairanen M, MacDonald E, et al. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *J Neurosci* 2003;23(1):349-57.
78. Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *J Neurosci* 2004;24(24):5603-10.

79. Koponen E, Rantamaki T, Voikar V, Saarelainen T, MacDonald E, Castren E. Enhanced BDNF signaling is associated with an antidepressant-like behavioral response and changes in brain monoamines. *Cell Mol Neurobiol* 2005;25(6):973-80.
80. Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, Castren M, Castren E. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 2005;25(5):1089-94.
81. Hajszan T, Maclusky NJ, Leranth C. Short-term treatment with the antidepressant fluoxetine triggers pyramidal dendritic spine synapse formation in rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 2005;21(5):1299-303.
82. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron* 2000;28(2):335-41.
83. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(1):85-102.
84. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58(1):19-36.
85. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;403:17-25.
86. Fabre LF, Abuzzahab FS, Amin M, Claghorn JL, Mendels J, Petrie WM, et al. Sertraline safety and efficacy in major depression: a double-blind fixed-dose comparison with placebo. *Biol Psychiatry* 1995;38(9):592-602.
87. Richelson E. Pharmacology of antidepressants--characteristics of the ideal drug. *Mayo Clin Proc* 1994;69(11):1069-81.
88. Aydın H, Özgen F. Uyku, yapısı ve işlevi. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Dergisi* 2001; 2(2):79-85.
89. Ferrara M, De GL. How much sleep do we need? *Sleep Med Rev* 2001;5(2):155-79.
90. Özgen F. Uyku ve uyku bozuklukları. *Psikiyatri Dünyası* 2001;5:41-8.
91. Loosen PT, Beyer JL, Sells SR, Gwirtsman HE, Shelton RC, Baird RP et al. (Çeviri:Birsöz S). Duygudurum bozuklukları. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B (Eds.). (Çeviri editörleri: Birsöz S, Karaman T). *Current psikiyatri tanı ve tedavi'de*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. s.293.

92. Özgen F, Aydın H, Ceyhun E. Affektif bozukluklarda uyku çalışmaları. Türkiye Klinikleri Psikiyatri Dergisi 2001;2(2):126-30.
93. Giedke H, Schwarzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. Sleep Med Rev 2002;6(5):361-77.
94. Wu JC, Bunney WE. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. Am J Psychiatry 1990;147(1):14-21.
95. Çalıyurt O, Güdücü F. Depresyonda uyku yoksunluğu tedavisi uygulamaları. Klinik Psikiyatri 2004;7:120-6.
96. Kuhs H, Farber D, Borgstadt S, Mrosek S, Tolle R. Amitriptyline in combination with repeated late sleep deprivation versus amitriptyline alone in major depression. A randomised study. J Affect Disord 1996;37(1):31-41.
97. Elsenga S, van den Hoofdakker RH. Clinical effects of sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. J Psychiatr Res 1982;17(4):361-74.
98. Bouhuys AL, Beersma DG, van den Hoofdakker RH. Observed behavior as a predictor of the response to sleep deprivation in depressed patients. Psychiatry Res 1989;28(1):47-61.
99. Haug HJ. Prediction of sleep deprivation outcome by diurnal variation of mood. Biol Psychiatry 1992;31(3):271-8.
100. Szuba MP, Baxter LR, Jr., Fairbanks LA, Guze BH, Schwartz JM. Effects of partial sleep deprivation on the diurnal variation of mood and motor activity in major depression. Biol Psychiatry 1991;30(8):817-29.
101. Fahndrich E. Effects of sleep deprivation on depressed patients of different nosological groups. Psychiatry Res 1981;5(3):277-85.
102. Asikainen M, Deboer T, Porkka-Heiskanen T, Stenberg D, Tobler I. Sleep deprivation increases brain serotonin turnover in the Djungarian hamster. Neurosci Lett 1995;198(1):21-4.
103. Wirz-Justice A, Puhlinger W, Hole G. Sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. Lancet 1976;2(7991):912.
104. Borbely AA, Wirz-Justice A. Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation. Hum Neurobiol 1982;1(3):205-10.
105. Endo T, Schwierin B, Borbely AA, Tobler I. Selective and total sleep deprivation: effect on the sleep EEG in the rat. Psychiatry Res 1997;66(2-3):97-110.

106. Ebert D, Berger M. Neurobiological similarities in antidepressant sleep deprivation and psychostimulant use: a psychostimulant theory of antidepressant sleep deprivation. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;140(1):1-10.
107. Wu J, Buchsbaum MS, Gillin JC, Tang C, Cadwell S, Wiegand M, et al. Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 1999;156(8):1149-58.
108. Benedetti F, Barbini B, Campori E, Colombo C, Smeraldi E. Dopamine agonist amineptine prevents the antidepressant effect of sleep deprivation. *Psychiatry Res* 1996;65(3):179-84.
109. DeMet EM, Chicz-Demet A, Fallon JH, Sokolski KN. Sleep deprivation therapy in depressive illness and Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999;23(5):753-84.
110. Boivin DB. Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25(5):446-58.
111. Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, Duncan W, Gillin JC. Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science* 1979;206(4419):710-3.
112. Smith GS, Reynolds CF, III, Pollock B, Derbyshire S, Nofzinger E, Dew MA, et al. Cerebral glucose metabolic response to combined total sleep deprivation and antidepressant treatment in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 1999;156(5):683-9.
113. Bonnet MH, Arand DL. Level of arousal and the ability to maintain wakefulness. *J Sleep Res* 1999;8(4):247-54.
114. Vogel GW. A review of REM sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32(6):749-61.
115. Vogel G, Neill D, Kors D, Hagler M. REM sleep abnormalities in a new animal model of endogenous depression. *Neurosci Biobehav Rev* 1990;14(1):77-83.
116. Cirelli C, Tononi G. Differences in brain gene expression between sleep and waking as revealed by mRNA differential display and cDNA microarray technology. *J Sleep Res* 1999;8 Suppl 1:44-52.
117. Cirelli C, Tononi G. Differential expression of plasticity-related genes in waking and sleep and their regulation by the noradrenergic system. *J Neurosci* 2000;20(24):9187-94.
118. Guzman-Marin R, Ying Z, Suntsova N, Methippara M, Bashir T, Szymusiak R, et al. Suppression of hippocampal plasticity-related gene expression by sleep deprivation in rats. *J Physiol* 2006;575(Pt 3):807-19.

119. Sei H, Saitoh D, Yamamoto K, Morita K, Morita Y. Differential effect of short-term REM sleep deprivation on NGF and BDNF protein levels in the rat brain. *Brain Res* 2000;877(2):387-90.
120. Kushikata T, Fang J, Krueger JM. Brain-derived neurotrophic factor enhances spontaneous sleep in rats and rabbits. *Am J Physiol* 1999;276(5 Pt 2):1334-38.
121. Hairston IS, Peyron C, Denning DP, Ruby NF, Flores J, Sapolsky RM, et al. Sleep deprivation effects on growth factor expression in neonatal rats: a potential role for BDNF in the mediation of delta power. *J Neurophysiol* 2004;91(4):1586-95.
122. Fujihara H, Sei H, Morita Y, Ueta Y, Morita K. Short-term sleep disturbance enhances brain-derived neurotrophic factor gene expression in rat hippocampus by acting as internal stressor. *J Mol Neurosci* 2003;21(3):223-32.
123. Taishi P, Sanchez C, Wang Y, Fang J, Harding JW, Krueger JM. Conditions that affect sleep alter the expression of molecules associated with synaptic plasticity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281(3):839-45.
124. Sorias S, Saygılı R, Elbi H, Vahip S, Mete L, Nifirne Z. DSM-III-R için yapılandırılmış klinik görüşmesi, Türkçe versiyonu (SCID). İzmir: Ege Üniversitesi; 1990.
125. Akdemir A, Örsel S, Dağ I, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4: 251-9.
126. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9: 114-7.
127. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 7: 3-13.
128. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002;109(2):143-8.
129. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255(6):381-6.
130. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(2):261-5.

131. Aydemir C, Yalcin ES, Aksaray S, Kisa C, Yildirim SG, Uzbay T, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(7):1256-60.
132. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005;26(1):115-23.
133. Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G, Osiek C, Schwald M, Bertschy G, et al. Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. *Neuropsychobiology* 2005;51(4):234-8.
134. Sechter D, Troy S, Paternetti S, Boyer P. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of major depressive episode in outpatients. *Eur Psychiatry* 1999;14(1):41-8.
135. Carrasco JL, az-Marsa M, Saiz-Ruiz J. Sertraline in the treatment of mixed anxiety and depression disorder. *J Affect Disord* 2000;59(1):67-9.
136. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY, Lee BH, et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(2):580-1.
137. Gerner RH, Post RM, Gillin JC, Bunney WE, Jr. Biological and behavioral effects of one night's sleep deprivation in depressed patients and normals. *J Psychiatr Res* 1979;15(1):21-40.
138. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995;15(11):7539-47.
139. Dessauer M, Goetze U, Tolle R. Periodic sleep deprivation in drug-refractory depression. *Neuropsychobiology* 1985;13(3):111-6.
140. Berger M, Vollmann J, Hohagen F, Konig A, Lohner H, Voderholzer U, et al. Sleep deprivation combined with consecutive sleep phase advance as a fast-acting therapy in depression: an open pilot trial in medicated and unmedicated patients. *Am J Psychiatry* 1997;154(6):870-2.
141. Wiegand MH, Lauer CJ, Schreiber W. Patterns of response to repeated total sleep deprivations in depression. *J Affect Disord* 2001;64(2-3):257-60.
142. Lopez-Rodriguez F, Kim J, Poland RE. Total sleep deprivation decreases immobility in the forced-swim test. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(6):1105-11.

143. Lopez-Rodriguez F, Wilson CL, Maidment NT, Poland RE, Engel J. Total sleep deprivation increases extracellular serotonin in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2003;121(2):523-30.
144. Grassi ZG, Cipriani S, Balgkouranidou I, Scattoni R. 'One night' sleep deprivation stimulates hippocampal neurogenesis. *Brain Res Bull* 2006;69(4):375-81.
145. Li YF, Zhang YZ, Liu YQ, Wang HL, Yuan L, Luo ZP. Moclobemide up-regulates proliferation of hippocampal progenitor cells in chronically stressed mice. *Acta Pharmacol Sin* 2004;25(11):1408-12.
146. Hwang JP, Tsai SJ, Hong CJ, Yang CH, Lirng JF, Yang YM. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic-factor gene is associated with geriatric depression. *Neurobiol Aging* 2006;27(12):1834-7.
147. Nakata K, Ujike H, Sakai A, Uchida N, Nomura A, Imamura T, et al. Association study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2003;337(1):17-20.
148. Ebrinç S, Başoğlu C, Yılmaz V, Çetin M, Narin Y, Ağargün MY. Majör depresif bozukluklu hastalarda geç parsiyel uyku deprivasyonu ve antidepresif ilaç tedavisinin bölgesel serebral kan akımına etkileri: Bir SPECT çalışması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001;11(4):242-50.

EKLER

EK 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı "Major depresyonda SSRI ve SSRI ile birlikte uygulanan uyku yoksunluğu tedavilerinin serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain derived neurotrophic factor [BDNF]) düzeylerine olan etkilerinin karşılaştırılması"dır.

Bu araştırmanın amacı, major depresyonda SSRI ve uyku yoksunluğu kombinasyonu ile tek başına SSRI tedavilerinin serum BDNF düzeyleri üzerine etkilerinin saptanması ve sağlıklı gönüllülerde uyku yoksunluğu ile major depresyon hastalarında uyku yoksunluğu tedavilerinin serum BDNF düzeyleri üzerine etkilerinin karşılaştırılmasıdır. Bu çalışmada size antidepresan ilaç ve/veya uyku yoksunluğu tedavileri uygulanacak ve araştırmanın 1., 2.,14. ve 42. günlerinde serum BDNF düzeyine bakmak amacıyla 10cc. kan alınacaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre en fazla 42 gün olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı kontrol grubu ile birlikte 60 olacaktır.

Bu araştırma ile ilgili olarak önerilen tedaviye uyum gösterme, araştırıcının önerilerine uyma ve kontrol günlerinde kontrolleri aksatmamak sizin sorumluluklarınızındandır.

Bu çalışmada sizin için antidepresan ilaçların veya uyku yoksunluğu tedavisinin çoğu önemli olmayan mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, dikkat ve konsantrasyonda bozulma gibi yan etkiler ve rahatsızlıklar söz konusu olabilir; ancak sizin için beklenen yararlar geçirmekte olduğunuz depresyon hastalığında düzelme ve uyku yoksunluğu grubunda erken ve güçlü etki başlangıcıdır

Depresyon tedavisinde kullanılabilen, ancak size bu dönemde uygulanmayacak olan elektrokonvulzif tedavi (EKT) ve psikoterapi gibi alternatif tedavi yöntemleri de bulunmaktadır, bunların olası yararları EKT için hızlı etkileri ve psikoterapiler için ise ilaç yan etkilerinin bulunmamasıdır. Diğer yandan EKT'nin yan etkileri ise kalp ve dolaşım sistemi sorunları ve geçici hafıza bozukluklarıdır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırıcı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar araştırıcı tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0.284.2357641-1140 no.lu telefonda Dr.Yasemin Görgülü'ye başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermeme için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

* Bu örnek form araştırmacılara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (ör. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; **kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır**. Konuyla ilgili olarak T.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurul yönergesi okunmalıdır.

EK 2



T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı : /3

Karar Tarihi : 02.10.04

8- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 07.10.2004 tarihinde "Major Depresyonda SSRI ve SSRI ile birlikte uygulanan uyku yoksunluğu tedavilerinin serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain derived neurotrophic factor [BDNF]) düzeylerine olan etkilerinin karşılaştırılması" adlı TÜTFEK-2004/ 118 protokol no.lu Araş.Gör.Dr.Yasemin GÖRGÜLÜ'nün tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya, Ecz.İmran OĞUZ izinli olması nedeniyle katılmadı ve diğer üyelerin katılımıyla çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın Fakültemiz Psikiyatri, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dallarında yapılacağı ve sorumlusunun Yrd.Doç. Dr.Okan ÇALIYURT olduğu; Araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Prof.Dr.Ahmet ULUGÖL
BAŞKAN
(Farmakolog)

Prof.Dr.Ahmet TEZEL
Klinisyen Üye
İç Hastalıkları Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Ümit N. BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi Uzmanı

Yrd. Doç. Dr. Cengiz TUĞLU
Klinisyen Üye
Psikiyatri Uzmanı

Yrd. Doç. Dr. Şemsi ALTANER
Üye
Patalog

Yrd.Doç.Dr.Sevgi ESKİOCAK
Biyokimya Uzmanı

Ecz.İmran OĞUZ
Üye
Eczacı
Katılmadı

Posta Adresi :
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel (0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0-284)2357652