
Depresyon ve Günlük Ritimler

Başaran Demir¹

¹Prof.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Bir depresyon dönemi sırasında biyolojik ritimlerle ilişkili bozuklukların klinik tabloya eşlik ettiğine dair ilk bulguların yayınlanmasının üzerinden 30 yıla yakın bir süre geçmiştir. Bu süre içerisinde elde edilen bilgiler duygudurum bozuklukları ile biyolojik ritimlerdeki bozulma arasında güçlü patofizyolojik bağlar olduğunu düşündürmektedir. Bu bağların daha iyi anlaşılması, duygudurum bozukluklarının tedavisinde henüz karşılanamamış olan ihtiyaçlar-beklentiler bağlamında bir değer taşıyacaktır.

Biyolojik ritimlere genel bir bakış

Dünyanın kendi eksenini etrafındaki 24 saatlik hareketi pek çok doğa olayı üzerinde belirleyici bir etkide bulunduğu gibi memelilerde günlük (circadian) ritimlerin oluşması üzerinde de evrimsel olarak belirleyici bir etkide bulunmuştur. Bu ritmik değişikliklerin en dikkat çekici olanı uyku-uyanıklık döngüsüdür. Tüm memeliler belirli ritimler halinde uyku ve uyanıklık durumları sergilerler. Uyku dışında, beden ısı, kas tonusu, kortizol salınımı, büyüme hormonu salınımı gibi diğer bazı fizyolojik tepkilerin ritmik bir yönü olduğu ve bu ritmik olayların organizmanın adaptif yeteneği bakımından bazı avantajlar yarattığı bilinmektedir. Organizmada günlük (circadian) ritmik olaylar yanında bir günden daha kısa (infradian) ve daha uzun (ultradian) periyodlar halinde gerçekleşen ritmik süreçler de bulunmaktadır. Birinciye örnek olarak

kalp atımı, ikinciye örnek olarak da menstruasyon dönemleri verilebilir.

Anterior hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdek günlük ritimler için hız belirleyici (pacemaker) bir işleve sahiptir. Optik kiazmanın hemen üzerinde yerleşmiş olan, yaklaşık 10 bin hücreden oluşan bu yapı hem organizmadaki çeşitli ritmik tepkiler arasındaki koordinasyonu (master clock) hem de biyolojik saat ile dış dünyadaki saat arasındaki eşzamanlılığı (synchrony) sağlar (Moore 1997). Deneysel olarak suprakiazmatik çekirdeğin tahrip edilmesi durumunda normalde günlük olarak gerçekleşen fizyolojik olayların ritmik düzenleri bozulmaktadır (Moore 1997).

Suprakiazmatik çekirdeğin ritmik olayların koordinasyonunu nasıl gerçekleştirdiği iyi bir şekilde bilinmektedir. Retinada yer alan melanopsin pigmenti içeren gangliyon hücreleri aydınlık-karanlık durumu hakkında dış dünyadan sağladıkları bilgiyi retinohipotalamik yol ile suprakiazmatik çekirdeğe iletirler (Bellingham ve Foster 2002). Burada işlenen bilgi daha sonra iki hedef organa iletilir: hipotalamusun paraventricüler bölgesi ve pineal bez. Bu yapılardan ilki suprakiazmatik çekirdekten aldığı bilgi doğrultusunda gerekli sinyalleri nöronal ve humoral yollarla tüm organizmaya dağıtır. İkincisi ise karanlık ve aydınlık durumu hakkında taşıdığı bilgiyi salgıladığı melatonin hormonu aracılığı ile organizmanın tüm hücrelerine taşır. Melatonin karanlıkta salgılanan bir hormondur ve gündüz saatlerinde salınımı tama yakın oranda dur-

maktadır. Suprakiazmatik çekirdeğin kendisi de melatonin reseptörlerinden zengindir. Melatonin bu bölgedeki etkileri ile ritmik süreçler üzerinde amplitüd/faz değişikliklerine yol açmaktadır. Bu nedenle suprakiazmatik çekirdek ve pineal gland arasında karşılıklı bir düzenleme mekanizmasının varlığından söz edilebilir (Moore 1997).

Suprakiazmatik çekirdekte yer alan hücreler kendi içinde (intrinsic) bir ritmik aktiviteye sahiptir. Etrafları ile bağları tamamen kesildiği durumlarda ya da kültür ortamlarında bile bu ritmik aktiviteyi bozulmadan sürdürürler (Dibner ve ark. 2010).

Organizma, çevre ile teması tamamen koparıldığında, karanlık-aydınlık durumu ve ritim belirleyici işleve sahip sosyal uyaranlar ile teması önlenildiğinde dahi, kendi içsel ritmik potansiyeli ile çeşitli fizyolojik parametreleri (uyku-uyanıklık, beden ısısı vs) yaklaşık olarak 24 saatlik bir ritim içerisinde sergilemeye devam eder. Ancak bu süre tam 24 saat değildir ve biyolojik saat ile dış dünyaya yön veren saat birbirine paralel gitmeme riski altındadır (Czeisler ve ark. 1999). Bu nedenle, eğer organizmada, biyolojik saat ile dış dünyadaki saati sürekli bir şekilde eşzamanlı hale getirme düzeneği (entrainment) olmasa idi, o organizma sürekli olarak bir ritim kayması durumu yaşamak zorunda kalacak idi. Bu düzeltme işlemi gerçekleştiren faz düzenleyiciler (zeitgeber) içerisinde en önemlisi ışıktır. Bunun dışında çevre ısısı, lokomotor hareketlilik, yeme faaliyeti, sosyal uyaranlar vs. faz düzenleyici etkileri olan diğer faktörler arasında sayılabilir (Moore 1997).

Moleküler düzeyde, suprakiazmatik çekirdekte yeralan hücreler geribildirim düzenekleri ile birbirini kontrol eden ve bu şekilde özerk ritmik bir davranış sergileyen bir dizi gen tarafından kontrol edilir: CLOCK, BMAL1, Period, Timeless, Cryptochrome, NPAS-2, Fer2 ve Nocturnin genleri bunlar arasındadır (Cermakian ve Boivin 2003, Dibner ve ark. 2010).

Suprakiazmatik çekirdek biyolojik saatin en üst düzeyde (merkezi) komuta organı olmakla birlikte, yeni araştırma bulguları insan organizmasındaki tüm hücrelerin sergiledikleri ritmik değişiklikler için özerk (otonom) fizyolojik düzeneklere sahip olduklarını gösteriyor (Monteleone ve ark. 2011).

Depresyonda günlük ritimlerde değişiklikler

Bir depresyon dönemi geçirmekte olan kişinin yaşamakta olduğu klinik belirtiler ile onun biyolojik ritimler alanında sergilediği bozukluklar arasında fizyopatolojik bağlar kurulabilir. Disforik duygudurum, dinlendirici olmayan uyku, yorgunluk-enerji azlığı, dikkat ve yürütücü işlevler alanında zorlanma, gastrointestinal sistemle ilişkili sorunlar vs. gibi yakınmalara o kişinin biyolojik ritimlerle ilişkili problemlerinin bir katkısı olabilir.

Bir bütün olarak düşünüldüğünde, depresyonda görülen ritim değişiklikleri farklı görünüm sergileyebilir. Bazı hastalarda faz öne kayması, bazı hastalarda ise faz geriye kayması özellikleri hakim olabilir. Ya da faz kayması bulguları hiç olmayabilir ancak fazık olayların genliklerinde (amplitüdlerinde) değişiklikler olabilir. Bazen de fazık değişiklikler kaotik bir görünüm sergileyebilir (polifazik ritim). Bu hastalarda beden ısısı, plazma kortizol düzeyi gibi parametreler arasındaki zamansal bağ kopmuş olabilir. Bütün bu farklı senaryolar içerisinde daha sık ve tutarlı bir şekilde bildirilen tablo REM latansında kısalma ve erken uyanma ile karakterize faz öne kaymasıdır (Hickie ve Rogers 2011).

Beden ısısında, akşam saatlerinde bir artma ve fazında öne doğru kayma (Duncan 1996), kortizol salınımında artma ve fazında öne doğru kayma (Van Cauter ve ark. 1996), melatonin plazma konsantrasyonunda azalma ve fazında öne doğru kayma (Nair ve ark. 1984) depresyon hastalarında sık bildirilen bulgular arasındadır. Noktürnal prolaktin ve büyüme hormonu salınımı fazlarında da öne kayma bildirilmektedir.

Depresyon hastalarının yaşadıkları faz kaymasının depresyon şiddeti ile bağıntılı olduğu, daha çok kayma gösteren hastaların daha şiddetli depresyon belirtileri taşıdığı yönünde bulgular bulunmaktadır.

Depresyon hastalarının bir bölümünün klinik belirtileri diurnal bir dalgalanma gösterir. Sağlıklı kişiler üzerinde yürütülen araştırmalarda, 24 saatlik bir zaman diliminin çeşitli anlarında duygudurumu değerlendirildiğinde, sabah saatlerinde duygudurumunun daha yüksek olduğu, akşamüstü saatlerinde ise bunda bir azalma eğilimi olduğu saptanır (Buysee 1997). Bu bulgu, normallerde duygudurum ile ilişkili beyin süreçlerinin günlük (circadian)

ritimlerden etkilendiğini göstermektedir. Depresyon hastalarında ise genellikle, bunun tersi bir şekilde sabah saatlerinde yakınmalarda bir artış görülür. Belirtileri diurnal bir değişim sergileyen hastaların depresyon düzeylerinin, bu değişimi sergilemeyen hastalarınkine kıyasla daha şiddetli olduğunu gösteren araştırma bulguları bildirilmektedir. Belirtilerin diurnal değişim göstermesi Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırma sisteminde (DSM-IV) melankolik tip depresyonlar için bir tanı ölçütü olmayı sürdürmektedir.

Depresyon tanılı hastaların yaşadıkları klinik belirtiler yalnızca günlük değil, mevsimsel dalgalanmalar da gösterebilir. Bu tablonun daha sık görülen formu "kış depresyonları" şeklinde karşımıza çıkar. Bu kişiler genellikle ilkbahar yaz aylarında depresyondan çıkma eğilimi sergilerler. Bu hastalarda kortizol, melatonin salınımı ya da beden ısısı gibi 24 saatlik ritmik süreçlerde faz gecikmesi saptanmaktadır (Westrin ve Lam 2007). DSM-IV'de "mevsimsellik" depresyon ve bipolar affektif bozukluk hastaları için bir belirteç olarak yer almaktadır.

Depresyonda günlük ritimlerle ilgili olarak en dikkat çekici değişiklikler uyku uyanıklık döngüsünde ve uyku yapısında karşımıza çıkar. Polisomnografik olarak: yavaş dalga uykusu (SWS) oranında azalma, REM latansında kısalma, REM uyku süresinde uzama, REM dansitesinde artış, yüzeysel uyku evrelerinin (Evre 1, 2) sürelerinde uzama en sık saptanan değişiklikler arasındadır (Germain ve Kupfer 2008). Uykunun ince yapısı ile ilişkili değişiklikler de eşlik edebilir. Alfa ve beta dalga aktivitesinde artış bu bulgular arasında sayılabilir (Armitage 2007). Uyku yapısı ile ilişkili bu değişikliklerin tedavi ile tamamen ya da kısmen düzelebildiği bildirilmektedir. Bir depresyon döneminin ardından uyku bozukluğu eğer rezidüel bir belirti olarak devam etmekte ise bu durumun, rahatsızlığın yineleme riskini artıran bir faktör olduğu yönünde bulgular bildirilmektedir (Kupfer 1981).

Giderek artan araştırma bulguları kısa süreli uyku yoksunluğu durumunda uyku eksikliğinin ertesi günkü duygudurum düzenlenmesi işlevini bozduğu yönünde kanıtlar sunmaktadır. Bu tür bulgular sağlıklı bir uykunun normal bir duygudurumu için olmazsa olmaz bir faktör olduğunu düşündürmektedir (Yoo ve ark. 2007).

Duygudurum bozuklukları ile günlük ritimler arasında ilişki sunan diğer bir gözlem alanı genetik araştırmalardır. SCN'de yer alan hücrelerin kendi kendini düzenleyen bir negatif geribildirim mekanizması ile ritmik bir osilasyon gösterdikleri bilinmektedir. Bu mekanizmada sorumlu rol oynayan genler arasında bulunan CLOCK, Period, Cryptochrome, TIM, BMAL1, NPAS, DEC1, DEC2 genleri ile duygudurum bozuklukları arasında muhtelif ilişkiler bildirilmiştir (Takahashi ve ark. 2008).

Tedavi Stratejileri

Yukarıda bildirilen çeşitli araştırma bulgularının tedaviye ilişkin doğal bir yansıması, yalnız duygudurumunun değil biyolojik ritimlerdeki bozulmanın da düzeltilmesinin hedeflenmesi olacaktır. Bu, tedavi sonucunda bireylerin yaşadıkları iyilik hissini artırılmasına önemli bir katkıda bulunabilir. Bu amaçla halen çeşitli tedavi stratejileri uygulanmaktadır;

Total ya da kısmi uyku yoksunluğu yaratmak bu yöntemler arasında sayılabilir. Her iki müdahale de uygulanan hastaların yarıya yakın bir bölümünde depresyon belirtilerinde çok hızlı bir canlanma yaratmaktadır. Bu bakımdan uyku yoksunluğu tedavisi tüm diğer antidepresan tedavi yaklaşımları arasında istisnai bir özellik gösteriyor. Ancak, uyku yoksunluğu ile yaratılan bu antidepresan etki ilk uyku döneminin ardından ortadan kalkıyor (Svestka 2008). Tam ya da kısmi uyku yoksunluğuna bir alternatif olarak seçici REM yoksunluğu ile de benzer antidepresan yanıt oranları bildiriliyor (Reynolds ve ark. 1990). Uyku yoksunluğu yöntemi ile elde edilen iyileşmenin ilk uyku döneminin ardından ortadan kalkması onun bir tedavi yöntemi olarak klinik kullanımını kısıtlamakla birlikte, yine de, nörobiyolojik bakımdan, duygudurum süreçleri ile uyku-uyanıklık süreçleri arasındaki ilişkiyi anlamak bakımından değerli bir araştırma alanı olmayı sürdürüyor. Ayrıca antidepresan tedaviye ek olarak, onu güçlendirmek amacıyla, uygulanabilecek bir yöntem olarak da değerini koruyor (Wu ve ark. 2009).

Parlak-Işık Tedavisi özellikle mevsimsel özellikler gösteren depresyon hastalarında etkili bir tedavi yöntemidir. Işık, akşam saatlerinde uygulandığında fazın geriye doğru, sabah saatlerinde uygulandığı-

da ise öne doğru kaymasına neden olmaktadır. Yöntemin çıkış noktası kış ayları ile birlikte kişinin gün ışığına daha az maruz kalması sonucunda günlük ritimlerinde (geriye doğru) bir kayma olacağı düşüncesidir. Bu nedenle kişilerin sabahları daha fazla parlak ışığa maruz kalmaları ile endojen günlük ritimlerinin yeniden ileri doğru kayması hedeflenir. Aslında mevsimsellik gösteren bir grup hastanın da ileriye faz kayması belirtileri sergilediği bilinmektedir. Belki de bu nedenden ötürü, akşamları uygulandığı durumlarda dahi etkili olabilmektedir (Monteleone ve Maj 2011). İlginç olarak, parlak ışık tedavisinin mevsimsel özellik göstermeyen depresyon hastalarında da etkili olabildiği yönünde bulgular bildirilmektedir (Golden ve ark. 2005).

Sosyal ritimleri düzeltmek de bu bağlamda bir değer taşımaktadır. Günlük ritimleri belirleyen (zeitgeber) faktörler içerisinde kişinin sosyal davranışlarının da yer aldığı bilinir. Sosyal Ritim Terapisi'nin kuramsal çıkış noktası; sosyal davranışlardaki muhtemel bir bozulmanın kişinin günlük ritimlerini bozarak onda duygudurum bozukluğu belirtilerine neden olacağı şeklinde özetlenebilir. Bu nedenden ötürü, depresyondaki bir kişinin sosyal hareketliliğini yeniden düzenleyerek onun duygudurumunun toparlanmasına imkan sağlanabileceği varsayılır. Sosyal Ritim Terapisi'nin özellikle bipolar bozukluğu olan hastalarda; (duygudurum belirtilerinin düzelmesi bakımından değil, ancak) remisyon sürelerini uzatmak bakımından etkili olduğu yönünde araştırma bulguları vardır (Frank ve ark. 2000).

Antidepresan ilaçların antidepresan etkileri yanında, günlük ritimler üzerine de bir etkileri olduğu yönünde çeşitli kanıtlar bulunmaktadır. Trisiklik ilaçların REM latansını uzattıkları ve REM uykusunu baskıladıkları çok eskiden beri bilinmektedir. Hem trisiklik hem de SSRI yapısındaki antidepresan ilaçların beden ısısı, melatonin salınımı gibi ritmik parametrelerin genliğini etkilediği ve faz öne kayması yarattığı yönünde bulgular bulunmaktadır. Floksetin ilacının suprakiazmatik çekirdek üzerinde faz ileriye kayması yönünde bir etkide bulunduğu, bu etkisini de raphe çekirdeğinden suprakiazmatik çekirdeğe projekte olan sinir yolları üzerinden gerçekleştirdiği yönünde bulgular bulunmaktadır (Sprouse ve ark. 2006). Monoaminlerle ilişkili antidepresan ilaçların çeşitli olumlu etkileri

yanında, yavaş dalga uykusunu baskılama ya da uyku parçalanmasına neden olma gibi olumsuz etkileri de vardır. Genel olarak değerlendirildiklerinde kronobiyotik etkileri zayıftır.

Duygudurum düzenleyici ilaçlardan lityum ve valproik asitin de kronobiyotik etkileri olduğu yönünde çeşitli bulgular bildirilmektedir. Lityum, deney hayvanlarında ve insanlarda günlük ritimlerin periyodunu uzatmaktadır. Suprakiazmatik çekirdek hücrelerinde ateşleme periyodunu uzattığı yönünde bulgular bildirilmiştir (Abe ve ark. 2000). Bunun yanında, biyolojik saatin düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğu bilinen glikojen sentetaz kinaz 3β'yi de inhibe etmektedir (Freland ve Beaulieu 2012). Valproik asidin de günlük ritimlerle ilişkili çeşitli genlerin ifadesini etkilediği yönünde kanıtlar bulunmaktadır (Johansson ve ark. 2011).

Melatonin, sahip olduğu kronobiyotik etkinlik nedeniyle günlük ritimlerle ilişkili bozukluklarda kullanılabilir. Halen en önemli kullanım alanlarından birisi budur. Kendisine ait MT₁, MT₂, MT₃ reseptörleri üzerinden etkilerini gerçekleştirdiği bilinmekle birlikte, bu reseptörlerin özgül etkileri henüz iyi anlaşılabilmiş değildir. Ancak beyinde yaygın bir şekilde ifade edildikleri yönünde bulgular bulunmaktadır. Özellikle, suprakiazmatik nükleusta melatonin reseptörlerinin yoğun bir şekilde bulunduğu biliniyor. Melatonin, kronobiyotik etkileri yanında uykululuk hissi yarattığı için uyku ilacı olarak da kullanılabilir. Melatonin dışarıdan alındığında deney hayvanlarında antidepresan benzeri bazı etkiler doğurmakla birlikte insanlarda antidepresan etkisi olduğu yönünde tutarlı, güçlü bulgular bildirilmemiştir (Dodson ve Zee 2012).

Agomelatin; kendine özgü bir reseptör bağlanma profili olan bir antidepresan ilaç olarak klinik kullanıma girdi. Melatonin reseptör agonisti (MT₁, MT₂) ve seçici serotonin reseptör antagonisti (5-HT_{2C}) etkileri olduğu biliniyor. Sahip olduğu kronobiyotik etkinlik, daha çok melatonin reseptörleri üzerine olan etkisi ile; antidepresan etkinlik ise daha çok serotonin reseptörleri üzerine olan etkisi ile ilişkilendirilebilir. Ancak her iki sistem arasındaki etkileşimin de antidepresan etkide bir payı olabileceğine ilişkin bulgular bulunuyor (Papp ve ark. 2003). Antidepresan özelliğini değerlendirmeye yönelik olarak gerçekleştirilen araştırmalar-

da, venlafaksin, fluoksetin, sertralin gibi antidepresan ilaçlara benzer ya da daha üstün bir etkinlik elde edildiği ve daha hızlı bir etki başlangıcı olduğu bildiriliyor (Olie ve Kasper 2007). Bunun yanında, uyku ve günlük ritimlerle ilişkili bozukluklara pozitif etkide bulunduğu yönünde prelinik ve klinik düzeylerde araştırma bulguları bulunuyor (Olie ve Kasper 2007). Uyku parametrelerini düzeltmesi yanında, yavaş dalga uykusu (SWS) oranını artırdığı yönünde bulgular da bildiriliyor (Quera Salva ve ark. 2007). Tüm bu özellikleri nedeniyle, uyku ve biyolojik ritimler alanındaki bozulmanın ön planda olduğu depresyon hastalarının tedavisinde iyi bir seçenek olduğu izlenimi veriyor.

SONUÇ

Melatonerjik etkileri olan bir antidepresan olan

agomelatinin klinik kullanıma girmesi ile birlikte depresyon ve günlük ritimler arasındaki ilişkiye dair ilgi ve merakta gözle görülebilir bir artış oldu. Literatürde mevcut olan kanıtlar bu ilişkinin her iki yönünün (1. duygudurum bozukluklarının günlük ritimlere etkisi; 2. günlük ritimlerin duygudurum bozukluklarına etkisi) hem depresyon belirtilerinin nörobiyolojisi hem de belirtilerin ifadesi bakımından bir değer taşıdığını gösteriyor. Önümüzdeki dönemde depresyon rahatsızlığının tedavisinde ritmik fizyolojik süreçlere duyarlılık gösteren bir yaklaşım güçlenerek devam edecek izlenimi veriyor.

Yazışma adresi: Dr. Başaran Demir, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, basaran@hacettepe.edu.tr

KAYNAKLAR

- Abe M, Herzog ED, Block GD (2000) Lithium lengthens the circadian period of individual suprachiasmatic nucleus neurons. *Neuroreport*, 11:3261-3264.
- Armitage R (2007) Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 115:104-115.
- Bellingham J, Foster RG (2002) Opsins and mammalian photoentrainment. *Cell Tissue Res*, 309:57-71.
- Buysee DJ, Frank E, Lowe KK ve ark. (1997) Electroencephalographic sleep correlates of episode and vulnerability to recurrence in depression. *Biol Psychiatry*, 41:406-418.
- Cermakian N, Boivin DB (2003) A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. *Brain Res Rev*, 42:204-220.
- Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL ve ark. (1999) Stability, precision, and near 24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, 284:2177-2181.
- Dibner C, Schibier U, Albrecht U (2010) The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*, 72:517-549.
- Dodson ER, Zee PC (2010) Therapeutics for circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Clin*, 4:701-715.
- Duncan WC (1996) Circadian rhythms and the pharmacology of affective illness. *Pharmacol Ther*, 71:253-312.
- Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ (2000) Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 48:593-604.
- Freland L, Beaulieu JM (2012) Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks. *Front Mol Neurosci*, 27:5-14.
- Germain A, Kupfer DJ (2008) Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol*, 23:571-585.
- Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD ve ark. (2005) The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry*, 162:656-662.
- Hickie IB, Rogers NL (2011) Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet*, 378:621-631.
- Johansson AS, Brask J, Owe-Larsson B ve ark. (2011) Valproic acid phase shifts the rhythmic expression of perid luciferase. *J Biol Rhythms*, 26:541-551.
- Kupfer DJ, Spiker DG, Coble PA ve ark. (1981) Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Am J Psychiatry*, 138:429-434.
- Monteleone P, Maj M (2008). The circadian basis of mood disorders: Recent developments and treatment implications. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18:701-711.
- Monteleone P, Martiadis V, Maj M (2011) Circadian rhythms and treatment implications in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35:1569-1574.
- Moore RY (1997) Circadian rhythms; basic neurobiology and clinical applications. *Annu Rev Med*, 48:253-266.
- Nair NP, Hariharasubramanian N, Pilapil C (1984) Circadian rhythm of plasma melatonin in endogenous depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 8:715-718.
- Olie JP, Kasper S (2007) Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5HT2C antagonistic properties in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 10:661-673.
- Papp M, Gruca P, Boyer PA ve ark. (2003) Effect of agomelatine in the chronic stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacol*, 28:694-703.
- Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J ve ark. (2007) Major

depressive disorder, Sleep EEG and agomelatine:an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 10:691-696.

Reynolds III CF, Buysse DJ, Kupfer DJ ve ark. (1990) REM sleep deprivation as a probe in the elderly subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 47:1128-1136.

Sprouse J, Braselton J, Reynolds L (2006) Fluoxetine modulates the circadian biological clock via phase advances of suprachiasmatic nucleus neuronal firing. *Biol Psychiatry*, 15:896-899.

Svestka J (2008) Sleep deprivation therapy. *Neuro Endocrinol Lett*, 29(Suppl 1):65-92.

Takahashi JS, Hong HK, Ko CH ve ark. (2008) The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet*, 9:764-775.

Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ (1996) Effects of gender and age on the levels and rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:2468-2473.

Westrin Ö, Lam RW (2007) Seasonal Affective disorder: a clinical update. *Ann Clin Psychiatry*, 19:239-246.

Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C ve ark. (2009) Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 66:298-301.

Yoo SS, Gujar N, Hu P ve ark. (2007) The human emotional brain without sleep-a prefrontal amygdala disconnect. *Curr Biol*, 17:877-878.