

# Depresyonda Uyku Yoksunluğu Tedavisi Uygulamaları

Okan Çalıyurt<sup>1</sup>, Funda Güdücü<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Yrd. Doç. Dr., <sup>2</sup> Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Edirne

## ÖZET

Total uyku yoksunluğu %40–60 hastada depresif semptomları ertesi gün azaltmaktadır. Uyku yoksunluğuna yanıt, uyku yoksunluğunun olduğu gece ve takip eden günde ortaya çıkmaktadır. Bazı hastalarda ise yanıt takip eden toparlanma uykusundan sonraki günde ortaya çıkmaktadır. Diğer yandan çoğu hastada ise toparlanma uykusundan sonra depresif yakınmalarda geriye dönüş ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber depresyonda düzelme birkaç hafta sürmektedir. Ayrıca ilaç tedavisi kullanan hastalarda toparlanma uykusundan sonraki yineleme oranları daha düşük düzeyde olmaktadır. Bir çok araştırmada uyku yoksunluğu tedavisinden hemen sonra başlanılan antidepresan ilaç tedavisinin uyku yoksunluğunun antidepresan etkisini koruduğunu ortaya koymaktadır. Uyku yoksunluğu uykululuk, duygudurumda bozulma, bilişsel ve motor bozulma yapabilmekte ve bipolar I hastalarında manik atağı ortaya çıkarabilmektedir. Uyku yoksunluğunun diğer tipleri ise REM uykusu yoksunluğu ve kısmi uyku yoksunluğudur. Özellikle gecenin ikinci yarısında uygulanan kısmi uyku yoksunluğunun total uyku yoksunluğu kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Uyku yoksunluğunun patofizyolojisi tam anlaşılammakla birlikte monoaminergic nörotransmisyonun uyku yoksunluğunda arttığı bildirilmiştir. En önemli tedavi etkinliği belirleyicisi gün içerisindeki duygudurum değişikliğinin olmasıdır. Uyku yoksunluğu, temel endikasyonu olan majör depresyon hastalarının yanı sıra premenstruel duygudurum dalgalanmalarını önleyebilmekte, gebelik ve postnatal dönemdeki depresyonlarda da invazif olmayan doğası nedeniyle kullanılmaktadır. Sonuç olarak ilaç tedavisi ile kıyaslandığında uyku yoksunluğu önemli bir ekonomik avantaj getirmekte ve hızlı etki başlangıcı ve antidepresif ilaç tedavisini güçlendirici etkileri ile de alternatif bir güçlendirme tedavisi seçeneği olmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Uyku yoksunluğu, tedavi, majör depresyon.

(*Klinik Psikiyatri* 2004;7:120-126)

## SUMMARY

### Therapeutic Sleep Deprivation in Depression

Total sleep deprivation for one whole night improves depressive symptoms in 40-60% of treatments. Sleep deprivation response shows up in the sleep deprivation night or on the following day. Some patients respond after recovery sleep only. But after recovery sleep most of the patients suffer a complete or partial relapse. On the other hand, improvement can last for weeks. Relapse after recovery sleep is less when patients are receiving medication. A number of studies have suggested that sleep deprivation followed by immediate treatment with an antidepressant sustains the antidepressant effect of sleep deprivation. Sleep deprivation leads to sleepiness, impairments in mood, cognitive and motor functions and also may precipitate mania in bipolar I patients. Other types of sleep deprivations includes REM sleep deprivation and partial sleep deprivation. Partial sleep deprivation in the second half of the night is equally effective as total sleep deprivation. The pathophysiology of sleep deprivation is not well understood; however, monoaminergic transmission is reportedly enhanced by sleep deprivation. The best predictor of a therapeutic effect is a large variability of mood. The main indication of sleep deprivation therapy is the depressive syndrome and sleep deprivation may prevent premenstrual mood swings, and could be used in partum and postpartum depression because of its noninvasive nature. Finally there are considerable economic advantages of using sleep deprivation in major depression compared to drug therapy. Sleep deprivation therapy with fast acting antidepressive effects could be used as an augmentation agent as an alternative antidepressive therapy with pharmacotherapy.

**Key Words:** Sleep deprivation, therapy, major depression.

Uyku yoksunluğu, tanım olarak bireyin deneysel veya anormal yaşam koşulları altında uykudan yoksun kalmasını ifade eder ve uyuyamama durumundan farklıdır. Tarihsel olarak, uyku yoksunluğu uykunun işlevini araştırmak için kullanılan bir bilimsel araç olmuştur. Diğer yandan, klinik uygulamada terapötik uyku yoksunluğunun çökkün duygudurum üzerine depresyon hastalarında hızlı ve etkin olarak olumlu etkileri bulunmaktadır (Giedke ve Schwarzer 2002). Temelde uyanıklığın uzatılması olarak yorumlanabilecek uyku yoksunluğu ilk dönemlerde total olarak tüm gece uykusu döneminde uykusuz kalma şeklinde uygulanmıştır. Günümüzde kısmi olarak uykunun ilk veya ikinci yarısında, uykunun REM döneminde uygulanabilmekte veya uyku-uyanıklık döngüsündeki zamanlama değişiklikleri ve uyku yoksunluğuna eklenen ilaç, ışık tedavisi veya uyku fazı değişiklikleri gibi ek tedavi yöntemleri ile kullanılmaktadır.

Uyku yoksunluğunun klinik olarak ilk uygulaması 30 yıl kadar önce bir depresyon hastasında deneysel olarak uyku yoksunluğu oluşturulması ile yapılmıştır. Hastanın takip eden günde beklenmedik bir şekilde düzelmesi, bu göreceli olarak yeni tedavi yönteminin, depresyon hastalarının tedavisinde psikiyatrik kullanıma girmesine yol açmıştır.

Diğer yandan obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk, sosyal fobi ve genelleşmiş anksiyete bozukluklarında yapılan çalışmalarda uyku yoksunluğu tedavisinin yarar sağlayamadığı bildirilmiştir (Roy-Byrne 1986, Joffe 1988, Labbate ve ark. 1998). Sonuçlar anksiyete bozuklukları ile affektif bozuklukların biyolojik olarak farklı olduklarını da ortaya koymaktadır (Labbate 1997). Bu hali ile major depresyona özgü bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilebilecek uyku yoksunluğu aynı zamanda anksiyete bozukluklarını affektif bozukluklardan ayırabilecek bir araç olarak da kullanım alanı getirebilecek gibi görünmektedir.

### Uyku ve depresyon

Uyku bozuklukları depresyonda en sık görülen klinik sorunlardandır. Riemann ve arkadaşlarının (2001) ortaya koyduğu şekilde depresyon ve insomnia semptomları arasındaki ilişki tek yönlü olmamaktadır. Yani, sadece insomnia depresyonunun tipik bir semptomu değil aynı zamanda insomnia depresyon için bağımsız bir risktir. Depresyondaki hastaların büyük bir çoğunluğu

uyku kalitesi bozulmalarından, uykuya dalma güçlüğünden, sık gece uyanmalarından ve sabah erken uyanmalarından yakınmaktadırlar. Depresyondaki uyku değişiklikleri başlıca REM latensinde kısalma, REM uykusunda görece artış (Benca ve ark. 1992), REM yoğunluğunda artış ve azalmış yavaş dalga uykusu olmaktadır. Depresyon dışındaki diğer tablolara özgü bir yapıdan ve uyku değişikliklerinden söz edilememektedir. Uykunun düzenlenmesi hem homeostatik etkenlerden hem de sirkadiyen etkenlerden kaynaklanan etkileşimin sonucu sağlanır. Bu iki süreçli uyku düzenlenmesi aminojerik ve kolinerjik nörotransmisyonun, nöropeptidlerin düzenlenmesinin ve diğer sistemlerin etkileşimi ile ilişkili olmaktadır. Örneğin REM uykusu sistemik 5-HT<sub>1A</sub> agonistleri ile baskılanmakta ve kolinerjik agonistler ile de kolaylaşmaktadır. Muskarinik reseptör antagonistleri kısmi olarak REM uykusunu baskılamakta ve merkezi serotoninin de azalması REM uykusunu arttırmaktadır (Seifritz 2001). Depresyonda kolinerjik REM indüksiyonu kontrollerle karşılaştırıldığında çok daha fazla artış göstermektedir ve kolinerjik artmış hassasiyetin depresyonla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Steriade ve ark. 1991, Steriade 1993).

### Uyku yoksunluğu tedavisinin klinik uygulaması

Depresyon tedavisinde uyku yoksunluğu uygulamasında çok geniş bir yanıt yelpazesi vardır. Depresyonun alt tiplerinin yanıtı bir etkisi bulunmamaktadır. Başlıca endikasyon birincil depresyondur. İkincil depresyonda kullanımı ile ilgili yeterli deneyim sağlanamamıştır. Endojen karakterde depresyonu olanların, ciddi psikotik özellikler gösterebilirler bile nörotik özellikler gösteren depresyonlu hastalardan daha fazla yanıt verdikleri bilinmektedir. Diğer yandan bipolar depresyonlu hastaların rekürren unipolar hastalardan daha sık yanıt verdiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Barbini ve ark. 1998, Colombo ve ark. 2000). Ayrıca, gebelik dönemindeki ve doğum sonrası depresyonda, negatif semptomlu şizofrenik hastalarda, psikoz sonrası depresyonda, premenstrüel depresyonda ve depresif psödodemansta pozitif bulgular bildirilmiştir (Wirz-Justice ve Van den Hoofdakker 1999).

Uyku yoksunluğunun klinik standart uygulaması total uyku yoksunluğu şeklindedir. Hastalar alışageldik gece uyku saati başlangıcından itibaren tüm gece ve takip eden tüm gün boyunca

uyanık tutulurlar. Bu dönem süresince herhangi bir kestirme veya şekerlemeyi içerecek kısa ya da uzun bir uyuklamaya izin verilmez. Total uykusuzluk dönemi yaklaşık 40 saat sürmektedir. Bu süreçte gece sosyal etkinlik ve aktiviteleri yardımcı olmaktadır. Fakat bu uygulamaların tedavi sonucuna etkisi olmamaktadır. Yoksunluk gecesinden hemen sonraki gün içerisinde hastaların %60'ında klinik düzleme gözlenmektedir. Genelde düzleme tüm belirti ve semptomlarda olmaktadır (Inoue ve Nakamura 1994). Özkıyım düşüncelerini de azaltmaktadır (Fahndrich 1981). Bazı hastalarda ise düzleme takip eden toparlanma uykusu sonrasında ikinci gün ortaya çıkmaktadır. Uyku yoksunluğuna ikinci gün yanıt verenlerin oranı da yaklaşık %10-15 olarak bildirilmektedir (Giedke ve Schwarzler 2002).

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 ise yarıdan çok olguda uyku yoksunluğuna yanıt veren hastada depresif bulgulara yineleme görülür. Etki süresinin 4-7 gün kadar sürebildiği bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak uyku yoksunluğu ve antidepresan ilaç kullananlarda etki süresi daha uzun olmaktadır (Elsenga ve Van den Hoofdakker 1982, Kuhs ve ark. 1996).

Kadın ve erkeklerde yanıt benzer şekildedir ve daha önceki hastaneye yatışlar, önceki tedaviler, epizodun süresi ve ciddiyeti tedaviye yanıtla doğrudan bir ilişki göstermemektedir. Belli hasta gruplarında olası uyku yoksunluğuna yanıtın önceden kestirilebilmesine yardımcı bulgular araştırılmıştır. Başlıca, yüksek vijilans ve uyarılmışlık düzeyi olanlar, daha fazla davranışsal etkinlik düzeyleri gösterenler ile yorgunluk bulguları daha az olanlarda uyku yoksunluğunun daha iyi yanıt verdiği ortaya konmuştur (Bouhuys ve ark. 1989).

Çoğu depresyon hastası sabahları depresif semptomlarla karakterize 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 (Szuba ve ark. 1991, Haug 1992).

### Uyku yoksunluğu tedavisinin etki mekanizması

Uyku yoksunluğunun depresyon tedavisindeki etki mekanizması halen çözülememiştir. Uyku yoksunluğunun nasıl etki ettiği ile ilgili hipotezler aynı zamanda depresyonun doğası ve uykunun işlevi ile ilgili hipotezlerdir. Etki mekanizmaları ile ilgili olarak nörokimyasal ve farmakolojik biyolojik açıklamalar ön plana gelmektedir. Antidepresan ilaçlar biyolojik yaklaşımlara öncülük etmekte ve ilaç şirketlerinin de etkisi ile biyolojik çalışmalar bu doğrultuda yönlendirilmektedir. Fakat uyku yoksunluğunun akut ve geçici etkisi öyle görülmektedir ki, antidepresan ilaçların geç başlangıçlı ve kademeli oluşan yanıt mekanizmasında farklı bir yolu izlemektedir. 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 (Asikainen ve ark. 1995), toparlanma uykusu sırasında 5-Hidroksiindolasetik asit konsantrasyonunu yükseltmekte ve 5-HT<sub>1A</sub> somatodendridik otoresptörleri düzenlemektedir. Seçici olarak uygulanan REM uykusu yoksunluğu ise serotonerjik uyarıya karşı davranışsal yanıtı arttırmakta, dorsal rafe çekirdeği 5-HT<sub>1A</sub> otoresptörlerinin hassasiyetini düşürmekte ve merkezi monoamin oksidazların etkinliğini düzenlemektedir. Diğer yandan uyku yoksunluğu, sağlıklı bireylerde merkezi 5-HT etkinliğini değiştirmekte ve prolaktin sekresyonunu arttırmaktadır. Uyku yoksunluğunun etkisi 5-HT'yi arttıran ilaçlarla güçlendirilmektedir (Wirz-Justice ve ark. 1976).

Uykunun düzenlenmesi sirkadiyen ve homeostatik iki sistem tarafından sağlanmaktadır. Uykuya olan ihtiyaç homeostatik süreç (proses S) ile belirlenmektedir. Uykuya gereksinin duyma düzeyi uyumadan önce ne kadar uyanık kaldığımız ile ilgilidir. Depresyonun proses S'deki azalma ile ilgili olduğu görüşü ortaya sürülmüştür (Borbely ve Wirz-Justice 1982). Uykuyoksunluğu da takip eden uyku döneminde uykuya olan homeostatik ihtiyacı arttırarak antidepresan etki göstermektedir. Hayvan çalışmaları (Endo ve ark. 1997) ile de desteklenen total ya da kısmi her türlü uyku yoksunluğunun NREM uykuya olan baskıyı arttırması ile antidepresan etki gösterdikleri bildirilmiştir.

Uyku yoksunluğunun psikositimulan hipotezinde (Ebert ve Berger 1998) ise uyku yoksunluğunda

kokain ve amfetamin alımında olduğu gibi monoaminlerin ve başlıca da dopamin salınımının olduğu düşünülmektedir. Bu varsayımına göre uyku yoksunluğunun antidepresan etkilerinden dopaminergik mekanizmalar sorumludur. Diğer yandan da dopamin gerilim inhibitörleri tekrarlayan uyku yoksunluklarının antidepresan etkilerini önlemektedir (Benedetti ve ark. 1996).

Uyku yoksunluğu serebral adenozin konsantrasyonunda artış yapmaktadır. Adenozinin antikolinergik etkileri bulunmakta ve depresyonda faydalı olmaktadır. Adenozin uyanıklık döneminde birikmektedir ve dolayısı ile uyku yoksunluğunda beyindeki düzeyi artmaktadır. Uyanıklık döneminde birikmesi nedeni ile adenozinin “uykuyu oluşturan madde” olarak değerlendirildiği ve uyku yoksunluğunun hem depresyonda hem de Parkinson hastalığında etkili olduğu bildirilmektedir (Demet ve ark. 1999).

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 (Wehr ve ark. 1979, Boivin 2000). Yani, depresyon hastaları biyolojik saatlerine göre yanlış bir zamanda uyumaktadırlar. Uyku yoksunluğunun da etkisi bu kritik uyumsuzluğun oluşmasının önüne geçmekle sağlanır. Fakat toparlanma uykusu ile bu uygunsuz dönemdeki uyuma yinelenmektedir. Diğer yandan REM uykusu yoksunluğunun temelde antidepresan etki ile ilişkili olduğu da ortaya sürülmüştür. Fakat seçici REM uykusu yoksunluğunda etkinin ortaya çıkmasının haftalarla ölçülmesi tek bir gece uyku yoksunluğu ile elde edilen başarı ile çelişmekte ve açıklamadan uzak kalmaktadır. Sonuçta REM uykusu yoksunluğunun da sağlıklı gönüllülerde kademeli olarak yavaş dalga uykusunu baskıladığı görülmektedir ve total uyku yoksunluğu ile akut olarak oluşan yavaş dalga uykusu baskılanması hem REM hem de total uyku yoksunluğu için antidepresan etki mekanizması olarak yorumlanabilir (Moosmann 1993, Le Bon 1997, Roth 1999).

### Uyku yoksunluğu tedavisi tipleri

Total uyku yoksunluğu dışında seçici REM uykusu yoksunluğu ve kısmi uyku yoksunlukları da uygulanmaktadır. Bu alt tiplere tedavi etkinliğini arttırıcı olarak uyku fazı değişiklikleri ve ışık tedavisi uygulamaları da eklenebilmektedir.

### REM uykusu yoksunluğu

REM uykusu yoksunluğunun, REM uykusu baskısını arttırarak depresyon yakınmalarını azaltacağı varsayımı öne sürülmüştür (Vogel 1975). Günümüzde kullanılan antidepresanların büyük çoğunluğunun REM uykusu baskılaması etkisi gözlemlerle ortaya konmuştur. Birkaç haftalık REM uykusu yoksunluğunun antidepresan etki gösterdiği buna karşılık bir iki gecelik uygulamalarda antidepresan etkinin ortaya çıkmadığı bildirilmiştir (Vogel 1990).

Total uyku yoksunluğu veya kısmi uyku yoksunluğu ile REM uykusu yoksunluğu klinik olarak farklı yanıtlar ortaya koymaktadır. Total veya kısmi uyku yoksunluğunda antidepresan etki bir veya iki gün içinde ortaya çıkmaktadır REM uykusu yoksunluğunda ise antidepresan etkiler ilk haftadan sonra gözlenebilmektedir (Beersma 1992).

### Kısmi uyku yoksunluğu

Uyku yoksunluğunun kısmi olarak uygulanmasında başlıca uykunun bir yarısında uyku yoksunluğunun sağlanması hedeflenmektedir. Geç kısmi uyku yoksunluğunda uyku yoksunluğu uykunun ikinci yarısında uygulanır. Hastaların uyku başlangıcı normal alışageldikleri saatte olmaktadır ve hastalar gece 01:30 sularında uyandırılarak tüm gece ve ertesi gün boyunca uyanık tutulurlar. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki geç kısmi uyku yoksunluğu total uyku yoksunluğu kadar etkili olmakta ve antidepresan yanıt sağlamaktadır (Schilgen ve Tolle 1980, Szuba ve ark. 1991). Günümüzde klinik uygulamalarda geç kısmi uyku yoksunluğu daha yaygın olarak kullanılmakta ve total uyku yoksunluğuna tercih edilmektedir. Bunun başlıca nedeni ise etkinliklerinin birbirine çok yakın olmasının yanında klinik olarak kısmi uyku yoksunluğunun uygulaması daha kolay ve hastaların bu tedavi yöntemine uyumu tüm gece ve gündüzü içerecek bir uyku yoksunluğundan daha fazla olmaktadır.

Diğer bir kısmi uyku yoksunluğu şekli de erken kısmi uyku yoksunluğudur. Bu uygulamada hastalar 01:30'a kadar uyanık kalır ve bu saatten 07:00'ye kadar uyurlar. Çalışmalar göstermektedir ki bu uygulama geç kısmi uyku yoksunluğundan daha az etkili olmaktadır (Giedke ve Schwarzler 2002).

### Uyku yoksunluğunun tedavisinin yan etkileri

Öforik reaksiyonlar ve impulsivitede artış sık olarak gözlenmektedir. Başlıca yan etki uykulu olma halindeki artıştır. Buna ilave olarak yorgunluk, bitkinlik ve tükenme semptomları eklendiğinden bazı olgularda bu yan etkilerle depresif semptomları ayırt etmek güç olmakta ve uyku yoksunluğuna yanıtızlık ile karıştırılabilmektedir (Elsenga ve Van den Hoofdakker 1982, Kuhs ve ark. 1996, Wirz-Justice ve Van den Hoofdakker 1999, Holsboer-Trachsler ve Seifritz 2000).

Nörolojik olarak çoğu hafif ve geri dönüşümlü sorunlar ortaya çıkmaktadır. Kornea ve öğürme reflekslerinde hafif bozulma ile epileptik nöbet bozuklukları olanlarda stres etkeni olarak sorunlar yaşanabilmektedir. Hem total hem de kısmi ve REM uykusu yoksunlukları ağrıya karşı hassasiyeti arttırmaktadır. Metabolik olarak glukoz toleransında ve glukoz insülin yanıtında bozulmalar ortaya çıkmaktadır. İmmün yanıtı olumsuz etkileri bulunur.

Davranışsal olarak yorgunluk, karar vermede güçlük, ağır durumlarda paranoid davranış ve bellek konsolidasyonunda bozulmalar gözlenebilmektedir. Ayrıca, reaksiyon zamanında yavaşlama ve psikomotor sorunlardan dolayı kaza riskinde artış ortaya çıkmaktadır (Naitoh ve ark. 1990).

Hastaların yaklaşık %5'inde depresif semptomlarda kötüleşme bildirilmektedir. Fakat çoğu olguda düşük düzeyde bir bozulma olmaktadır. Ayrıca özkıym ile ilgili krizler ve psikotik semptomların ortaya çıkması az da olsa görülebilmektedir. Özellikle bipolar olgularda olmak üzere unipolar hastalarda da ortaya çıkabilen önemli bir sorun da manik ve hipomanik reaksiyonlardır (Colombo ve ark. 1999). Bazı olgularda, hastaların duygudurum yükselmelerini depresyona tercih etmelerinden dolayı ortaya çıkan yan etkileri doğru olarak değerlendirmek bazen güç olmaktadır. Diğer yandan, çoğunlukla hipomanik kaymalar kendi kendine düzelmekte ve nadiren tedavi gerektirmektedir.

### Uyku yoksunluğu ile kombinasyon tedavileri

Klinik olarak en sık kombinasyon uyku yoksunluğu ve ilaç tedavileri olmaktadır. Antidepresan ilaç kullanılanlarda tek bir kez uygulanan uyku yoksunluğunun kullanılan ilaçtan etkilenmediği ortaya konmaktadır. Uyku yoksunluğu hem ilaç kullanalarda hem de kullanmayanlarda etkili olmaktadır. Diğer yandan

antidepresan ilaçların, uyku yoksunluğu tedavisinin etkilerinin daha uzun süreli olmasına ve etkililiğinin güçlendirilmesine yardımcı olduğu, ve sinerjik bir etkileşimin varlığını göstermektedir (Kuhs ve ark. 1996, Smeraldi ve ark. 1999). Ayrıca birçok olguda uyku yoksunluğuna iyi yanıt alındığı durumlarda ilaç tedavisine de iyi yanıt görülmektedir. Bu pozitif korelasyon ilaç tedavisine iyi yanıtın önceden kestirilmesinde yardımcı olabilmektedir (Fritzsche ve ark. 2001).

Uyku saatinin öne alınması başka bir kombinasyon olarak kullanılmaktadır (Riemann ve ark. 1996). Bu öne alma yaklaşık alışlagelen uyku saatinin 6 saat öncesine ayarlanmaktadır. Hastalar ilk uyku yoksunluğunu takip eden gece 6 saat önce uyutulur ve 1-2 hafta bu sistemi sürdürürler. Bu yaklaşımla olguların %60-75'inde uyku yoksunluğunun antidepresan etkileri korunmaktadır.

Işık tedavisi de kombinasyon olarak kullanılabilir yaklaşımlardandır (Neumeister ve ark. 1996). Genel olarak uyku yoksunluğunun loş ya da kuvvetli ışık altında yapılmasının tedavi sonucuna etkisi olmamaktadır. Mevsimsel özelliği olmayan depresyonlu hastalarda ışık tedavisinin düzenli uygulanması uyku yoksunluğuna yanıtı sabitleştirmeye yararlı olduğu gösterilmiştir (Moosmann 1993, Kripke 1998, Heller 2001, Benedetti ve ark. 2003).

Literatürde davranış terapisi ve transkraniyal manyetik stimülasyonla ilgili çok az çalışma olduğundan kombinasyon tedavisinde kullanımı ile ilgili verilerin toplanması bu konulara açıklık getirecektir.

### Sonuç

Uyku yoksunluğu hem ülkemizde hem de dünyada kullanımı halen çok yaygın bir tedavi yöntemi değildir. Depresyon tedavisinde hızlı ve etkin bir yöntem olarak kullanılması etki süresinin kısıtlı olması ile geri planda kalmasına yol açmıştır. Klinikyenlerin ise bu tedavi yöntemine uzun süredir mesafeli tutumlarına, hastaların şüpheli yaklaşımları eşlik etmiştir. Fakat son dönemlerde yapılan çalışmalar ile uyku yoksunluğu tedavisinin etkilerinin sanıldığı aksine bir günle sınırlı olmadığı ve birçok olguda birkaç günden uzun sürebildiği gösterilmiştir. Ayrıca uyku yoksunluğunun ilaç tedavisi, ışık tedavisi ve uyku fazının öne alınması gibi başka tedavi yöntemleri ile de birlikte kullanılması, bu kombinasyonlarla hem tedavi

etkinliğini arttırması, hem de etki başlangıcının öne alınabilmesi ile gelecekte depresyon tedavisinde değerli bir araç olarak kullanılacaktır. Özellikle uyku yoksunluğunun tüm depresyon tiplerinde etkili olması, bir yaş kısıtlaması bulunmaması ve hem total hem de kısmi olarak uygulanabilmesi diğer avantajları arasındadır.

Ülkemiz açısından diğer önemli bir özellik olarak da uyku yoksunluğu tedavisinin maliyetleri ön plana çıkmaktadır. Ekonomik olarak tedavi maliyetleri depresyon hastalarında önemli bir yekün tutarken uyku yoksunluğu tedavisinin klinik uygulama zorlukları dışında, maliyetinin olmaması büyük bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Her ne kadar, uyku yoksunluğunun depresif epizodu kısalttığı ya da hastanede yatış süresini azalttığına yönelik bir bilgi olmamasına rağmen hızlı etki başlangıcı, kombinasyon tedavisi avantajları ve dirençli olgularda

kullanımı gelecekte ihmal ettiğimiz bu tedavi yönteminin depresyon tedavisinde daha sık karşımıza geleceğini göstermektedir.

Gebelik ve postpartum dönemde yaşanan depresyon hem anne hem de çocuğu olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca bu dönemde hastalar gebelik veya emzirme dönemlerinde ilaç kullanmak istememektedir. Diğer yandan psikiyatristler de farmakolojik ve yan etki potansiyeli yüksek olan yaklaşımlardan kaçınılmaktadırlar. Dolayısıyla bu gibi hastalarda uyku yoksunluğu tedavisinin klinikte kullanılması diğer önemli bir alternatif olarak da görülmelidir (Parry ve ark. 2000).

Yazışma adresi: Dr. Okan Çalıyurt, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Edirne, caliyurt@hotmail.com

#### KAYNAKLAR

- Asikainen M, Deboer T, Porkka-Heiskanen T ve ark. (1995) Sleep deprivation increases brain serotonin turnover in the Djungarian hamster. *Neurosci Lett*, 198:21-24.
- Barbini B, Colombo C, Benedetti F ve ark. (1998) The unipolar-bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation. *Psychiatry Res*, 79:43-50.
- Beersma DG (1992) Can non-REM sleep be depressogenic? *J Affect Disord*, 24:101-108.
- Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA ve ark. (1992) Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 49:651-668.
- Benedetti F, Barbini B, Campori E ve ark. (1996) Dopamine agonist amineptine prevents the antidepressant effect of sleep deprivation. *Psychiatry Res*, 65:179-184.
- Benedetti F, Colombo C, Serretti A ve ark. (2003) Antidepressant effects of light therapy combined with sleep deprivation are influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *Biol Psychiatry*, 54:687-692.
- Boivin DB (2000) Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci*, 25:446-458.
- Borbely AA, Wirz-Justice A (1982) Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*, 1:205-210.
- Bouhuys AL, Beersma DG, van den Hoofdakker RH (1989) Observed behavior as a predictor of the response to sleep deprivation in depressed patients. *Psychiatry Res*, 28:47-61.
- Colombo C, Benedetti F, Barbini B ve ark. (1999) Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res*, 86:267-270.
- Colombo C, Lucca A, Benedetti F ve ark. (2000) Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction. *Psychiatry Res*, 95:43-53.
- Demet EM, Chic-Demet A, Fallon JH ve ark. (1999) Sleep deprivation therapy in depressive illness and Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23:753-784.
- Ebert D, Berger M (1998) Neurobiological similarities in antidepressant sleep deprivation and psychostimulant use: a psychostimulant theory of antidepressant sleep deprivation. *Psychopharmacology (Berl)*, 140:1-10.
- Elsenga S, Van den Hoofdakker RH (1982) Clinical effects of sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. *J Psychiatr Res*, 17:361-374.
- Endo T, Schwierin B, Borbely AA ve ark. (1997) Selective and total sleep deprivation: effect on the sleep EEG in the rat. *Psychiatry Res*, 66:97-110.
- Fahndrich E (1981) Effects of wakefulness and sleep deprivation on depressed patients of different nosological groups. *Psychiatry Res*, 5:277-285.
- Fritzsche M, Heller R, Hill H ve ark. (2001) Sleep deprivation as a predictor of response to light therapy in major depression. *J Affect Disord*, 62:207-215.
- Giedke H, Schwarzler F (2002) Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev*, 6:361-377.
- Haug HJ (1992) Prediction of sleep deprivation outcome by diurnal variation of mood. *Biol Psychiatry*, 31:271-278.
- Heller R (2001) Sleep deprivation as a predictor of response to light therapy in major depression. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 69:156-163.

- Holsboer-Trachsler E, Seifritz E (2000) Sleep in depression and sleep deprivation: a brief conceptual review. *World J Biol Psychiatry*, 1:180-186.
- Inoue M, Nakamura J (1994) Sleep deprivation and continuous sleep treatment for depression. *Nippon Rinsho*, 52:1239-1244.
- Joffe RT (1988) Total sleep deprivation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 77:483-487.
- Kripke DF (1998) Light treatment for nonseasonal depression: speed, efficacy, and combined treatment. *J Affect Disord*, 49:109-117.
- Kuhs H, Farber D, Borgstadt S ve ark. (1996) Amitriptyline in combination with repeated late sleep deprivation versus amitriptyline alone in major depression. A randomised study. *J Affect Disord*, 37:31-41.
- Labbate LA (1997) Sleep deprivation in panic disorder and obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry*, 42:982-983.
- Labbate LA, Johnson MR, Lydiard RB ve ark. (1998) Sleep Deprivation in social phobia and generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*, 43:840-842.
- Le Bon O (1997) Critical analysis of the theories advanced to explain short REM sleep latencies and other sleep anomalies in several psychiatric conditions. *J Psychiatr Res*, 31:433-450.
- Moosmann EB (1993) The antidepressive effect of REM sleep deprivation. Etiology of depression: an imbalance of aminergic and cholinergic activity. *Fortschr Med*, 111:60-61.
- Naitoh P, Kelly TL, Englund C (1990) Health effects of sleep deprivation. *Occup Med*, 5:209-237.
- Neumeister A, Goessler R, Lucht M ve ark. (1996) Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biol Psychiatry*, 39:16-21.
- Parry BL, Curran ML, Stuenkel CA ve ark. (2000) Can critically timed sleep deprivation be useful in pregnancy and postpartum depressions? *J Affect Disord*, 60:201-212.
- Riemann D, Berger M, Voderholzer U (2001) Sleep and depression--results from psychobiological studies: an overview. *Biol Psychol*, 57:67-103.
- Riemann D, Hohagen F, Konig A ve ark. (1996) Advanced vs. normal sleep timing: effects on depressed mood after response to sleep deprivation in patients with a major depressive disorder. *J Affect Disord*, 37:121-128.
- Roth C (1999) Alpha activity in the human REM sleep EEG: topography and effect of REM sleep deprivation. *Clin Neurophysiol*, 110:632-635.
- Roy-Byrne PP (1986) Effects of one night's sleep deprivation on mood and behavior in panic disorder. Patients with panic disorder compared with depressed patients and normal controls. *Arch Gen Psychiatry*, 43:895-899.
- Schilgen B, Tolle R (1980) Partial sleep deprivation as therapy for depression. *Arch Gen Psychiatry*, 37:267-271.
- Seifritz E (2001) Contribution of sleep physiology to depressive pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*, 25(Suppl):85-88.
- Smeraldi E, Benedetti F, Barbini B ve ark. (1999) Sustained antidepressant effect of sleep deprivation combined with pindolol in bipolar depression. A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, 20:380-385.
- Steriade M (1993) Cholinergic blockage of network- and intrinsically generated slow oscillations promotes waking and REM sleep activity patterns in thalamic and cortical neurons. *Prog Brain Res*, 98:345-355.
- Steriade M, Dossi RC, Nunez A (1991) Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. *J Neurosci*, 11:3200-3217.
- Szuba MP, Baxter LR, Jr., Fairbanks LA ve ark. (1991) Effects of partial sleep deprivation on the diurnal variation of mood and motor activity in major depression. *Biol Psychiatry*, 30:817-829.
- Vogel G (1990) REM sleep abnormalities in a new animal model of endogenous depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 14:77-83.
- Vogel GW (1975) A review of REM sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry*, 32:749-761.
- Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK ve ark. (1979) Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science*, 206:710-713.
- Wirz-Justice A, Puhlinger W, Hole G (1976) Sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. *Lancet*, 2:912.
- Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH (1999). Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry*, 46:445-453.