T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MAJOR DEPRESYON TANILI HASTALARDA YALNIZCA VENLAFAKSİN TEDAVİSİ İLE VENLAFAKSİN TEDAVİSİNE EKLENMİŞ KISMİ UYKU YOKSUNLUĞU UYGULAMASININ DEPRESİF DUYGUDURUM, UYKU KALİTESİ, DUYGUDURUM PROFİLİ VE TEDAVİ SÜRECİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Şule Gündüz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Yavuz SELVİ

KONYA-2016

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MAJOR DEPRESYON TANILI HASTALARDA YALNIZCA VENLAFAKSİN TEDAVİSİ İLE VENLAFAKSİN TEDAVİSİNE EKLENMİŞ KISMİ UYKU YOKSUNLUĞU UYGULAMASININ DEPRESİF DUYGUDURUM, UYKU KALİTESİ, DUYGUDURUM PROFİLİ VE TEDAVİ SÜRECİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Şule Gündüz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Yavuz Selvi

KONYA-2016

ii. ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca yetişmeme katkıda bulunan, uzmanlık tezimin seçiminde, hazırlanmasında ve tüm aşamalarında yardım ve katkılarını esirgemeyen, tez sürecinde daima arkamda olduğunu hissettiğim hocam ve tez danışmanım Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Yavuz Selvi'ye canı gönülden teşekkür ederim.

Hekimlik hayatıma büyük katkıları olan Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Özkan Güler, Doç. Dr. Bilge Burçak Annagür, Yrd. Doç. Dr. Fatih Kayhan'a ve geçmiş dönemde kliniğimizde görev yapmış olan Sayın Prof. Dr. Asena Akdemir'e teşekkür ederim.

Rotasyon yaptığım sürede eğitime katkıda bulunan hocalarıma ve Selçuk Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda beraber çalışma imkanı bulduğum tüm araştırma görevlisi Dr. arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Varlıklarıyla ve dualarıyla bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili aileme, varlığıyla bana güç veren, tez yazım sürecinde bana destek olan, sevgili eşim Üsame Gündüz'e ve bana anne olma sevincini yaşatan biricik kızım Elif Nihal'e içten şükranlarımı sunarım.

iii. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ii. ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR i
iii. İÇİNDEKİLER ii
iv. SİMGELER ve KISALTMALAR iiv
v.TABLOLAR LİSTESİ vi
1.GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Major Depresyon 3
2.2.Major Depresyonun Tarihçesi 3
2.3.Majör Depresyonun Epidemiyolojisi 4
2.4.Depresyonun Etyolojisi 6
2.4.1.Psikososyal Faktörler 6
2.4.2.Bilişsel görüş 7
2.4.3.Psikanalitik görüş 7
2.4.4.Nörobiyolojik Faktörler 8
2.4.5.Biyojenik Aminler 9
2.4.6.Genetik Faktörler 11
2.5.Depresyon Tedavisi 12
2.5.1. Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörlerin Etki Mekanizması, Tolerabilitesi ve Yan Etkileri 13
2.6. Major Depresyon ve Uyku 14
2.7.Major Depresyonda Uyku Yoksunluğu Tedavisi 17
2.7.1.Uygulama Yöntemleri: 19
Total uyku yoksunluğu 19
Parsiyel Uyku Yoksunluğu 20
Seçici REM uyku yoksunluğu 21
2.7.2. Etki Mekanizması 21
3.GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1.Araştırmanın Amacı ve Tipi 25
3.2.Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evren 25
3.3.Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriterleri 25
3.4. Yöntem ve Verilerin Toplanması 25

3.5. Veri Toplama Araçları: 25
3.5.1. Sosyodemografik Veri Formu 25
3.5.2.Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği....26
3.5.3. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği 27
3.5.4.Beck Depresyon Ölçeği 27
3.5.5.Duygu Durumları Profili 28
3.5.6.Pittsburg Uyku Kalite İndeksi....29
3.5.7.Uyukusuzluk Şiddeti İndexi 29
3.5.8.Sabahlılık-Akşamlılık Ölçeği....29
3.6. İstatistiksel Analiz 30
4.BULGULAR 31
5.TARTIŞMA 39
6.SONUÇ VE ÖNERİLER....48
7.KAYNAKLAR....50
8.ÖZET 60
9.EKLER....62
EK-1:Bilgilendirilmiş Onam Formu 63
EK-2:Sosyo-demografik Veri Formu 64
EK-3: Hamilton Depresyon Ölçeği (HAMD)....65
EK-4: Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAMA)....66
EK-5: Beck Depresyon Ölçeği(BDÖ)....68
EK-6: Uykusuzluk Şiddeti İndexi(UŞİ)....70
EK-7: Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği....71
Ek-8: Pıttsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKI)....75
EK-9: Duygudurum Profili Ölçeği (DDP)....78
EK-10:Etik Kurul Onayı....80
10. ÖZGEÇMİŞ....81

iv. SİMGELER ve KISALTMALAR

5-HIAA:	5-hidroksi-indol-asetik asit
ACTH:	Adreno-Kortiko-Tropik-Hormon
NA:	Noradrenalin
DA:	Dopamin
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
BDNF:	Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör
CRH:	Kortikotropin Uyarıcı Hormon
HHT:	Hipotalamohipofizer
DSM-5:	Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5)
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
HPAA:	Hipotalamo-Pituiter-Adrenal Aks
HVA:	Homovalinik Asit
FSH:	Follikül Stimüle Edici Hormon
LH:	Luteinizan Hormon
ICD-10:	Hastalıkların ve Sağlık Sorunlarının Uluslararası Sınıflama
REM:	Rapid Eye Movement
N-REM:	Non REM
SPSS:	Statistical Package For Social Sciences
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
TRH:	Tiroid Releasing Hormon
T4:	Tiroksin
T3:	Triiyodotironin
SNRI:	Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitors
YLD:	Hastalık Gruplarına Göre Ölümcül Olmayan Hastalık Yükü
DALY:	Hastalığa Bağlı Külfet Yükü
MAOI:	Monoamin Oksidaz İnhibitör
TSA:	Trisiklik Antidepresan
SSRI:	Spesific Serotonin Reuptake Inhibitors
MHPG:	3-metoksi-4-hidroksifenilglikol
BOS :	Beyin Omurilik Sıvısı
5-HT:	5-Hidroksi Triptamin

HAM-D:	Hamilton Depresyon Ölçeği
HAM-A:	Hamilton Anksiyete Ölçeği
UŞİ:	Uykusuzluk Şiddeti İndexi
PUKİ:	Pittsburg Uyku Kalite İndexi
DDP:	Duygudurum Profili
BDÖ:	Beck Depresyon Ölçeği
TUY:	Total Uyku Yoksunluğu
PUY:	Parsiyel Uyku Yoksunluğu

v.TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.: Uyku anormallikleri ve polisomnografik bulgular

Tablo 2.2.: Antidepresan ve UY'nin etki mekanizması

Tablo 4.1.: Venlafaksin ile birlikte uygulanan UY grubu ile yalnızca venlafaksin tedavisi alan grup arasında sosyo-demografik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 4.2.: Venlafaksin ile birlikte uygulanan UY grubu ile yalnızca venlafaksin tedavisi alan grup arasında hastalık öyküsü karşılaştırılması

Tablo 4.3.: Venlafaksin ile birlikte uygulanan UY grubu ile yalnızca venlafaksin tedavisi alan grup arasında HAM-D, BDÖ, HAM-A ölçek puanlarının karşılaştırılması

Tablo 4.4.: Venlafaksin ile birlikte uygulanan UY grubu ile yalnızca venlafaksin tedavisi alan grup arasında PUKİ ve UŞİ ölçek puanlarının karşılaştırılması

Tablo 4.5.: Venlafaksin ile birlikte uygulanan UY grubu ile yalnızca venlafaksin tedavisi alan grup arasında DDP ölçek puanlarının karşılaştırılması

1.GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI

Majör Depresyon (MD) yaygın olarak görülen, bireyin psikososyal işlevselliğini olumsuz etkileyen önemli bir psikiyatrik bozukluktur (Sadock ve ark., 2015). Depresyon tedavisinde bütün klinik tiplerinde farmakoterapi uygulanabilmektedir. Son dönemlerde depresyonun farmakoterapisinde hızlı etkinlik isteği ve remisyon süresinin artışı için çoklu ilaç kullanımı ve ilaçları daha uzun süre tedavide kullanma yaklaşımı egemen olmaktadır. Uyku yoksunluğu (UY), depresyonun tedavisinde kullanılan biyolojik tedavi yöntemlerindendir. Farmakoterapinin uygulanamadığı tıbbi durumlarda tek başına veya bir başka tedaviyle birlikte güçlendirici olarak kullanıldığı gibi, farmakoterapi kullanılmakla birlikte depresyonda karşılanmamış ihtiyaçlar için etkin bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (Terman, 2001). Hamilelik dönemi ve postpartum depresyonda, negatif semptomlu şizofrenik hastalarda, postpsikotik depresyonda, premenstrüel depresyonda etkinliği gösterilmiştir (Wirz-Justice ve Van denHoofdakker,1999). Kısmi uyku yoksunluğu (KUY), total uyku yoksunluğu (TUY) veya Rapid Eye Movement (REM) uyku yoksunluğu şeklinde genellikle 14 günlük süreyle 6 uygulamayla tamamlanmaktadır. Yoksunluk gecesinden hemen sonraki gün içerisinde hastaların %60'ında klinik düzelme gözlenmektedir. Antidepresan tedavi ile beraber uygulanması tedavi sürecini hızlandırmakta ve etkinliği artırmaktadır. Girişimsel olmayan, ucuz ve hastaların çoğunluğu tarafından iyi tolere edilen bir tedavi yöntemi olduğundan MD için etkileyici bir ek tedavidir.

Bu araştırmada, biyolojik tedavi yöntemlerinden olan KUY uygulamasının depresyon tedavisinde etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. MD tedavisinde klinikte sık olarak kullanılan bir serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) olan venlafaksin seçilerek, sadece venlafaksin kullanımı ile venlafaksin ve KUY tedavilerinin birlikte kullanımının etkilerini karşılaştırmak ve MD hastalarına uygulanan KUY'nin depresif duygudurum, uyku kalitesi, duygudurum profili ve tedavi sürecine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Ayrıca bu çalışma ile bireysel biyolojik ritim farklılığının UY tedavisine cevapta etkisi araştırılacaktır.

Depresyon tanısı konulmuş hastada var olan ve henüz antidepresan etkinlik ortaya çıkmadan oluşabilecek suisit davranış riskini, işlevsellikteki bozulma, ilaçlarla uzun süreli tedavi, hastanede yatış süresinin uzaması ve depresif döneminin uzaması nedeni ile ortaya çıkabilecek başkaca medikal problemler göz ardı edilemeyecek boyutlara ulaşabilmektedir. Etkin bir tedavi ile beklenen tedavi süresi ve yatış sürelerinde kısalma elde edilirken, komplikasyonlar azalır, işlevselliğin düzelmesi ile iş gücü kaybı azalması beklenmektedir. UY uygulamasının antidepresan farmakoterapi ile birlikte kullanılabilmesi, hızlı etki başlangıcının olması, tedavi etkinliğini artırması nedeniyle depresyon tedavisi için güvenilir bir seçenek olarak kullanılabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Major Depresyon

Depresyon, yaygınlığı ve kronik bir hastalık olması sebebiyle bütün kronik hastalıklar arasında yetiyitimi, işlev kaybı, iş görmezliğe yol açan başlıca sebeplerden biridir (Sadock ve ark., 2015). Bu nedenle depresyonun tanınması ve etyolojik faktörlerin belirlenmesi önem taşımaktadır. Duygulanım (affekt) kişinin olaylara, anılara, düşüncelere verdiği anlık bir tepkidir. Duygudurum (mood) ise kişinin içinde yaşadığı duygusal durumudur. Yani kişinin belli bir sürede, göreceli olarak değişmez biçimde üzüntülü, sıkıntılı, neşeli, taşkın ya da çökkün bir duygulanım içinde bulunmasıdır (Işık, 1991). Depresif duygulanım, stresli yaşam olayları karşısında ortaya çıkan, mutsuzluk, sıkıntı gibi duygusal tepkiler olup, hayatın normal bir parçası olarak kabul edilebilir. Depresif bozukluk ise duygusal bir tepkiden çok daha şiddetli ve uzun süren , kişinin hayatını olumsuz etkileyen ve yaşamsal işlevleri bozan bir hastalıktır.

Depresyon, olağan etkinliklerden ve daha önce kişiye zevk veren durumlardan eskisi gibi zevk alamama ve bunlara karşı ilginin kaybolmasıyla kendini gösteren, çökkünlük, karamsarlık, keder ve elem duygularıyla seyreden depresif duygudurumu ile kendini gösterir. Hem mental hem de fiziksel alanda enerji azlığı ile kendini gösteren psikomotor yavaşlama ve düşünce içeriğinde azalma ile belirgin yavaşlama görülür. Bunlara ek olarak umutsuzluk, kötümser düşünceler, değersizlik duyguları, kendine güvende azalma, suçluluk düşünceleri, yineleyici ölüm düşünceleri, konsantrasyon güçlüğü ve karar verme zorluğu, uykusuzluk ya da aşırı uyuma, iştahsızlık ve kilo kaybı ya da aşırı iştah ve kilo alımı belirtilerinden bir kısmının varlığı gerekmektedir (Köroğlu , 2013).

2.2. Major Depresyonun Tarihçesi

Depresyon en eski bilinen ruhsal bozukluklardan biridir. Klasik Hindu ve Ahid metinlerinde izine rastlanmaktadır. Eski din kitaplarında, Yunan ve Latin yapıtlarında ağır çökkünlük atakları geçiren kişiler tanımlanmıştır. İlk kez M.Ö. 400

yıllarında eski Yunanda Hipokrat, bu hastalığın belirtilerini tanımlamıştır. Hipokrat'ın 'eğer üzüntü uzun sürerse artık melankolidir' sözü, o zamanlarda depresyonun bir hastalık olarak ele alındığını göstermektedir. Hastalığın melankolik bir mizaç temelinde ortaya çıktığı ve dalaktan salgılanan kara safranın beyni etkilemesinin duygudurumda kararmaya yol açtığına inanmıştır. Galen tarafından da melankoli terimi kullanılmış olup, üç tipini tanımlamış ve vücut sıvıları ile ilişkilendirmiştir. Orta çağda, ruhsal bozuklukların ve hastalıkların tanı ve sınıflandırmasında İslam dünyası ağırlık kazanmıştır. Razi (M.S 864-925) insan yaşantısını birbirinden bağımsız olarak çalışan ama birbirini etkileyen, bitkisel, hayvansal ve mantıksal şeklinde üç ayrı ruh durumunun oluşturduğunu ileri sürmüştür. Bu ruh durumlarının eksikliği ya da fazlalığının ruh hastalıklarına yol açtığını belirtmiştir. Yine fikirleri dünyaca kabul görmüş olan İbn-i Sina'nın ''Tıbbın İlkeleri'' isimli eserinde melankoli, taşkınlık ve mani terimleri yer almıştır. 1621 yılında yazılmış olan "melankolinin anatomisi" adlı eserinde Burton, depresif hastaların duygularını, düşüncelerini ve yaşadıkları sıkıntıyı oldukça iyi tanımlamıştır. 19.yy'da. Delasiave "depresyon" terimini hastalık tanımlamada kullanan ilk kişilerdendir (Berrios, 1988). Emil Kraepelin (1856-1929) depresyonun ruhsal bir hastalık olarak tanımlayan kişi olmuştur. 1957 yılında Leonhard ve arkadaşları depresyonu, unipolar ve bipolar olarak ayrı klinik antiteler olarak sınıflandırmışlardır (Klerman, 1980) .

Yirminci yüzyılın ikinci yarısından sonra tanımlayıcı psikiyatrinin etkisi azalmış ve klinik görünümün, atak sayısının, tedaviye yanıtın etkili olduğu çeşitli sınıflandırma sistemleri kullanılmaya başlanmıştır (Kaplan, 2004, Işık, 2003). 1952 yılında DSM-I, 1968 yılında DSM-II ve ICD-8 1980 yılında DSM-III ve ICD-9 kullanılmıştır.1987 yılında ise DSM-III-R geliştirilmiştir. 1990 yılı Mayıs ayında 43. Dünya Sağlık Kongresi'nde onaylanan ICD-10 kodları 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) üye ülkelerinde kullanılmaya başlamıştır. Aynı yılda Amerikan psikiyatri birliğinin hazırlamış olduğu DSM-4 (2000) sınıflamasında "Major Depresif Bozukluk" tanımı getirilmiş olup, bipolar bozukluk ayrı bir başlık olarak ele alınmıştır. Yine bu sınıflandırmada genel tıbbi duruma bağlı duygudurum bozukluğu, madde kullanımına bağlı duygudurum bozukluğu ve başka türlü adlandırılamayan duygudurum bozukluğu şeklinde üç yeni tip tanımlanmıştır. Bu adlandırmalar 2013 yılında "Diagnostical and Statistical Manual" (DSM)-V en son şeklini almıştır.

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nda (*The Diagnostic and Statistical Manual*, five edition, DSM-V-TR, Depresif Bozukluklar; Yıkıcı Duygudurumu Düzenleyememe Bozukluğu, Yeğin (Major) Depresyon Bozukluk (MDB), Süregiden Depresyon bozukluğu (Distimi), Aybaşı Öncesi Disfori Bozukluğu, Maddenin Yol Açtığı Depresyon Bozukluğu, Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Depresyon Bozukluğu, Tanımlanmış Depresyon Bozukluğu ve Tanımlanmamış Depresyon bozukluğu şeklinde ayrılmıştır.

2.3. Majör Depresyonun Epidemiyolojisi

Depresif bozukluk, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre fiziksel, mesleki ve sosyal yitime neden olan; nüks etme, kronikleşme, yineleme oranları yüksek olan ruhsal bir hastalıktır (Kessler ve ark., 2005). Tüm dünyada neden olduğu iş ve sosyal kayıplar, hayatında oluşturduğu olumsuzluklar sebebiyle tüm tıbbi hastalıklar arasında yeti yitimi yönünden ise dördüncü sıradadır. 2020 yılında hastalığa bağlı külfetin (DALY) iskemik kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada olacağı öngörülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2000 yılında yaptığı bir çalışmada depresyon, yeti yitimi nedenleri arasında %4,4 ve ölümcül olmayan nedenler arasında ise %12'lik oranla ilk sırayı almaktadır (Üstün ve ark., 2004). Ülkemizde ise Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Müdürlüğünün yaptığı çalışmada Temel Hastalık Gruplarına Göre Ölümcül Olmayan Hastalık Yükü (YLD)'ne en fazla neden olan hastalık grubudur. Cinsiyete göre bakıldığında ise, hastalık yükünü oluşturan ilk yirmi hastalık içerisinde unipolar depresif bozukluk, erkeklerde %2,6 ile dokuzuncu sırada, kadınlarda %5,4 ile dördüncü sırada yer almaktadırlar (T.C.Sağlık Bakanlığı, 2004).

Depresif bozukluk her yaşta görülmesine rağmen orta yaşlarda daha sık izlenen bir hastalıktır. Ülkemizde Doğan ve arkadaşlarının (1995) yılında yaptıkları bir çalışmanın sonuçlarına göre yaygınlığı %8-20, diğer ülkelere benzer şekildedir. Major depresyon'un en son gerçekleştirilen NCS-R (2002)'de yaşam boyu ve yıllık yaygınlık oranları sırasıyla %16,6 ve % 6,6'dır (Kessler ve ark., 2003).

Erkeklerde %5-12, kadınlarda bu oranın %25'e kadar çıkabileceği belirtilmektedir (Kessler ve ark, 2003). Kadınlarda erkeklere göre iki kez daha fazla görülmesi, her yaş grubunda gözlenmekle birlikte gençlerde ve orta yaş grubunda bu farklılık belirgindir. Endokrin sistemin bilişsel işlevler, bellek ve öğrenmedeki bu farklılıklarından sorumlu olduğu; kadın cinsiyet hormonların ise serotonin, norepinefrin, asetilkolin ve dopamin üzerinden duygudurum ve davranışta değişiklik yaptığı düşünülmüştür (Kendler ve ark., 1995). Yine günümüzde kadınlar maddi manevi sorumlukların hepsini birden yüklenmek zorunda kalması ve stresli yaşam olaylarına karşı başa çıkmadaki yetersizlikler nedeniyle depresyon açısından daha yüksek riske sahip olduklarını ortaya çıkarmıştır (Sadock, 2007). Özellikle erkekler hastalık şiddetlendiğinde ya da ailesinin zoruyla yardım arayışına girerken, kadınların yardım alma konusunda daha istekli olduğu, bütün tiplerinde ve şiddetlerinde doktora gitmeleri bu farklılığı izah etmektedir.

Çeşitli çalışmalarda depresif kişilik özellikleri, bedensel hastalıklar ve bunların tedavisi, yeti yitimine yol açan psikiyatrik bozukluklar major depresyon için temel risk etkenleri olarak ileri sürülmüştür (Swindle, 1998). Bekâr kadınlarda evli olanlara kıyasla daha az depresyon görüldüğü, erkeklerde durumun tam tersi olduğu bildirilmektedir. Boşanmış bireylerde, özellikle yaşlı bireylerde risk oldukça yüksektir. NCS çalışmasında işsizlerde depresyon yaygınlığı üç kat fazla olduğu gösterilmiştir (Bruce ve ark, 1991). ECA çalışmasında şehirde yaşayanlarda, kırsal bölgede yaşayanlara kıyasla daha fazla depresyon görüldüğü bildirilmiştir (Kaya, 2007).

2.4. Depresyonun Etyolojisi

Depresif bozuklukların etyolojisinde; psikososyal, biyolojik ve genetik faktörler rol oynar.

2.4.1. Psikososyal Faktörler

Epidemiyolojik çalışmalarda, olumsuz yaşam olayları ile depresyon arasında yakın ilişki bulunmuştur. LEDS (Life Events and Difficulties Schedule) kullanılarak yapılan araştırmalarda hastaların %70-90'ında depresyon atağı öncesi, yaşamlarını

etkileyen bir psikostresörle karşılaştıkları gösterilmiştir. Yaşam olaylarının tek başına değil, ancak kişide genetik, biyolojik ve psikolojik yatkınlık bulunması halinde depresyon gelişmesinde rol aldıkları gösterilmiştir. Pek çok bireyin çevresel streslerle karşılaşmasına rağmen bazılarında depresyon gelişmesi, genetik yatkınlığı ve duyarlılığı olan yani ‘’affektif diatez’’ e sahip olan bireyler üzerinde daha etkili olmaktadır. Stresli yaşam olayları en azından ilk 1-3 depresyon atağında tetikleyici rol oynarken, daha sonra nörodejenerasyon (nörotransmitter ve nöronlar arası sinyalleşme sistemlerinin işlevsellik düzeylerinde değişiklik yaparak) gelişmesiyle, stresör olmasa da epizodların ortaya çıktığı izlenmiştir. Bu durum Kindlig fenomeni ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Özellikle, 11 yaş öncesi anne-baba kaybı, ileriki dönemlerde depresyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (Sadock ve Virginia, 2007). Evlilik yaşamı ile ilgili çatışmalar, eşten ayrılma veya eşin ölümü, yeni bir işe girme veya çalışma şartlarının değişmesi, ağır fiziksel rahatsızlık ya da diğer aile üyelerinde beliren hastalık, aile bireylerinden birinin ya da beraber yaşanan kişilerin ayrılması risk faktörleri olarak sayılabilir. 17 yaş öncesi ebeveynin çocuğa karşı ilgisiz tutumu, ihmalkârlığı, aile üyelerinden şiddet görme, aile içinden ya da yakın çevre tarafından cinsel tacize uğrama ileride depresyon riskini iki kat arttırmaktadır.

2.4.2. Bilişsel görüş

Bu yaklaşıma göre Major Depresyon temelde duygulanım bozukluğu değil, bilişsel bir bozukluktur. Beck’e göre duygulanım bozukluğu ikincil olarak gelişmektedir. Çökkünlüğe yatkın olan kişilerin çocukluk dönemlerden itibaren yerleşmiş olan, öğrenilerek kazanılan, işlevselliği olmayan, kendisine, geleceğe ve dış dünyaya karşı geliştirdiği, olumsuz şemaları vardır. Depresyonda görülen şemalar yetersizlik, değersizlik, sevilmeme ve başarısızlıktır. Beck’in tanımladığı bu şemalar, giderek olumsuz yargılara, düşüncelere, tutumlara neden olur ve bilgiler yanlış işlenir. Bunların sonucu da otomatik düşünceler ortaya çıkar. Sonuçta depresyon gelişir (Beck, 1983).

2.4.3. Psikanalitik görüş

Depresyonu anlama girişimlerinde, Sigmund Freud'a göre oral dönemde; anne bebek ilişkisindeki düzensizlikler, bağımlılık ve sevgi ihtiyacına yeterli karşılık bulunamaması yaşamın ileri dönemlerinde depresyon gelişimini hazırlayabilir. Depresyon gerçek ya da hayali bir sevgi nesnesi kaybı ile ilgili olabilir. Kaybedilen objenin içe alımı kayıp ile başa çıkmada kullanılan bir düzenektir. Depresyonda içe alınan nesnenin zihinsel temsilinin bütünüyle narsistik özdeşim yapılır. Kaybedilen sevgi nesnesine karşı duyulan sevgi ve nefret duyguları bir arada olup, öfke ve nefret gibi olumsuz duygular kişinin kendine yönlendirilmekte ve depresyona yatkınlık gelişmektedir (Akiskal, 2000).

Melaine Kleine, depresyonun etyolojisinde nesne ilişkileri üzerinde ilk duran analisttir ve depresyonun temel kaynağının sevilen iyi objenin olumsuz taraflarının fark edilmesi olarak tanımlamıştır. Normal olarak bebek zaman zaman nefret ettiği annesinin ('kötü' nesne) ve sevdiği annesinin ('iyi' nesne) bir ve aynı kişi olduğunu öğrenir. Ancak çocuk bu iki parça nesneyi bütünleştiremezse, yaşamın daha sonraki evrelerinde depresyon geliştirmeye yatkın olur (Lusen ve ark, 2003).

Martin Seligman'ın öğrenilmiş çaresizlik kuramına göre, küçük yaştan itibaren her türlü girişiminde çaresizlik duygularını yaşamış ve bu durumu kontrol etme çabalarının işe yaramadığını öğrenmiş kişilerin, olumsuzluklarla karşılaştıklarında kendilerini bırakmaları depresyonun temel nedeni olarak görülmektedir (Özmen, 2001).

2.4.4. Nörobiyolojik Faktörler

Depresyonun nörobiyolojik araştırmaları nörotransmitter sistemleriyle başlamış, bu çalışmaları hipotalamo-hipofizer, troid ve adrenal sistem fizyolojilerindeki farklılıkları araştıran çalışmalar takip etmiştir. Son dönemde ikincil haberci sistemleri ve genetik çalışmaları, nöral ağ ve nöroplastisite çalışmaları da günümüz nörobiyolojik çalışmaları olarak gözlenmektedir (Ghaemi ve Goodwin, 2009). Bireyin biyolojik yatkınlığını bir takım nörokimyasal ve nörofizyolojik etkenler belirler. Genel yaklaşım, depresyonda oluşan nörotransmitter anormalliklerinin limbik sistem yoluyla hipotalamusu etkilemesi sonucu

nöroendokrinolojik bozuklukların ortaya çıktığıdır (Hansen-Grant ve ark, 1998). Ancak bu anormalliklerin depresyonda görülen biyojenik amin aktivitesindeki değişikliklerin nedeni mi, sonucu mu, olduğu tartışmalıdır.

Depresyonla ilişkili olarak ortaya atılmış nöroendokrin eksen anormalliklerinin başlıcaları adrenal, tiroid, büyüme hormonu ve prolaktin eksenlerindedir. Endojen ya da ilaçlarla tetiklenen hiperkortizolemi durumu insanlarda %50 oranında geri dönüşlü depresif bir durumu indüklemekte olup, bu durum dikkatlerin depresyonda streslere karşı endokrin yanıtı düzenleyen hipotalamo-hipofizer-adrenal eksenin işleyişi üzerine yoğunlaşmasına neden olmuştur (Heim ve ark., 2008). Özellikle kronik streslerin HPA eksenini sürekli uyarımları, glukokortikoidlerin salınımını artırıp uzatır, hipokampüs HPA'yı baskılayamaz hale gelir ve sonuçta hipokampüste oluşan toksik atrofi de depresyona oluşumunda, özellikle emosyonel belirtiler üzerinde rol oynar (Gillepsi ve ark, 2005).

Tiroid hormon bozuklukları ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki 18. yüzyıldan itibaren bilinmektedir. Bilişsel, davranışsal ve nörovejetatif değişiklikler görülmektedir. Hipotalamo-hipofizo-tiroid (HHT) ekseni ile monoaminerjik sistem arasındaki ilişkiden söz edilmektedir (Kirkegaard ve Faber, 1998). Hayvan deneylerinde serotonin sentezinin hipotiroidide azaldığı, hipertiroidide ise arttığı gösterilmiştir. Hipotiroidili hastaların yarısında, hipertiroidililerde ise her beş hastadan birinde depresif belirtiler izlenmektedir. Özellikle subklinik hipotiroidinin antidepresan tedaviye dirence yol açtığını öne süren çalışmalar yanında, Tiroid Relasing Hormon (TRH) verilmesiyle depresyonda düzelme olduğunu bildirenlerde vardır (Kastin ve ark., 1972).

Depresyonda hipotalamo-hipofizo-growth hormon ekseniyle ilişkili olarak, noradrenalinin neden olduğu Growth Releasing Hormon (GRH) salınımı azalmıştır. Yine hastalarda uyku sırasında GRH düzeyinin beklenen oranda artmadığı gözlemlenmiştir. Bunların yanı sıra melatoninin noktürnal sekresyonunun azalması, triptofan uygulamasıyla prolaktin salıverilmesinin azalması, follikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinizan hormonun (LH) bazal düzeylerin azalması ve erkeklerde testesteron azalmasıdır.

Duygudurum bozuklukların oluşumunda orbital ve medial prefrontal korteks ve de bununla ilişkileri olan striatum, talamus, temporal kortex bölgeleriyle, amigdala ve hipokampüsü de içeren limbik sistemin oluşturduğu iletişim ağı fizyopatolojide temel rolü oynamaktadır (Price ve Drevets, 2001). Depresyonu olan hastalarda prefrontal kortikal ve hipokampal volümün azaldığı, beyaz cevherdeki hiperintens alanların arttığı dikkati çekmiştir (Bremmer, 2005). Depresyon genel olarak frontal hipometabolik aktivite ve buna bazı limbik bölgelerde eşlik eden hipermetabolizma ile seyreden hastalıktır.

2.4.5. Biyojenik Aminler

Depresyon oluşumunda nörotransmitter işlevleriyle ilgili patolojiler ilk yolağı oluşturmakla birlikte, bunları takip eden hücresel değişiklikler (ikinci uyarıcı sistemleri), gen ifadelenmesi ve nöronal plastisite de etkilemektedir. 1950'lerde monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) ve trisiklik antidepresanların (TSA) psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlaması ile birlikte "Monoamin Hipotezi" ortaya atılmıştır. Hipoteze göre üç biyojenik aminden (serotonin/5-HT, noradrenalin/NA, dopamin/DA) birinin eksikliğinin ve işlevlerinde ortaya çıkan azalmanın veya reseptörlerindeki sayı ve duyarlılıktaki artışın depresyonun altında yatan biyolojik düzenekler olduğu söylenmiştir (Racagni ve Brunella, 1999). Günümüzde 5-HT ve NA sistemlerinin tek başına çalışmadığı ve hatta bu sistemlerin çalışma düzeninin DA sisteminden bağımsız olmadığı anlaşılmıştır (Ceylan ve Oral, 2001).Yapılan çalışmalarda serotonerjik işlev yetersizliği ve özellikle limbik bölgede serotonin azalmasından söz edilirken, bunun yanında olası serotonin işlev artışından söz edilmektedir (Pedro L ve ark., 2007). Stresler bu artışı sağlamakta olup, hipokampal zarar oluşumuna neden olmaktadır. 5HT2a, 5HT2c reseptörlerindeki aktivasyon ve postsinaptik 5HT1a reseptörlerindeki inhibisyon değişiklikleri depresyondaki duygudurum, uyku, bellek, diürnal ritmdeki bozulmalara yol açmaktadır (Sadock ve ark.,2015).

Depresyon oluşumunda noradrenarjik sistem işlev bozukluğu da rol oynamaktadır. Noradrenalin; beyinde amigdala gibi bölgeleri etkileyerek, dikkat, yanıt verme, savaş yada kaç düzeneği, ödül sistemi gibi olaylar üzerinden depresyon ve anksiyete tabloların oluşumuna neden olur. Alfa 2 (α2) oto reseptörlerdeki

upregülasyon ilişkili olarak serotonin azalmakta, ayrıca postsinaptik adrenerjik b1 reseptörlerdeki aktivasyon bağlı olarak da noradrenalin ve serotonin azalmaktadır (Işık ve Uzbay, 2009). Noradrenalin yetersizliğinin özellikle uygulayıcı işlev bozukluklarında, aralarındaki ilişkiler nedeniyle serotoninle ilgili olarak ortaya çıkan belirtilerde de rolü olduğu düşünülmektedir. Dopaminle ilgili genel kanı aktivitesinin özellikle psikomotor yavaşlaması olan hastalarda daha çok olmak üzere azaldığı yönündedir. Hayvan deneylerinde depresif davranışlarla mezokortikal yolaktaki dopamin işlevinde bozulma ile ilişkili görülmektedir (Dunlop ve Nemeroff, 2007). Ayrıca serotonerjik nöronların da dolaylı bağlantılarıyla dopaminerjik nöronları, dopamin düzeyine göre inhibisyon ya da aktivasyon yönünden etkilediği düşünülmektedir. Depresyonlu hastaların kan, idrar ve beyin-omurilik sıvılarındaki (BOS) biyojenik amin metabolitlerinde 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol (MHPG), 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) ve homovalinik asit (HVA) gibi] çeşitli bozukluklarının olduğu gösterilmiştir (Dalery ve Kopp, 1990). Depresyonda izlenen bu işlevsel bozukluklar ya beyin işlevlerinde ortaya çıkan değişikliklerden etkilenerek oluşmakta ya da depresyonun bizzat kendisi bu değişimlerin oluşumunda rol oynamaktadır.

2.4.6. Genetik Faktörler

Evlat edinme, ikiz ve aile çalışmalarından elde edilen sonuçlar depresyon gelişiminde genetik etkenlerin önemli rolü olduğunu göstermektedir. Birinci derece akrabasında major depresyon öyküsü olanlarda görülme olasılığı 2-4 kat daha artmaktadır. Ayrıca hastalık erken yaşta başlamakta, tedavi olma şansı görece daha azalmakta ve daha sık tekrarlamaktadır. Ebeveynlerin birinde depresyon öyküsü varsa risk %10-25, hem anne hem baba da varsa risk iki katına çıkmaktadır. Yineleyici ve erken başlangıçlı depresyonda, kalıtımın ve biyolojik etkenlerin rolünün daha fazla olduğu belirtilmektedir (Kendler, 2006). Fakat bu genetik geçiş depresyonda bipolar bozukluk kadar belirgin değildir. İkiz çalışmalarında ise eş hastalanma oranı monozigotlar (% 40-50) için dizigotlardan (%10-25) daha yüksek tespit edilmiştir. Çocukluğunda anne babadan ayrılarak evlat edinilmiş olan ve affektif bozukluk geçiren kişilerin biyolojik anne babalarında benzer hastalığın görülme olasılığı bu kişileri evlat edinenlere göre çok daha yüksektir. Genetik yaklaşımlara ek olarak, psikiyatrik araştırmalar duygulanım bozukluklarının ortaya

çıkışında psikososyal faktörlerin etkisi üzerinde yoğunlaşmakta ve gen-çevre etkileşimli modeller üzerinde de durmaktadır (Grabe ve ark., 2005) .

2.5. Depresyon Tedavisi

Depresyon tedavisindeki ana hedef düzelmeyi sağlamak ve iyilik halinin sürdürmektir. Depresyonun tedavi edilmemesi; süreğenleşme, işlevsellikte bozulmaya ve uzun dönemde kötü seyire neden olmaktadır. Tedavi edilmeyen kişilerin büyük kısmı 6-24 ay içinde kendiliğinden remisyona girmekte, bunların %40 'ı 3 ay içinde, %60'ı 6 ay içinde iyileşmektedir. 1 yıl sonunda olgular ortalama % 80 civarında iyileşme göstermektedir. Ancak hastaların %10'unda ise belirtiler kronik hale gelmektedir.

Depresyon yineleyici bir bozukluktur. Yineleme oranı tek ataktan sonra %50-85, çoklu ataklardan sonra bu oran giderek artarak, üçüncü ataktan sonra artık tekrarlama olasılığı %98 olarak kabul edilmektedir (Köroğlu, 2007). Buna rağmen hastaların ancak %50'si tedavi için başvurmakta ve sadece %25'i yeterli doz ve sürede antidepresan kullanmaktadır. Psikofarmakolojideki gelişmelere rağmen depresyonu olan hastaların sadece %60-70'i tedaviye yanıt vermektedir. Başlanan antidepresana hastaların yaklaşık yarısı yanıt verirken, kalan yarısı ikinci ilaca yanıt vermektedir. Bunların sadece %25-30'unda tam düzelme (remisyon) gerçekleşmektedir. İlaca yanıt vermeyen hastaların %10-30'u tedaviye dirençli kabul edilmektedir (Nemeroff, 2007). Depresyonun ilaçla tedavisine, akut tedavi döneminde 6-8 hafta devam edilmektedir. Amaç duygudurumun hastalık öncesine dönmesidir. Tedavi sağlanan remisyonun pekişmesi amacıyla da 4-6 ay sürdürülmektedir. İyilik durumunu sürdürmek, yeni nükslerin önlenmesi ve hastalık öncesi işlevsellik düzeyini yeniden kazanması için 12 ay ya da daha uzun süre ilaç tedavisine devam edilmektedir. Depresyonun tedavisinde yanıt (response), kullanılan depresyon ölçeğindeki skorlarının %50 ve daha fazla azalma olarak tanımlanmıştır (Nierenberg 1990). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) antidepresan ilaç çalışmalarında 6-8 haftalık tedavi sonrası başlangıç Hamilton Depresyon Ölçeği skorunun %50'den fazla azalmasını cevap (response) olarak belirlemiştir.

Düzelme (remisyon) ise kişinin depresyon belirtilerinin depresyonu olmayan kişilerle ayırt edilemeyecek düzeyde tama yakın ortadan kalkmasıdır (Thase, 1998). Remisyonun bir diğer ölçeğe bağlı tanımı Hamilton Depresyon Ölçeği skorunun 7 ve daha altına inmesidir. Tam remisyona giren hastalarla kıyaslandığında, kısmi remisyonda olanlarda; yani kalıntı belirtileri devam edenlerde depreşme riskinde artma, ataklar arası süresinde kısalma ve süreğenleşmede artma, iş ve sosyal işlevsellikte bozulma ve intihar riskinde artış gözlenmektedir (Trivedi ve ark, 2008).

Günümüzde MD tedavisinde SSGİ, SNGİ, trisiklik antidepresan (TAD), MAO inhibitörleri, noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri, alfa-2 adrenoreseptör antagonistleri, melatonin agonistleri gibi birçok grup ilaç tedavileri kullanılmaktadır. Antidepresan ilaç grupları kullanım alanları oldukça geniş olan bir ilaç grubudur ve keşfinden bugüne kullanımları giderek artmaktadır (Munoz-Arroyo ve ark., 2006). Depresyon hastalarında antidepresan ilaç gruplarının reçete edilmesinde gözlenen artışın nedenlerini inceleyen bir çalışmada antidepresanların, en çok tekrarlayan depresyon tedavisi ve uzun dönem koruyucu tedavi amaçlı reçete edildiği saptanmıştır (Moore ve ark., 2009). Farklı sınıflardan antidepresan ilaçların etkinlik açısından birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı kabul edilmektedir (Gartlehner ve ark., 2011). Antidepresan ilaç seçimi; hastanın bir önceki depresyon döneminde faydalandığı ilaç, güvenlik, tolerabilite, eşlik eden psikiyatrik tanılar, yan etki, ilaç etkileşimi, ilaç yarı ömrü gibi etkenler göz önünde bulundurularak yapılmaktadır (Qaseem ve ark., 2008). Hipertansiyon, karaciğer yetmezliği, obezite, aritmi gibi bedensel hastalıklarda antidepresan ilaç seçiminde dikkate alınması gereklidir. Tedaviye dirençli olgularda birden çok ilacın birlikte kullanıldığı tedavi seçenekleri önerilebilirken, ilk depresyon döneminde antidepresan etkinliği olan en düşük dozda tek bir ilaçla tedavi başlanması önerilmektedir (NICE, 2009).

2.5.1. Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörlerin Etki Mekanizması, Tolerabilitesi ve Yan Etkileri

Depresyon tedavisinde kullanılan, ikinci nesil ilaç kuşağındandırlar. Venlafaksinin 1993 yılında onaylanarak piyasaya çıktıktan sonra, tüm SNGİ'ler major depresyon tedavisinde sık kullanılan ve güvenilir bir seçenek olmuşlardır. Akut dönem depresyon tedavisine SNGİ'lere yanıt oranları %55-70 (ortalama %65),

remisyon oranları ise %40-50 civarındadır (Stahl ve ark., 2005). Düşük dozlarda serotoninin ve noradrenalin, yüksek dozlarda serotonin ve noradrenaline ek olarak dopamin geri alımı inhibisyonu yaparlar. Serotonin geri alım inhibisyonu etkisi noradrenalin geri alım inhibisyonuna oranla daha fazladır. Bu sayede, protipik trisiklik ikili gerialım inhibitörleri ile karşılaştırılabilir antidepresan etkinlik sağlamaktadır. Ayrıca terapotik etkilerinin SSGİ'lerden daha erken çıkmasına ve başta ağrılı belirtiler olmak üzere daha geniş bir belirti spektrumuna etki etmesine yol açmaktadır. (Zajecka ve Albano, 2004). İntihar düşüncesini ve ümitsizlik eğilimlerini azaltma özelliğinin ilaç için ayrı bir yön olduğu vurgulanmıştır (Brentve ark.,1993).

SSRI'lara benzer güvenlik ve tolerabilite profilleri mevcuttur. (Bauer ve ark, 2008). 5HT1a, alfa ve beta adrenerjik, muskarinik ve histaminerjik reseptör afinitesi göstermediği için yan etkileri azdır (Cunningham ve ark., 1994). Yan etkiler bulantı, baş ağrısı, sersemlik, ağız kuruluğu, kabızlık, iştahsızlık, uykusuzluk bulanı-kusma, dermatit, sinirlilik ve bulanık görme sayılabilir. Noradrenerjik etkisinden dolayı cinsel disfonksiyon etkileri azdır. SNRI ilgili en potansiyel sorun yaratan yüksek dozlarla tedavi edilen hastalarda görülen kan basıncı yükselmesidir. Klinik çalışmalarda diyastolik kan basıncında 1.2 mm/Hg artış gözlenmiştir. Bu nedenle FDA hipertansiyonu olduğu bilinen hastalarda dikkatli kullanılmasını önermektedir. Düşük dozda yüksek dozlar kadar etki gösterdiğinden bu yan etkisi daha az soruna yol açacak gibi görünmektedir (Mendels ve ark., 1993).

2.6. Major Depresyon ve Uyku

Depresif belirtilerin morbidite, mortalite ve tedavi sonuçları üzerindeki olumsuz etkileri bakımından eşit ağırlıkta olup olmadığı veya bazı belirtilerin diğer kalanlardan daha belirgin olup olmadığı çok net değildir. Ancak, bugüne kadar yayınlanmış çeşitli çalışmalarda uyku bozukluğunun, bir dizi sonuçları olumsuz etkilemesi depresyon için önemli bir belirti olduğunu göstermektedir(Yang ve ark.,2010). Örneğin; depresyon tanısı konmuş kişilerin % 90'ında uyku problemi olduğu bildirilmiştir (Tsuno ve ark, 2005). Kalıntı belirtileri arasında, uyku bozukluğu aynı zamanda en yaygın olandır (David ve Paterson,2008). Nierenberg ve arkadaşları, 8 hafta boyunca 20 mg/gün fluoxetine alan 215 hastadan oluşan örnekte;

108'inde remisyon elde edilmiştir, ancak hastaların %44'ünde uyku problemi şikâyetlerinin devam ettiğini görülmüştür. Tüm uyku ile ilgili şikâyetlerden, uykusuzluk (insomnia) en sık görülendir (Mendlewicz, 2009). Son günlerdeki çalışmalarda en az 20 haftalık terapi ile gelişen iyileşme sonrasında hastaların %22'sinde ilk; %26'sında orta ve %17'sinde son dönem uykusuzluk devam ettiği görülmüştür (Carney ve ark, 2007). Hastaların %40'ından fazlası, tam iyileşme döneminde olduklarında bile yorgunluk ve uykululuk belirtilerinin olduğu bildirilmiştir (Fava ve ark, 2006).

Uykusuzluk ve depresyon çift yönlü ilişkilidir (Franzen ve Buysse, 2008) . Bu yüzden, uykusuzluk, depresyonun belirtisiyken ayrıca gelişmesinde de bir risk faktörüdür. Majör depresif bozukluk sonrasında kalıntı uykusuzluk belirtileri hastalığın nüksetme ve tekrarlanma riskini arttırır. Yapılan bir çalışmada kalıcı uykusuzluğu olan bireylerin (hem başlangıçta olan hem de 1 yıllık takip sonrası olan yeni depresif atak olma ihtimali, takipte uykuları düzelen bireylere kıyasla daha çok olduğu görülmüştür (Ford ve Kamerow, 1989). Daha sonraki analizlerde ilk görüşmede uykusuzluğu olanların %14'ünün bir yıl sonra yeni majör depresif bozukluk geliştirmiş olduğunu ve uyku problemi olanların uyku problemleri olmayanlara kıyasla ilerleyen yıllarda yeni atak gelişme ihtimali 7.6 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (Eaton ve ark, 1995). 979 genç yetişkinin katıldığı bir çalışmada, temel depresyon belirtileri düzelse bile; uykusuzluğun depresyon için rölatif riski üç yıllık süre içinde dört kat arttırdığı görülmüştür (Breslau ve ark., 1996). Bu çalışmaların ışığında, uykusuzluk, depresyon gelişiminde rol oynadığı sonucuna varmak mümkündür. Eğer bu doğruysa, uykusuzluğu tedavi etmek, depresyon başlamasını veya nüks etmesini önlemek için önemli sonuçlar doğurabilir.

Uykusuzluk ve majör depresif nüks veya tekrar kötüye gitme arasındaki ilişki yakın tarihli çalışmalarda rapor edilmiştir. Armitage, kalıcı uyku problemlerinin, özellikle uykusuzluğun, ilaçları artırma ihtiyacının yanı sıra, nüks ve tekrar kötüye gitme riskini yükselttiğini belirtti (Armitage, 2000). Ayrıca, Ohayon ve Roth (2003) uykusuzluğun duygudurum bozuklukları çoğunda, duygudurum bozukluğu belirtilerinden önce (>%40) veya aynı zamanda(>%22) ortaya çıktığını göstermiştir. İngiltere'de 18 yaş üstü yetişkinlerle yapılan bir anket araştırmasında uyku problemini bildirmiş olanlarda 3 kat daha yüksek depresyon riski saptanmıştır

(Morphy ve ark, 2007). Buysse ve arkadaşlarının (1994) uykusuzluk çeken bireylerde daha sonra artmış depresyon riskini göstermiştir. Çalışmalardan elde edilen veriler güçlü kanıtlar sunmaktadır ki; hastalık nüksetmeden birkaç hafta önce uyku bozukluğu başlamakta ve subjektif uyku şikayetlerinin majör depresyon sendromu oluşturan belirtilerden önce başlamaktadır. Böylece; uyku bozukluklarının düzenli olarak izlenmesi, klinik sendromun gelişiminin öncesinde tedavi müdahalesine izin verebilir. Bu şekilde erken müdahale tekrarlayan depresyon ataklarını geciktirir, şiddetini azaltır yada tekrarlamasını önler. Uykusuzluğa yönelik yapılan müdahaleler (örn; hipnoterapötik ilaçlar, uyku hijyeni ve bilişsel davranışçı psikoterapi), depresif dönem ve muhtemel oluşacak nüks ve tekrar kötüleşme arasındaki süreyi uzatarak böylece daha istikrarlı iyileşmeye yol açmaktadır.

Genel tıbbi kliniklere başvuran hastalarla yapılan bir çalışmada önemli depresif belirtiler için en büyük olumlu öngörücülerin uyku sorunları (%61) aşırı yorgunluk (%69) olduğu bulunmuştur (Gerber ve ark., 1992). Bundan dolayı tedaviye yanıtın ve relapsın gizil belirteçleri olarak yıllarca çalışılmıştır. Bunun sebebine bakıldığında sirkadiyen ritim anormallikleri ve duygudurum, davranışla ilişkili nörobiyolojik sistemlerin aynı zamanda uykuyu da düzenledikleri görülmüştür.

Uyku, sirkadiyen ve homeostatik iki sistem tarafından düzenlenmektedir. Uykuya olan ihtiyaç homeostatik süreç (faktör S) ile belirlenmektedir. Sirkadyen süreç (faktör C) uyku-uyanıklık döngüsünden bağımsız, vücut sıcaklığı ile kortizol ve melatonin gibi hormonların günlük ritmini ayarlayan süreci ifade eder. Faktör S uyanıklıktan sonra uyku gereksinimini saptayan ve uyanıklığın azalmasına neden olan homeostatik süreçtir (Borbely ve Peter, 2005). Uyanıklık süresince birikir, uykuya eğilime neden olur ve uyku süresince metabolize olarak azalır. Depresyonda faktör S yetersizliği olduğu, uyku bozukluklarının da bu nedenle oluştuğu saptanmıştır.

Depresyondaki uyku anormallikleri üç genel kategoride gruplandırılabilir. Birincisi uyku devamlılığı sorunlarıdır. Depresif hastalardaki polisomnografik uyku çalışmaları uyku bölünmesi ve uyku verimliliğinde azalma ile sonuçlanan uzamış uyku latansı ve sabah erken uyanma bulguları göstermiştir. İkincisi yavaş dalga

uyku miktarında azalmadır. Üçüncüsü de REM uykusu anormallikleridir. İlk bulgu depresyonda REM latansının anlamlı şekilde azalmasıdır. İlk REM periyodunun süresi uzar ve REM uykusu boyunca hızlı göz hareketleri oranında artış görülür (Germain ve Kupfer 2008). 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.

Tablo 2.1. Uyku bozuklukları ve polisomnografik bulgular

Öznel yakınmalar	**Polisomnografik bulgular**
Uykusuzluk	Uyku devamlılığı bozuklukları
Uykuya dalma güçlüğü	Uzamış uyku latansı
Gece artmış uyanma	Uyku süresince artmış uyanıklık zamanı
Sabah erken uyanma	Artmış sabah erken uyanma zamanı
Azalmış uyku miktarı	Azalmış toplam uyku süresi

2.7. Major Depresyonda Uyku Yoksunluğu Tedavisi

1966 yılında Alman psikiyatrist Schulte ve arkadaşları tarafından uyku yoksunluğu ilk defa uykusuzluk şikayeti olan depresif hastaların tedavisinde uygulanmıştır. 1971 yılında yapılan uyku yoksunluğu tedavisinden sonra hastalarda bir düzelme gözlenmesi, etkin bir antidepresan tedavi olarak kabul görülmesine fırsat vermiştir. Böylece depresyon hastalarının tedavisinde UY uygulamasının psikiyatrik kullanıma girmesine yol açmıştır UY tedavisi, uykunun çeşitli evrelerinin ya da tümünün uyunması engellenerek, beyindeki nörotransmitter sistemlerini etkileme yoluyla depresyonu tedavi etmek amacına yönelik uygulamalardır (Işık, 2013). Yaş ve etyoloji bakılmaksızın UY depresif bozuklukta olumlu birçok etkisi vardır. Terapötik etkinin en büyük belirleyicisi, duygudurum ve diürnal değişikliklerdir (Selvi ve ark 2003).

Uyku yoksunluğu tedavisi hastaların farmakolojik tedavilerinden bağımsız olarak depresyonu olan kişilerde benzer etkinlik gösterir. Bir UY çalışmasında 60

unipolar ve 17'si bipolar depresyon hastasında, 24 hastaya yalnızca bir kere, 29 hastaya haftalık bir kere UY uygulanırken 24 hastaya ise haftalık 2 kere UY uygulanmıştır. Olgularda, iyi ve sürekli etki %29, iyi fakat geçici etki %38, zayıf etki %32 olarak değerlendirilmiştir (Svendsen, 1976). Reynolds ve arkadaşlarının (1986) çalışmasında, yaş ortalaması 70 olan 15 yaşlı hastanın %40'ında UY sonuç verirken, %30'un üzerinde HAM-D puanlarında düzelme gözlenmiştir. Olumlu sonuç alınanlarda uyku latansı kısalmakta, yeterli uyku sağlanmaktadır. Duygudurumda olumlu sonuç alınan grupta konfüzyon ve kızgınlıkta daha fazla düzelme gözlenmiştir. UY'de olumlu sonuç alınanlarda lokomotor aktivite sonuç alınmayanlardan daha yüksek bulunmuştur. Hastalarda motor aktivite UY'yi takiben artmıştır (Szuba ve ark, 1991). Genelde düzelme özkıyım düşünceleri de dahil tüm belirti ve semptomlarda olmaktadır (Inoue ve Nakamura, 1994). UY tedavisi depresyondaki terapötik etkisi, UY uygulanan günün sonuna kadar sürmektedir. Wirz-Justice ve Van den Hoofdakker (1999) UY tedavisine genel ilgisizliğin nedeninin, toparlanma uykusu (recovery sleep) sonrasında ortaya çıkan relapsların olduğunu bildirmektedir. Birlikte uygulanan antidepresan ilaçlar, ışık tedavisi ve uyku uyanıklık düzeni değişiklikleri uyku yoksunluğu tedavisi etkilerini uzatmak için kullanılmaktadır (Colombo ve ark., 2000). UY, ışık terapisi, uyku fazı ilerlemesi gibi kronoterapi yöntemlerinin, antidepresan ilaç birlikte uygulanması etkinliği 2 haftadan 6 aya kadar uzatabilmektedir. Farmakoterapi ile kombinasyonunda UY etkisi en az 7 hafta sürmektedir (Wu ve ark, 2009). Bu durum serotonerjik ilaçlara özgü olabilmektedir. Diğer serotonin ile ilişkili tedavi yöntemlerinde (ışık terapisi veya triptofan azalması) nüksü önlediği görülmüştür. Ayrıca, tedaviye dirençli hastalarda ilaç tedavisine eklenmesi yanıtı artırmakla beraber, farmakoterapinin etkinliğinin daha çabuk ortaya çıkmasını sağlamaktadır.

UY tedavisinin kaç gün aralıklarla uygulandığı da tedavi sonucunu etkilemektedir. Tekrarlayan UY uygulamalarının dirençli hastalarda ilaca cevabı artırabildiği düşünülmektedir. Tam antidepresan etkinlik elde edebilmek için kaç saat UY uygulanması gerekli tam net değildir (Giedke ve ark, 1990). UY'nin aralıklarla uygulanmasının tedavi sonucunu etkilediğini savunanlarla birlikte Kuhs ve ark. (1998), haftada iki kez uygulama ile bir kez uygulama arasında tedavinin hızlanması açısından farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Hastaneye yatış sayısı, geçmişte kullandığı ilaçlar, epizod süresi ve şiddeti tedaviye cevapla doğrudan bir ilişki göstermemektedir. Tedaviye yanıtta cinsiyetler arası fark bulunmamıştır. Genel olarak, yüksek uyarılmışlık düzeyi ve yorgunluk belirtilerinin az olması tedaviye yanıtın belirliyecileridir (Bouhuys ve ark, 1989). Endojen özellikli depresyonu olan hastaların, nörotik özellik gösteren depresyonlu hastalardan daha fazla yanıt verdikleri bilinmektedir (Colombo ve ark., 2000).

UY çabuk etki gösterdiğinden, invazif olmayan, ucuz ve hastaların çoğunluğu tarafından iyi tolere edilen bir tedavi yöntemi olduğundan majör depresyon için etkileyici bir ek tedavidir (Şahin ve Özden, 2003).

Kadınlarda erkeklere göre daha fazla yan etki görülebilmektedir (Corsi-Cabrera ve ark, 2003). En sık gözlenen yan etkisi sabah saatlerinde olan uykululuk hali, yorgunluk ve bedensel semptomlardır. Bazı hastalarda bu yan etkilerle depresif semptomları ayırt etmek güç olmakta ve uyku yoksunluğuna yanıtsızlık ile karıştırılabilmektedir (Wirz- Justice ve Van den Hoofdakker, 1999). Hastaların yaklaşık %5'inde depresif semptomlarda kötüleşme bildirilmektedir. Psikotik semptomların ortaya çıkması az da olsa görülebilmektedir. Öforik belirtiler ve dürtüsel davranışlar da gözlenmektedir. Özellikle bipolar olgularda olmak üzere unipolar hastalarda da ortaya çıkabilen önemli bir sorun da %4.9 oranında görülen manik ve hipomanik reaksiyonlardır. Antidepresanlar bağlı bu oran yaklaşık % 5.8 civarındadır (Colombo ve ark., 1999). UY depresyonla beraber epilepsisi olan hastaların nöbet eşiğini düşürmekte, nöbetleri tetiklemektedir. Baş ağrısı ve GlS rahatsızlıkları olabilir.

2.7.1. Uygulama Yöntemleri:

Uyku yoksunluğu tedavisi başlıca üç şekilde uygulanmaktadır.

Total uyku yoksunluğu

TUY yada KUY'nin endojen depresyonlarda %50-70 oranında antidepresan etki yaptığı görülmüştür (Gillin JC ve ark., 1990). Kişi gece boyunca uyanık bırakılır. Genelde düzelme tüm belirti ve semptomlarda olmaktadır (Inoue ve

Nakamura, 1994). Bu etki bir grup hastada geçicidir ve ilk normal uyku sonrasında depresif belirtiler %50-80 oranında yinelenir (Hemmeter ve ark, 2010). Bazı hastalarda ise düzelme takip eden toparlanma uykusu sonrasında ikinci gün ortaya çıkmaktadır. UY'ye ikinci gün yanıt verenlerin oranı da yaklaşık %10-15 olarak bildirilmektedir (Giedke ve Schwarzler, 2002). Tam UY yapılan gecenin ertesi günü izlenen antidepresan etki, öğleden sonraki saatlerde en yüksek düzeye ulaşmaktadır.

Parsiyel Uyku Yoksunluğu

Günümüzde klinik uygulamalarda geç KUY daha yaygın olarak kullanılmakta ve TUY'ye tercih edilmektedir. Bunun başlıca nedeni ise etkinliklerinin birbirine çok yakın olmasının yanında klinik olarak KUY'nin uygulaması daha kolay ve hastaların bu tedavi yöntemine uyumu tüm gece ve gündüzü içerecek bir TUY'den daha fazla olmaktadır. Hastanın gecenin ikinci yarısında uyandırıldığı geç KUY; hastanın gecenin birinci yarısında uyanık bırakıldığı erken KUY gibi değişik uygulama şekilleri vardır (Giedke ve Schwarzler, 2002).

Erken tip KUY'da kişinin gece saat 01.30'a kadar uyanık kalıp sonra saat 07.00'a kadar uyumasına izin verilir. Geç tipte ise kişi, gece saat 02.30'da uyandırılıp ertesi gece saat 22.00'a kadar, otalama 20 saat uyanık bırakılır (Giedke ve Schwarzler, 2002). Gecenin ikinci yarısında uyanık tutma yoluyla uygulanan geç KUY ve spesifik REM UY'da TUY kadar etkili görülmektedir. Gecenin birinci yarısında uygulanan erken KUY çok daha az etkili bulunmuştur.

Gecenin ikinci yarısında uygulanan UY onucu daha çok oluşan antidepresan etki; bu dönemde uykunun fizyolojik yapısı yönünden REM uykusunun daha çok yer almasına sonuçta REM uykusunun daha çok baskılanmış olmasına bağlanmaktadır (Işık, 2003). Ayrıca iyileşen ve uygulamanın ertesi günü, gündüz uyuklamalarına izin verilen hastalardan gündüz uyuklamaları REM içerenlerde relaps daha sık görülmüştür.

Seçici REM uyku yoksunluğu

Antidepresanların büyük kısmı REM uykusu baskılayarak etki göstermektedir. Seçici REM UY'nin depresif belirtileri iyileştirebildiği, ayrıca iştah, psikomotor aktivite, cinsellik gibi gereksinimleri de arttırabildiği aynı zamanda arzu edilmeyen bazı problemlere yol açabildiği iddia edilmiştir. Birkaç haftalık REM UY'nin antidepresan etki gösterdiği buna karşılık bir iki gecelik uygulamalarda antidepresan etkinin ortaya çıkmadığı bildirilmiştir. TUY veya KUY ile REM UY klinik olarak farklı yanıtlar ortaya koymaktadır. Beersma (1992) göre TUY veya KUY'de antidepresan etki bir veya iki gün içinde ortaya çıkmaktadır. REM UY'de ise antidepresan etkiler ilk haftadan sonra gözlenmekte ve kısa uyuklamalarla ortadan kalkmamaktadır. REM uykusunun baskılanması ile NREM uykusunun baskılanmasını karşılaştıran bir çalışmada, üç haftanın sonunda, endojen depresyonu olan hastaların seçici REM baskılanmasına daha iyi yanıt verdiği gözlemlenmiştir (Vogel ve ark., 1975).

2.7.2. Etki Mekanizması

Normal popülasyonda uzun süre uykusuz sonucu gerginlik, sinirlilik şeklinde semptomlar ortaya çıkarken, depresif hastalara uygulanan uyku yoksunluğunun duygudurum üzerine olan olumlu etkisi, hastalığın altta yatan fizyopatolojisiyle ilgili olduğunu göstermektedir. Uykunun engellenmesi bir dizi nöroendokrin ve biyokimyasal mekanizmayı harekete geçirmektedir. Tedavinin ikinci gününden itibaren biyokimyasal değişiklikler başlamaktadır. Serum ve idrarda kortizol düzeyi yükselmekte, tedavinin tekrarlanması ile deksametazon supresyon testi yanıtının yavaş normale döndüğü görülmektedir. Tiroid işlevlerini etkileyerek tedavi edici olduğuna dair görüşlerde bulunmaktadır. 48 saatlik uykusuzluk sonrası sağlıklı kişilerde T3, T4 düzeylerinde artış saptanmıştır. Ayrıca tiroid hormon düzeyleri yüksek olan hastaların bu tedaviye daha iyi yanıt verdikleri görülmüştür. Bu alanda çalışanların görüşüne göre HPT aks aktivitesindeki artış (TSH, T4 ve T3), uyku yoksunluğuna pozitif cevabın muhtemel belirleyicileri arasında yer almaktadır. Bu nedenle, TRH ve TSH'nın direkt olarak değişimleri, TUY ve KUY'nin sabahın erken saatlerindeki antidepresan etkisinden sorumlu olabilir.

Uyku yoksunluğu beyindeki serotonin yolaklarda olduğu gibi birçok nörotransmitterin işleyişini değiştirir. Bu yolaklar, davranışsal uyarılma sırasında yüksek aktivite gösterirken, uyku sırasında düşük aktivite göstermektedir. UY'da serotonin turnover artmakta ve ertesi gece uyku sonrası 5-Hidroksiindolasetik asit seviyesi yükselmektedir (Asikainen ve ark. 1995). UY sonucu dorsal raphe nucleus serotonerjik nöronal aktivitede artış olmaktadır (Gardner et al. 1997).

REM UY ise dorsal raphe çekirdeği 5-HT1A otoreseptörlerinde upregülasyon yapmakta ve merkezi monoamin oksidazların etkinliğini düzenlemektedir. UY'nin etkisi serotonini arttıran ilaçlarla güçlendirilmektedir (Gordijn ve ark., 1995). UY tedavisinde serotoninin rolünü destekler nitelikte UY tedavisine lityum, klomipramin, fluoksetin gibi 5 HT ilişkili tedavi modalitelerinin eklenmesi, 5HT1A reseptör antagonisti olan pindolol veya serotonin metabolizmasında bir prekürsör olan triptofan eksikliği UY'ye cevabı artırmış ve relapsı önlemiştir (Gordjin ve ark., 1995).

UY'nin dopaminerjik aktiviteyi artırdığı saptanmıştır. REM UY'nin, postsinaptik dopamin reseptör upregülasyon ve asetilkolin downregülasyon yol açması da, UY'nin etkilerini açıklamak için alternatif bir mekanizmadır (Giedke ve Schwarzler, 2002). Yapılan hayvan çalışmaları REM UY sonucunda presinaptik dopamin reseptör duyarlılığında azalmayı göstermiş ve uyku deprivasyonunun bir dopamin agonisti gibi etki edebileceğini, dopamin agonistlerinin indüklediği lokomotor aktiviteyi potansiyelize edeceğinin vurgulamıştır (Andrade ve ark, 1987). SPECT ile yapılan bir başka çalışmada ise UY'nin dopaminerjik sistemde mobilizasyona yol açtığı görüşünü destekler nitelikte UY'ye cevap verenlerde cevap vermeyenlere göre dopamin 2 reseptör ligandlarında daha büyük bir yer değiştirme olduğu fark edilmiştir (Ebert ve ark., 1994).

Uyanıklılığın sağlanmasında norepinefrinin rolünün öneminden yola çıkarak yapılan çalışmalarda, idrar ve beyin omurilik sıvısındaki nörotransmitter metabolit seviyeleri (düşük periferik sempatik aktivite ve yüksek merkezi sempatik aktivite) uyku yoksunluğunun etkisini göstermektedir.

UY adrenerjik, serotonerjik, dopaminerjik sistemleri üzerinden nörogenezisi düzenler (Gillin ve ark, 2001). Depresyonda nörogenezde azalma olmaktadır, UY hipokampüsteki nörogenezisi onarım sağlamaktadır (Tsankova ve ark, 2006). Hayvan deneylerinde uyku yoksunluğu 12. saatinde hipokampal girustaki progenitör hücrelerde artış görülmüştür.

SPECT ve PET ile yapılan bir çalışmada, UY'ye cevap veren depresyonlu hastalarda limbik bölgede kan akımı ve metabolik aktivite artışı saptanmıştır. Antidepresan ilaç kullananlarda da benzer etki görülmüştür (Giedke ve ark). UY sonrası dorsomedial talamusta saptanan serebral bölgesel kan akımındaki bu aktivite artışı depresyon semptomlarındaki klinik düzelmeyi açıklayabilir (Braun ve ark, 1997). Dorsomedial talamus, prefrontal korteksten gelen emosyonel bilgilerin hipotalamusa taşınmasından sorumludur. Ventral anterior singulatta ve prefrontal kortekste artmış yüksek metabolik aktivite tedaviden sonra antidepresan etkiyle birlikte azaldığı bildirilmiştir. Bu durum duygudurum düzelmesiyle doğru orantılıdır (Payne ve ark., 2002).Antidepresan tedavi alan depresyon hastalarında geç KUY sonrası, sol frontal bölgede önemli derecede perfüzyon artışı saptanmıştır (Ebrinç ve ark, 2001).

UY tedavisi kan glikoz değerine bakılmaksızın, yemek yeme hazzını artırır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gıda resmi gösterildiği zaman fMRI da anterior cingulate kortex aktivite artışı olur (Benedict ve ark, 2012)

Depresyon hastalarında serum BDNF düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu düşüklük suisit riskini artırmaktadır (Lee ve ark, 2007). Düşük serum BDNF düzeyleri HAMD puanı ile ters orantılıdır. UY tedavisinde, serum BDNF düzeyini artarken, HAMD puanlarına gerileme olmaktadır. Normal kişilerde tek uyku yoksunluğu duygudurum ve BDNF düzeyini değiştirmezken, depresyonu olanlarda değişiklik yaptığı görülmüştür.

Bazı hastalarda, özellikle tedavi ye yanıt verenlerde tedavi sonrası delta uykusunda artış görülür ve REM latansı uzar (Giedke ve Schwarzler, 2002). Bu durumda bu hastaların tedaviye yanıtı olumlu olarak kabul edilir. Ayrıca düzelmedeki hastaların eğer yavaş dalga aktiviteleri azalmaya başladıysa bunlarda

yakın zamanda tekrarlama göstermeleri olasıdır. UY'nin depresyondaki tedavi edici etkinliği ile ilgili diğer varsayımlar ve bulgular: UY ile depresyonda azalan faktör S'nin normal düzeylere ulaştığı ve antidepresan bir etki sağlandığı ileri sürülmüştür. UY takip eden uyku döneminde uykuya olan homeostatik ihtiyacı arttırarak antidepresan etki göstermektedir (Endo ve ark., 1997).

Tablo 2.2. Antidepresan ve UY etki mekanizması

	Antidepresan kullanımı	Kısa dönem UY
Lokus sereuleusta NA ateşleme Hızı	Azalır	Artar
İntrasinaptik NA	Artar	Artar
Adreneıjik reseptör sayısı ve duyarlılık	Azalır	REM sırasında duyarlılık
BDNF ekspresyonu	Artar	Artar

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi

MD hastalarda bir SNRI olan venlafaksin tedavisinin etkileri ile bu tedaviye eklenerek kombine bir şekilde uygulanan kısmi uyku yoksunluğu tedavisinin etkilerini karşılaştırmak ve MD hastalarına uygulanan KUY'un depresif duygudurum, uyku kalitesi, duygudurum profili ve tedavi sürecine etkisini incelemektir. Ayrıca bu çalışma ile bireysel biyolojik ritim farklılığının UY tedavisine cevapta etkisi araştırılacaktır. Çalışma prospektif vaka kontrollü bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evren

Çalışmaya 01.11.2014-01.11.2015 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine ardışık olarak başvuran ve DSM-5 tanı kriterlerine göre MD tanısı alan ve psikiyatri kliniğine yatırılan 40 hasta dahil edildi.

3.3. Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul eden, okuma yazması olan, mental retardasyon bulunmayan, DSM-5'e göre MD tanısı alan (psikotik özellikleri olmayan) , Hamilton Depresyon ölçeğinde 17 ve üzerinde puan alan, geçmişte ve halen bipolar bozukluk ve madde kullanım bozukluğu tanısı almamış kişiler dahil edilmiştir.

3.4. Yöntem ve Verilerin Toplanması

Çalışma öncesinde her hastadan Dünya Tıp Birliğinin Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu aydınlatılmış onam formu alındı. Sosyodemografik veri formu tarafımızca katılımcılara uygulandı. Hastalar iki tedavi grubuna rastgele ayrıldı. Her iki grup hastada SNRI grubundan Venlafaksin (75-150 mg/gün) kullanıldı. Bu tedavi gruplarının dağılımı;

Yalnızca Venlafaksin tedavisi uygulanan grup: 20 hasta venlafaksin *75* mg/gün tedavisi başlanarak ilerleyen haftalarda klinik durumuna göre doz artırımı yapılmıştır. Bu tedavi grubunda depresyon şiddeti yatış sırasında, 1. hafta, 4. hafta ve 6. Hafta sonunda HAM-D, HAM-A, BDÖ ile değerlendirildi. Yine aynı haftalarda uyku kalitesi ve uykusuzluk durumunu değerlendirmek için Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) ölçeği, Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (UŞİ), ve kronotipleri belirlemek için Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği uygulandı.

Venlafaksin ile birlikte uyku yoksunluğu uygulanan grup: 20 MD hastası standart sabah venlafaksin tedavisi ile birlikte, normal uyku düzenleri 23.00-07.00 arasında iken, tedavinin ilk 15 gününde 3 kez (Salı, Perşembe, Pazar günleri) 22.00-02.00 saatleri arasında uyutulduktan sonra, uykunun ikinci yarısında 02:00-07:00 ve takip eden gün içinde uykusuz bırakıldı. Saat 02.00'da sağlık çalışanları tarafından uyandırılarak, doktor takibi ve yardımıyla hasta ertesi günde uyuklamaya ve yatmasına izin verilmeksizin saat 22.00'a kadar UY uygulaması tamamlanmıştır. UY sırasında hastanın uyuklamasına engel olmak için gazete veya kitap okuma iki kişilik oyunlar gibi aktiviteler gerçekleştirilmiştir. UY tedavisiyle birlikte venlafaksin 75 mg/gün verildi. Bu tedavi grubunda depresyon şiddeti yatış sırasında, 1. hafta, 4. hafta ve 6. hafta sonunda Hamilton Depresyon (HAM-D), Hamilton Anksiyete (HAM-A), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile değerlendirildi. Yine aynı haftalarda uyku problemi değerlendirmek için Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (UŞİ) , Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği, Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) ölçekleri uygulandı. Duygudurumdaki değişimleri, durumsal ve kısa süreli değişiklikleri hızlı ve güvenilir bir şekilde tanımlamak ve değerlendirmek amacıyla da uyku yoksunluğu tedavi öncesi ve sonrasında Duygudurum Profili (DDP) ölçeği uygulandı.

3.5. Veri Toplama Araçları:

3.5.1. Sosyodemografik Veri Formu

Yaş, cinsiyet, medeni durum, ekonomik durum gibi sosyodemografik özelliklere yer verilecektir

3.5.2.Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Hamilton Depresyon ölçeği (HAM-D), Hamilton (1960) tarafından geliştirilmiş ve depresyonun şiddetini ölçmek amacıyla tasarlanmıştır . Depresif semptomları ölçmek amacıyla klinisyen tarafından uygulanan ölçekler arasında en sık kullanılanıdır. Son bir hafta içerisinde yaşantılanan depresyon belirtilerini sorgulayan 17 maddeden oluşur. HAM-D ilk kez hastanede yatan hastalar için geliştirilmiş olduğu için daha çok depresyonun melankolik ve fiziksel semptomları üzerinde durur. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. En yüksek 53 puan alınır (Williams, 1988). Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması, HAM-D adıyla Akdemir ve ark (1996) tarafından yapılmıştır. Kesme noktaları 23 <; çok şiddetli, 19-22; şiddetli, 14-18; orta derecede, 8-13; hafif derecede ve 7 ≥ normal olarak saptanmıştır. HAM-D Research Diagnostic Criteria veya DSM III'ten önce geliştirildiği için bu tanısal sınıflamalarda depresyonun kriterleri arasında bulunan anhedoni gibi bazı semptomları kapsamamaktadır. Ölçek somatik semptom belirti ve bulgulara (yorgunluk ve iştah azalması vb.) daha fazla ağırlık vermektedir ve iştah artışı, aşırı uyku gibi nörovejetatif semptomları içermemektedir. Ayrıca, kriterler arasında olmayan anksiyete ile ilgili bazı maddeleri içerdiği için depresif semptomları ölçme anlamında spesifitesi azalmaktadır.

3.5.3. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

Hastaların anksiyete semptom düzeyini ölçmeyi sağlayan ve klinisyen tarafından değerlendirilen bir ölçektir (Hamilton, 1959). HAM-A ölçeği'nde anksiyetenin bedensel ve psişik belirtilerinin, uyku düzenin ve dikkatin değerlendirildiği 14 madde bulunmaktadır. Psişik yakınmalar ve somatik yakınmalar ise sorgulanmaktadır. Değerlendirme, belirti şiddetine göre 0-4 puan arasında yapılmaktadır .0-5 puan arası anksiyete olmadığını, 6-14 arası minör anksiyeteyi, 15 puan ve üzeri ise majör anksiyeteyi tanımlar. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması, Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır.

3.5.4. Beck Depresyon Ölçeği

Beck ve arkadaşları (1961) tarafından adolesan ve erişkinlerde depresyonun davranışsal bulgularını ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Depresyonun şiddetini ölçmek, tedavi ile olan değişimleri izleyebilmek ve hastalığı tanımlayabilmek amacıyla tasarlanmıştır. Depresyona özgü davranışlar ve semptomlar bir dizi cümle ile tanımlanmıştır ve her bir cümleye sayı olarak 0-3 arasında numara verilmiştir. Yirmi bir maddeden oluşmaktadır ve maddeler hafif formdan şiddetli forma göre sıralanmıştır. Hastalardan şimdiki durumlarını en iyi tanımlayan ifadeyi işaretlemeleri istenmekte ve sonuç maddelerin toplamı ile elde edilmektedir. 1978 yılında ölçeğin tümü revize edilerek şiddeti tanımlayan duplikasyonlar ayıklanmış ve hastaların bugünü de kapsayacak biçimde son bir haftalık durumlarını işaretlemeleri istenmiştir . BDÖ'de her madde 0 ile 3 puan arasında yer alır. Bu puanların toplanmasıyla depresyon puanı elde edilir. Şiddet olarak; 0-9 = Minimal, 10-16= Hafif, 17-29 = Orta, 30-63 = Şiddetli, şeklinde yorumlanmaktadır. BDÖ ile HAM-D arasındaki ortalama korelasyon 0.73 olarak bulunmuştur. BDÖ'nün avantajları hasta tarafından doldurulması, basit bir dile sahip olması ve skorlamanın kolay olmasıdır. Dezavantajları ise; kadınlar, yaşlılar, adolesanlar da, düşük eğitim düzeyinde ve eşlik eden psikiyatrik bozuklukların varlığında olduğundan yüksek skorların işaretlendiğinin bildirilmiş olmasıdır (Guy W, 1976).

3.5.5. Duygu Durumları Profili

McNair ve ark (1981) tarafından alt ölçekler aracılığı ile duygudurumdaki değişimleri, durumsal ve kısa süreli değişiklikleri hızlı bir şekilde tanımlamak için geliştirilmiştir. Her biri 5 seçenekli 65 maddeden oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Psikoterapilerin, ilaç tedavilerinin etkinliğini değerlendirmek, uyku yoksunluğu ve benzeri uygulamaların etkinliğini ölçmek ve klinik çalışmalarda duygudurum değişimlerini araştırmak için kullanılmaktadır. Ölçeği oluşturan maddeler 6 farklı duygudurum altında toplanır: 1) gerginlik-anksiyete, 2) depresyon-keder, 3) öfke-saldırganlık, 4) dinçlik-aktivite, 5) yorgunluk-atalet 6) şaşkınlık-hayret. Her bir duygu "0=asla, 1=çok az, 2=orta derecede, 3=oldukça fazla, 4=aşırı" şeklinde derecelendirilmiştir. Her bir alt ölçek sorularından elde edilen puanlarla alt ölçek puanları, diğer beş alt ölçek puanlarının toplamından "dinçlik-aktivite" alt ölçek puanının çıkarılmasıyla DDP toplam puanı elde edilir. Beş alt ölçek ve ölçek toplam puanının yüksek oluşu duygudurumda daha yüksek bir bozukluğa işaret eder.

Ölçeğin Türkiye'de geçerlik ve güvenirlik çalışması Güleç ve ark (2011) tarafından yapılmıştır.

3.5.6. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi

Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ), Buysse ve ark. (1989), tarafından son bir ay süresinde uyku kalitesini değerlendirmek amacıyla oluşturulan bir ölçektir. Bireyde son bir aylık uyku kalitesi uyku miktarı, uyku bozukluğunun varlığı ve şiddetini değerlendirmemizi sağlayan 19 soru içeren güvenli ve tutarlı bir uyku anketi olup Türk hastalara uyarlaması Ağargün ve ark (1996) tarafından yapılmıştır. Subjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, uyku verimliliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlerinde bozulmanın değerlendirildiği yedi öğeden oluşur. Elde edilen global skor 0 ile 21 arasında değişir. Global skor 5 ve üzerinde olması klinik olarak uyku kalitesinin anlamlı düzeyde kötü olduğunu gösterir. Tanısal duyarlılığı %89,6 ve özgüllüğü %86,5'dir (Buysse ve ark, 1991).

3.5.7. Uyukusuzluk Şiddeti İndeksi

Uykusuzluk şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, geçerliliği ve güvenirliliği yüksek bir ölçme aracıdır (Bastien ve ark., 2001). Yedi sorudan oluşan ölçekten alınabilecek puanlar 0-28 arasında değişmektedir. Ölçeğin maddelerinin ölçüm yaptığı özellikler sırasıyla uykuya geçişte zorluklar, uykuyu sürdürme güçlükleri, çok erken uyanma, uyku paterninden alınan doyum, günlük işlevsellikte ortaya çıkan bozulmalar, uyku kaynaklı bozulmaların fark edilebilirliği, uyku sorununun neden olduğu stres düzeyidir. Ölçek bir özbildirim aracının olması yanı sıra, klinisyen ve bir diğer kişi (örneğin, eş) tarafından değerlendirmede kullanılacak bir araçtır (Boysan ve ark., 2010).

3.5.8. Sabahlılık-Akşamlılık Ölçeği

Sabahlılık akşamlılık ölçeği, alışılmış yatma ve kalkma zamanı, fiziksel ve zihinsel performans tercih süreleri ve yataktan kalkma zamanı, fiziksel ve zihinsel performans tercih süreleri ve yataktan kalktıktan sonra ve yatmadan önce subjektif uyanıklık ile ilgili 19 maddeden oluşmaktadır arasında değişen puan verir. . SAÖ 16

ila 86 yüksek puanlar sabah, düşük puanlar ise katılımcının akşam tipi olduğunu göstermektedir. SAÖ 16–41 puan arasını akşamlılık tipi olarak, 59 ile 86 puan arasını sabahlılık tipi olarak sınıflandırır. SAÖ geçerlilik ve güvenirlilik çalışması Türk versiyonunun psikometrik özellikleri Ağargün ve arkadaşları (2005) tarafından yapıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 17 programı kullanılarak değerlendirildi. Değişkenler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Tüm parametrik verilerin, Kolmogorov–Smirnov testi ile normal dağılıma uygun olup olmadığına bakıldı. Kategorik verilerin karşılaştırması Chi-square ve Fisher Exact testi ile; normal dağılıma uyan parametrik veriler Student t testi ile normal dağılıma uymayan parametrik veriler ise Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Araştırmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine ardışık sıra ile başvuran ve MD tanısı ile yatırılarak tedavi edilen, HAM-D ≥17 olan ve 40 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan kişiler venlafaksin ve uyku yoksunluğu tedavisi yapılan(n=20) ve sadece venlafaksin tedavisi yapılan (n=20) olarak iki gruba rastgele olarak ayrıldı.

Araştırmaya katılan kişilerin tüm grup verileri incelendiğinde 21-62 yaş arası 9 erkek ve 31 kadın olduğu, katılımcıların yaş ortalaması 41,27±10,72 , venlafaksin ve UY tedavisi grubuna alınan kişilerin yaş ortalaması 43,50±11,36; sadece venlafaksin alan grubun yaş ortalaması 39,05±9,82 olduğu görüldü. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel anlamda fark yoktu (p=0.193). Hastaların Sosyodemografik özelliklerine bakıldığında venlafaksin ve UY tedavisi yapılan grubun %70 kadın (n=14), sadece venlafaksin alan grubun ise %85 kadın (n=17) oranla ile benzer dağılımda olduğu saptandı (p=0,256). Venlafaksin ve UY yapılan grubun; %75 ilköğretim (n=15), % 4 lise (n=4), % 5 üniversite (n=1) mezunuydu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,687). Venlafaksin ve UY yapılan grubun %65 çalışmıyor (n=13), sadece venlafaksin alan grubun ise %80 çalışmıyordu (n=16). İki grup arasında çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,288).

Venlafaksin ve UY yapılan grubun % 90 evliydi (n=18). Sadece venlafaksin alan grubun %70 evliydi (n=14). Boşanmış, bekar ve ayrı yaşayanlardan oluşan evli olmayan grup ortalama başlangıç HAM-D ölçek puan ortalaması, evli olan grubun ortalama başlangıç HAM-D ölçek puan ortalaması karşılaştırıldığında, iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,110).

Sadece venlafaksin tedavisi alan grup ve venlafaksin birlikte UY yapılan grup arasında sosyo-demografik özelliklerin karşılaştırılması ayrıntılı olarak tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo-4.1. Venlafaksin ile birlikte uygulanan UY grubu ile yalnızca venlafaksin tedavisi alan grup arasında sosyo-demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Venlafaksin + UY grubu (n=20)	Venlafaksin grubu (n=20)	*p*
Yaş, ort ± SD, yıl [a]	43,50± 11,36	39,05±9,82	0,193
Cinsiyet,n (%)[b]			0,256
Kadın	14(70)	17(85)	
Erkek	6(30)	3(15)	
Medeni Durum, n (%)[b]			0,212
Evli	18(90)	14(70)	
Bekar	2(10)	2(10)	
Boşanmış	0(0)	3(15)	
Ayrı yaşıyor	0(0)	1(5)	
Eğitim, n (%)[b]			0,687
İlköğretim	15(75)	13(65)	
Lise	4(20)	5(25)	
Yüksekokul	1(5)	2(10)	
Çalışma Durumu, n (%)[b]			0,288
Çalışıyor	13(65)	16(80)	
Çalışmıyor	7(35)	4(20)	
Ekonomik durum n (%)[b]			0,580
Düşük	8(32)	30(31,6)	
Orta	13(52)	49(51,6)	
Yüksek	(16)	16(16,8)	
Meslek, n(%)[b]			0,771
Öğrenci	1(5)	2(10)	
Ev hanımı	13(65)	13(65)	
İşçi	2(10)	1(5)	
Memur	3(15)	4(20)	
Emekli	1(5)	0(0)	
İlk atak, n(%)[b]			0,744
Hayır	13(65)	12(60)	
Evet	7(35)	8(40)	
İlk depresyon yaşı±SS,n[a]	34,70±9,01	34,05±10,07	0,831
Önceki depresyon sayısı±SS,n[a]	1,30 ± 1,38	1,35±1,59	0,916
İlaç kullanımı,n (%)[b]			0,296
Yok	10(50)	8(40)	
SSRI	8(40)	11(55)	
SNRI	2 (10)	0(0)	
TAD	0(0)	1(5)	

[a] = *t test* [b] = *χ2 Test* SS=*Standart Sapma* UY= *Uyku yoksunluğu* [*] = *p<0,05*

Sosyo-demografik özelliklere bakıldığında, sosyo-ekonomik durum, meslek, suisit girişimi, ilk atak olup olmaması, ilk atak yaşı, önceki depresyon sayısı, kullanılan antidepresan ilaç tedavi açısından venlafaksin ve UY tedavisi alan grup ile sadece venlafaksin alan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Kronik hastalık öyküsü bulunan hastaların alınmadığı araştırmamızda daha önce tıbbi hastalık öyküsü bulunan %25 hasta saptandı (n=10). Tüm grup incelendiğinde geçmiş psikiyatrik öykü %12,5 saptandı (n=5). Psikiyatrik öykü ve tıbbi hastalık öykü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,633 , p=1).

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü bulunanların oranı %42,5 (n=17) ve bulunmayanların oranının %57,5 (n=23) olduğu görüldü. UY yapılan grupta % 35 (n=7), UY yapılmayan grupta % 50 (n=10) idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (p=0,337) Çalışmamıza katılan kişilerin %37,5'unda (n=15) tek epizod MD, %62,5 (n=25) yineleyici depresyon olduğu saptandı. Sadece venlafaksin tedavisi alan grup ile venlafaksin birlikte UY yapılan grup arasında hastalık öykülerinin karşılaştırılması ayrıntılı olarak tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo-4.2. Venlafaksin ile birlikte uygulanan UY grubu ile yalnızca venlafaksin tedavisi alan grup arasında hastalık öyküsü karşılaştırılması

	Venlafaksin +UY grubu (n=20)	Venlafaksin grubu (n=20)	*p*
Ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü, n (%)[a]			0,337
Yok	13(65)	10(50)	
Var	7(35)	10(50)	
Geçmiş psikiyatrik öykü, n(%)[a]			0,633
Yok	17 (85)	18(90)	
Var	3 (15)	2(10)	
Geçmiş depresyon öykü, n (%)[a]			0,744
Yok	7 (35)	8(40)	
Var	13 (65)	12(60)	
Tıbbi hastalık öyküsü, n (%)[a]			1
Yok	15(75)	15(75)	
Var	5 (25)	5(25)	

[a] = *χ2 Test* SS= *Standart Sapma* UY= *Uyku yoksunluğu* [*]= *p<0,05*

Daha önce antidepresan ilaç aldığını söyleyenlerden; venlafaksin ve UY yapılan grupta %50 (n=10) , sadece venlafaksin alan grupta %60 (n=12) kişi olduğu belirlendi. Antidepresan ilaçların %47,5 (n=19) SSRI, %5 (n=2) SNRI olduğu saptandı. Daha önce antidepresan ilaç tedavisi alanların HAM-D ölçek başlangıç puan ortalaması 18,73 ve tedavi almayanların HAM-D ölçek başlangıç puan ortalaması 22,67±3,25 olduğu görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,333).

Yineleyici depresyon olanların HAM-D ölçek ortalaması 19,12±4,08 iken, tek epizod MD olanlarda HAM-D ölçek ortalaması 22,80±2,56 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,287).

İki grup arasında HAM-D ölçek puanları karşılaştırıldığında gruplar arasında başlangıç HAM-D ölçek puan ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, iki grup arasında birinci hafta HAM-D ölçek puanlarının ortalaması karşılaştırıldığında venlafaksin ve UY yapılan grubun HAM-D ölçek puan ortalaması 11,80±3,25 iken; sadece venlafaksin alan grupta HAM-D ölçek puan ortalaması 18,20±3,48 idi. Venlafaksin ve UY yapılan grubun HAM-D ölçek puan ortalaması uyku yoksunluğu yapılmayan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı oranda düşüktü (p<0,000). Altıncı hafta HAM-D ölçek puan ortalamaları karşılaştırıldığında venlafaksin ve UY tedavisi yapılan grubun HAM-D ölçek puan ortalaması 4,80±2,16 sadece venlafaksin alan grupta HAM-D ölçek puan ortalaması ise 6,55±2,96 idi. UY tedavisi yapılan grubun HAM-D ölçek puan ortalamaları istatistiksel açıdan anlamlı olarak uyku yoksunluğu yapılmayan grubu göre daha düşüktü. (p<0,040)

BDÖ ölçek puan ortalaması karşılaştırıldığında, tedavi başlangıcındaki BDÖ ölçek puan ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, birinci haftada venlafaksin ve UY yapılan grupta BDÖ ölçek puan ortalaması 18,25±8,54 iken sadece venlafaksin alan grupta BDÖ ölçek puan ortalaması 24,90±7,44 idi. İlk haftada Venlafaksin ve UY tedavisi yapılan grubun BDÖ ölçek puan ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı olarak sadece venlafaksin alan grubuna göre daha düşüktü. (p<0,012).

Venlafaksin ve UY tedavisi alan grubun tedavinin başında HAM-A ölçek puan ortalaması 19,80±7,25 sadece venlafaksin alan grubun HAM-A ölçek puan ortalaması 21,80±6,95 idi. Birinci hafta venlafaksin ve UY yapılan grubun HAM-A ölçek puan ortalaması 12,95±7,19 iken sadece venlafaksin alan grubun HAM-A ölçek puan ortalaması 17,40±6,65 idi. Venlafaksin ve UY yapılan grubun HAM-A ölçek puan ortalamaları istatistiksel açıdan anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p<0,049$). Son hafta venlafaksin ve UY yapılan grubun HAM-A ölçek puan ortalaması 5,20±2,62 iken sadece venlafaksin alan grubun HAM-A ölçek puan ortalaması 8,10±3,99 idi. Venlafaksin ve UY yapılan grubun HAM-A ölçek puan ortalamaları istatistiksel açıdan anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha düşüktü. ($p<0,010$).

Sadece venlafaksin tedavisi alan grup ve venlafaksin birlikte uyku yoksunluğu yapılan grup arasında HAM-D, HAM-A ve BDÖ ölçek puanlarının karşılaştırılması ayrıntılı olarak tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo-4.3. Venlafaksin ile birlikte uygulanan uyku yoksunluğu grubu ile yalnızca venlafaksin tedavisi alan grup arasında HAM-D, BDÖ ve HAM-A ölçek puanlarının karşılaştırılması

	Venlafaksin +UY grubu (n=20) (ort.+S.S)	Venlafaksin grubu (n=20) (ort.+S.S)	*p*
HAM-D İlk[a]	24±3,59	23±3,24	0,362
HAM-D 1.hafta[a]	11,80±3,25	18,20±3,48	**0,000**
HAM-D 4.hafta[a]	7,45±3,45	8,40±3,29	0,308
HAM-D 6.hafta[a]	4,80±2,16	6,55±2,96	**0,040**
BDÖ ilk[a]	34,90±9,00	31,85±5,76	0,210
BDÖ 1.hafta [a]	18,25±8,54	24,90±7,44	**0,012**
BDÖ 4.hafta[a]	8,75±4,90	10,95±5,04	0,170
BDÖ 6.hafta[a]	6,10±3,91	10,25±8,51	0,55
HAM-A ilk[a]	19,80±7,25	21,80±6,95	0,379
HAM-A 1.hafta[a]	12,95±7,19	17,4±6,65	**0,049**
HAM-A 4. Hafta[a]	8,15±5,14	9,35±3,77	0,405
HAM-A 6.hafta[a]	5,20±2,62	8,10±3,99	**0,010**

[a] = *Mann Whitney U test* SS= *Standart Sapma* UY= *Uyku yoksunluğu* ort=*ortalama*
[*] = $p<0,05$

UŞİ ölçek puan ortalaması karşılaştırıldığında, tedavi başlangıcında Venlafaksin ve UY yapılan grubun UŞİ ölçek puan ortalaması 14,45±5,52 iken sadece venlafaksin alan grubun UŞİ ölçek puan ortalaması 13,35±5,15 idi. Birinci hafta Venlafaksin ve UY yapılan grubun UŞİ ölçek puan ortalaması 9,35±4,80 iken sadece venlafaksin alan grubun UŞİ ölçek puan ortalaması 10,00±5,26 idi. Dördüncü hafta Venlafaksin ve UY yapılan grubun UŞİ ölçek puan ortalaması 6,50±4,00 iken sadece venlafaksin alan grubun UŞİ ölçek puan ortalaması 6,20±4,78 idi. Altıncı hafta Venlafaksin ve UY yapılan grubun UŞİ ölçek puan ortalaması 3,65±2,13 iken sadece venlafaksin alan grubun UŞİ ölçek puan ortalaması 5,65±3,99 idi. İki grup arasında; tedavi başlangıcında ve birinci hafta, dördüncü ve altıncı haftalardaki Uykusuzluk Şiddet İndeksi ölçek puan ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tedavi başlangıcında Venlafaksin ve UY yapılan grubun PUKİ ölçek puan ortalaması 12,35±4,40 iken sadece venlafaksin alan grubun PUKİ ölçek puan ortalaması 9,60±3,61 idi. PUKİ'de tedavi başlangıcında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,037$). Birinci hafta Venlafaksin ve UY yapılan grubun PUKİ ölçek puan ortalaması 8,95±1,14, iken sadece venlafaksin alan grubun PUKİ ölçek puan ortalaması 7,65±4,42 idi. Dördüncü hafta Venlafaksin ve UY yapılan grubun PUKİ ölçek puan ortalaması 6,00±3,12 iken sadece venlafaksin alan grubun PUKİ ölçek puan ortalaması 6,50±3,74 idi. Altıncı hafta Venlafaksin ve UY yapılan grubun PUKİ ölçek puan ortalaması 4,30±2,22 iken sadece venlafaksin alan grubun PUKİ ölçek puan ortalaması 5,10±4,15 idi. İki grup arasında; birinci hafta , dördüncü ve altıncı haftalarda ise Pittsburg Uyku Kalite İndeksi ölçek puan ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$)

Tüm grupta Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği puan ortalaması 53,07±9,33 idi. Venlafaksin ve UY yapılan grubun Sabahlılık Akşamlılık Ölçek puan ortalaması 51,77±9,71 iken sadece venlafaksin alan grubun Sabahlılık Akşamlılık Ölçek puan ortalaması 54,37±8,04 idi. Her iki grup arasında Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği puan ortalamasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Tüm grupta üç kişi akşam tipi (16-41), sekiz kişi sabah tipi (59-86) olarak değerlendirildiği için UY yanıt, DDP

alt ölçekleri, PUKİ ve UŞİ ölçeklerinde sabah tip ve akşam tip arasında anlamlı farklılık olup olmadığı değerlendirilememiştir. Sadece venlafaksin tedavisi alan grup ve venlafaksin birlikte UY yapılan grup arasında PUKİ ve UŞİ ölçek puanlarının karşılaştırılması ayrıntılı olarak tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo-4.4. Venlafaksin ile birlikte uygulanan UY grubu ile yalnızca venlafaksin tedavisi alan grup arasında PUKI ve UŞİ ölçek puanlarının karşılaştırılması

	Venlafaksin +UY grubu (n=20) (ort.+S.S)	Venlafaksin grubu (n=20) (ort.+S.S)	*p*
PUKİ ilk[a]	12,35±4,40	9,60±3,61	**0,037**
PUKİ1.hafta[a]	8,95±1,14	7,65±4,42	0,344
PUKİ 4.hafta[a]	6,00±3,12	6,50±3,74	0,650
PUKI 6.hafta[a]	4,30±2,22	5,10±4,15	0,454
UŞİ ilk[a]	14,45±5,52	13,35±5,15	0,519
UŞİ1.hafta[a]	9,35±4,80	10,00±5,26	0,686
UŞİ4.hafta[a]	6,50±4,00	6,20±4,78	0,831
UŞİ6.hafta[a]	3,65±2,13	5,65±3,99	0,58

[a] = *Mann Whitney U test* UY= *Uyku yoksunluğu* ort=*ortalama* [*]= *p<0,05*

Duygudurum profili (DDP) alt ölçek puanları karşılaştırıldığında, birinci UY'den önceki ve sonraki günde ortamla DDP alt ölçek puanların değişimlerine bakıldığında, Birinci UY tedavisi öncesi DDP ($UY_{1\ önceki}$DDP) depresyon alt ölçek puan ortalaması 32,85 ± 12,36 iken birinci UY tedavi sonrası DDP ($UY_{1\ sonrakii}$DDP) depresyon alt ölçek puan ortalaması 27,90 ± 12,41 idi. İkinci UY tedavisi öncesi DDP ($UY_{2\ önceki}$DDP) depresyon alt ölçek puan ortalaması 25,50±11,9 iken ikinci UY tedavi sonrası DDP ($UY_{2\ sonraki}$DDP) depresyon alt ölçek puan ortalaması 23,10±10,17 idi. Üçüncü UY tedavisi öncesi DDP ($UY_{3\ önceki}$DDP) depresyon alt ölçek puan ortalaması 20,65±12,04 iken üçüncü UY tedavi sonrası DDP ($UY_{3\ sonrakii}$DDP) depresyon alt ölçek puan ortalaması 14,95±11,67 idi. Birinci ve üçüncü UY'de depresyon ve alt ölçek puanların ortalamasındaki belirgin azalmanın istatiksel anlamlılık gösterdiği saptanmıştır.(p=0,002; p=0,000)

$UY_{1\ önceki}$ DDP anksiyete alt ölçek puan ortalaması 22,15±6,89, $UY_{1\ sonraki}$DDP anksiyete alt ölçek puan ortalaması 18,30±7,00 idi (p=0.010).

$UY_{2öncekiDDP}$ anksiyete alt ölçek puan ortalaması 19,00±6,17, $UY_{2\ sonrakiDDP}$ anksiyete alt ölçek puan ortalaması 17,50±5,57 idi. $UY_{3öncekiDDP}$ anksiyete alt ölçek puan ortalaması 16,95±6,08, $UY_{3\ sonrakiDDP}$ anksiyete alt ölçek puan ortalaması 14,10±6,02 idi. İlk UY'de görülen anksiyete alt ölçek puan ortalamasındaki istatiksel belirgin azalma ikinci ve üçüncü UY'de de saptanmıştır (p=0,047; p=0,007).

$UY_{2öncekiDDP}$ konfüzyon-şaşkınlık alt ölçek puan ortalaması 13,6+5,78 ve $UY_{2\ sonrakiDDP}$ konfüzyon-şaşkınlık puan ortalaması 11,50±4,32 idi. $UY_{3\ sonrakiDDP}$ kızgınlık alt ölçek puanların ortalamasındaki belirgin azalmanın istatistiksel anlamlılık gösterdiği saptanmıştır (p=0,032). Birinci ve üçüncü UY'de konfüzyon-şaşkınlık alt ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p>0,05).

$UY_{3\ önceki}$DDP kızgınlık alt ölçek puan ortalaması 17,15±8,36 ve UY_3 sonraki DDP kızgınlık alt ölçek puan ortalaması 11,90±8,78 idi. $UY_{3\ sonrakiDDP}$ kızgınlık alt ölçek puanların ortalamasındaki belirgin azalmanın istatistiksel anlamlılık gösterdiği saptanmıştır (p=0,000).

Birinci UY tedavisi öncesi DDP($UY_{1\ önceki}$DDP) yorgunluk alt ölçek puan ortalaması 17,05±6,47 iken irinci UY tedavi sonrası DDP($UY_{1\ sonrakiDDP}$) yorgunluk alt ölçek puan ortalaması 16,25±5,89 idi. İkinci UY tedavisi öncesi DDP ($UY_{2\ önceki}$DDP) yorgunluk alt ölçek puan ortalaması 15,5±4,83 iken ikinci UY tedavi sonrası DDP($UY_{2\ sonrakiDDP}$) yorgunluk alt ölçek puan ortalaması 16,30±4,96 idi. Üçüncü UY tedavisi öncesi DDP ($UY_{3\ önceki}$DDP) yorgunluk alt ölçek puan ortalaması 14,30±6,18 iken üçüncü UY tedavi sonrası DDP($UY_{3\ sonrakiDDP}$) yorgunluk alt ölçek puan ortalaması 12,20±6,90 idi. Yorgunluk alt ölçek puan ortalamalarında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05)

Birinci UY tedavisi öncesi DDP ($UY_{1\ önceki}$DDP) aktivite alt ölçek puan ortalaması 14,00±6,80 iken birinci UY tedavi sonrası DDP($UY_{1\ sonrakiDDP}$) aktivite alt ölçek puan ortalaması 14,00±6,80 idi. İkinci UY tedavisi öncesi DDP($UY_{2\ önceki}$DDP) aktivite alt ölçek puan ortalaması 12,65±4,09 iken ikinci UY tedavi sonrası DDP($UY_{2\ sonrakiDDP}$) aktivite alt ölçek puan ortalaması 13,55±4,27 idi. Üçüncü UY tedavisi öncesi DDP($UY_{3\ önceki}$DDP) aktivite alt ölçek puan ortalaması

12,75±3,68 iken üçüncü UY tedavi sonrası DDP($UY_{3\ sonrakii}$DDP) aktivite alt ölçek puan ortalaması 14,55±4,85 idi. Aktivite alt ölçek puan ortalamalarında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Sadece venlafaksin tedavisi alan grup ile venlafaksin birlikte UY yapılan grup arasında DDP ölçek puanlarının karşılaştırılması ayrıntılı olarak tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo-4.5. Venlafaksin ile birlikte uygulanan UY grubu ile yalnızca venlafaksin tedavisi alan grup arasında DDP ölçek puanlarının karşılaştırılması

	Venlafaksin+ UY grubu (n=20) (ort.+S.S)	*p*
$UY_{1\ önceki}$DDP depresyon[a]	32,85±12,36	**0,002**
$UY_{1\ sonraki}$DDP depresyon	27,90±12,41	
$UY_{2\ önceki}$DDP depresyon	25,50±11,92	0,058
$UY_{2\ sonraki}$DDP depresyon	23,10±10,17	
$UY_{3\ önceki}$DDP depresyon	20,65±12,04	**0,000**
$UY_{3\ sonraki}$DDP depresyon	14,95±11,67	
$UY_{1\ önceki}$DDP anksiyete	22,15±6,89	**0,010**
$UY_{1\ sonraki}$DDP anksiyete	18,30±7,00	
$UY_{2\ önceki}$DDP anksiyete	19,00±6,17	**0,047**
$UY_{2\ sonraki}$DDP anksiyete	17,50±5,57	
$UY_{3\ önceki}$DDP anksiyete	16,95±6,08	**0,007**
$UY_{3\ sonraki}$DDPanksiyete	14,10±6,02	
$UY_{1\ önceki}$DDP kızgınlık	23,95±9,79	0,054
$UY_{1\ sonraki}$DDP kızgınlık	20,15±8,74	
$UY_{2\ önceki}$DDP kızgınlık	19,90±9,21	0,177
$UY_{2\ sonraki}$DDP kızgınlık	17,65±7,11	
$UY_{3\ önceki}$DDP kızgınlık	17,15±8,56	**0,000**
$UY_{3\ sonraki}$DDP kızgınlık	11,90±8,78	
$UY_{1\ önceki}$DDP şaşkınlık	15,70±4,82	0,162
$UY_{1\ sonraki}$DDP şaşkınlık	14,75±5,54	
$UY_{2\ önceki}$DDP şaşkınlık	13,6±5,78	**0,032**
$UY_{2\ sonraki}$DDP şaşkınlık	11,50±4,32	
$UY_{3\ önceki}$DDP şaşkınlık	12,15±5,41	0,261
$UY_{3\ sonraki}$DDP şaşkınlık	10,60±6,69	
$UY_{1\ önceki}$DDP yorgunluk	17,05±6,47	0,686
$UY_{1\ sonraki}$DDP yorgunluk	16,25±5,89	
$UY_{2\ önceki}$DDP yorgunluk	15,5±4,83	0,300
$UY_{2sonrakii}$DDP yorgunluk	16,30±4,96	
$UY_{3\ önceki}$DDP yorgunluk	14,30±6,18	0,126
$UY_{3\ sonraki}$DDP yorgunluk	12,20±6,90	
$UY_{1\ önceki}$DDP aktivite	14,40±5,96	0,943
$UY_{1\ sonraki}$DDP aktivite	14,00±6,80	
$UY_{2\ önceki}$DDP aktivite	12,65±4,09	0,420
$UY_{2\ sonraki}$DDP aktivite	13,55±4,27	
$UY_{3\ önceki}$DDP aktivite	12,75±3,68	0,055
$UY_{3sonraki}$DDP aktivite	14,55±4,85	

[a]= *Mann Whitney U testi* SS= *Standart Sapma* UY=*Uyku yoksunluğu* ort=*ortalama* *= $p<0,05$

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli bulgusu klinik yanıtta UY tedavisinin tedavi etkinliğini artırdığı ve hızlandırarak güçlendirme etkisi yaptığı yönündedir. MD tedavisinde kullanılan güncel farmakolojik tedavilerde cevabın ortaya çıkması birkaç haftayı bulmaktadır. Gerek hızlı cevabın gerektiği tüm depresyon türlerinde gerekse suisit düşünceleri olan hastalarda antidepresan cevabın geç ortaya çıkması "depresyonda karşılanmamış ihtiyaçlar" konusunu gündeme getirmektedir. Buna karşılık farmakolojik olmayan müdahaleler örneğin uyku yoksunluğu tedavisinin depresif belirtilerin şiddetinde daha hızlı bir cevap sağladığı görülmektedir. UY 24-48 saat içinde hastaların %40-60'ında hızlı bir etki gösterdiği çalışmalarla gösterilen kronoterapötik müdahaledir (Benedetti ve ark, 2007). Özellikle Avrupa'da UY tedavisini MD için ilk basamak tedavi olarak getirmek için çabalar devam etmektedir (Wirz-Justice ve ark, 2009).

Hasta depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçmeye yarayan, tedavide izlemi kolaylaştıran HAM-D ve BDÖ ölçek skorunun, 6-8 haftalık tedavi sonrası başlangıç Hamilton Depresyon skorunun %50'den fazla azalmasını cevap (response) olarak belirlemiştir. Konu ile ilgili yayınlar incelendiğinde çalışmamızın venlafaksin ile UY'nun beraber uygulandığı ilk çalışma olduğu söylenebilir. Wiegand ve ark. (2001) amitriptilin 150 mg/gün ve 3 haftada 6 kez TUY uygulanan hastalarda HAM-D puanlarında %50 azalma saptamıştır. Kuhs ve ark (1996) yaptığı çalışmada, 150 mg/gün amitriptilin ile dört haftada 6 kez uygulanan geç PUY'un sonucunda HAM-D puanlarında %50 üzerinde azalma izlenmiştir. MD tanısı olan 20 hastaya nortriptilin ve 1 kez TUY yapılmış, depresif belirtilerde % 55 iyileşme görülmüştür.Bir UY çalışmasında 60 unipolar ve 17'si bipolar depresyon hastasında, 24 hastaya yalnızca bir kere, 29 hastaya haftalık bir kere UY uygulanırken 24 hastaya ise haftalık 2 kere UY uygulanmıştır. Hastalarda iyi ve sürekli etki %29, iyi fakat geçici etki %38, zayıf etki %32 olarak değerlendirilmiştir (Svendsen, 1996). Çalışmamız sonucunda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde ilk haftada HAM-D ölçek puanında % 50 azalma görülmüştür. İlaçla birlikte uyku yoksunluğu grubunda 7 gündeki HAM-D puanlarının ilaç grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunması uyku yoksunluğunun depresyon tedavisinde hızlı ve güçlü etkisini

göstermektedir. Antidepresanlarla ilaçlarla beraber UY kullanımının sadece depresif semptomları azaltmakla kalmadığını ayrıca yaşam kalitesini de artırdığını göstermektedir. Ülkemizde Çalıyurt ve Güdücü'nün (2005) yaptığı çalışmada WHOQOL ölçek skorlarındaki hızlı azalmayı destekler niteliktedir.

MD tanısı alan 16 hasta ile yapılan bir çalışmada fluoksetin ve 1 kez uygulanan geç PUY sonrası HAM-D ve BDÖ ölçeklerinde % 30 üzerinde düzelme görülmüştür (Ebrinç ve ark, 2001). Başka bir çalışmada MD tanısı konan 19 hastaya Sertralin ve 1 haftada 3 kez TUY uygulanış, tedavinin 7. Günde HAM-D ölçeğinde %71 ve BDÖ ölçeğinde % 69 düzelme görülmüştür (Ebrinç ve ark.,2001). Çalışmamızda da benzer şekilde ilaçla birlikte uyku yoksunluğu uygulanan grupta birinci haftada HAM-D ve BDÖ ölçek puanlarında benzer şekilde düşüş saptanmıştır. UY tedavisine yanıt oranı antidepresan ilaçlarla benzerlik göstermektedir, buda aynı sinaptik aralık üzerinden etki etmeleri ile açıklanabilir (Benedetti ve Smeraldi, 2009).

PUY, TUY ve REM UY olarak üç şekilde uygulanan UY tedavilerinden çalışmamızda geç KUY kullanılmıştır. Gecenin ikinci yarısında, REM uykusunun oransal olarak daha çok yer almasından dolayı, REM uykusu bu yöntemle daha çok baskılanmaktadır. Bundan dolayı çalışmalar da geç KUY erken KUY'den daha çok etkili olduğu gösterilmiştir (Giedke ve Schwarzler 2003). Giedke ve Schwarzler, 2002'deki gözden geçirme yazılarında erken ve geç KUY' un eşit etkinlikte olduğunu bildirmişlerdir. Sack ve ark. (1988) geç KUY'nin erken KUY'ye göre daha yüksek antidepresan etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Major depresyon hastanın bir grubuna desipramin ve erken KUY, diğer gruba desipramin ve geç KUY uygulandığı çalışmada geç KUY'a %50 cevap alınırken, erken UY'a %14 cevap alınmıştır (Szuba,1994). Sonraki çalışmalar da geç KUY'yi destekler şekildedir. Literatürler, etkin bir UY tedavisi için çalışmada geç KUY tercihimizi desteklemektedir. Yeterli bir antidepresan etki edebilmek için kaç saat yapılması gerektiği tam belli değildir. Önemli olanın uyku miktarından daha çok ne zaman yapıldığı gösteren yayınlar olduğu kadar, geç ve erken KUY karşılaştırıldığında bu farklılığın dinlenme uyku süresi ile klinik yanıt arasında negatif korelasyona da bağlayan çalışmalarda mevcuttur (Sack ve ark, 1988).

Antidepresan etki, UY sonrası bir veya iki gün içinde ortaya çıkmaktadır. MD tanısı alan 13 yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada, paroksetin ve bir kez TUY' nin uygulamanın sonunda ilk iki haftada depresif belirtilerde %66 oranında düzelme gözlenmiştir. Çalışmanın ilk iki günü içerisinde depresif belirtilerle klinik yanıt arasında belirgin korelasyon görülmüştür (Bump,1997).

UY'un serotonerjik ve/veya noradrenerjik varsayımından yola çıkarak 42 depresyon hastasına fluvoksamin ve maprotilin tedavisine ek olarak tedaviden 1 hafta önce ve sonra TUY uygulandığı bir çalışmada, her iki grupta HAM-D puanlarında hızlı bir azalma görülmüştür. Fluvoksaminle tedavi alan grupta daha fazla olumlu sonuç alınmıştır (Kasper,1991). Bizim çalışmamızda da UY yapılan grupta antidepresan etkinlik ilk haftada ortaya çıkmaktadır. UY'nin kısa sürede etkinliğini sinerjik serotonerjik transmisyona bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu serotonerjik yolaklara özgü gibi görünmektedir. Glutamat sinir iletimi ve diğer monoaminlerle etkileşimi de hızlı etkinlikte önemli bir role sahiptir (Benedetti ve ark.,2007).

40 bipolar hastayla yapılan bir çalışmada, plasebo ve 1 haftada 3 kez TUY uygulanan grupta HAM-D ölçeğinde %35 azalma görülürken, pindolol ve 1 haftada 3 kez TUY uygulanan grupta %73 düzelme görülmüştür (Smeraldi ve ark., 1999). Her iki gruba 1 hafta sonrası lityum başlanmış ve ilerleyen haftalarda pindolol alan grupta tedavi etkinliği devam etmiştir. Elsenga ve Van Den Hoofdakker (1982) tarafından yapılan çalışmada sadece klomipramin alan, klomipraminle birlikte UY ve plasebo ile UY yapılan üç grup hasta tedavi yanıt açısından karşılaştırılmıştır. Klomipramin ve UY yapılan grupta HAM-D puanlarındaki azalmanın bir' hafta sonunda klomipramin verilen gruptan daha belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca klomipramin ve UY yapılan grupta 2. haftadan sonra klinik yanıtta bir gerileme izlenmemiştir. Sadece KUY ile depresif belirtiler oldukça azalmakta fakat bu antidepresan etki sabit kalmamakta ve bir geceden sonra belirtiler tekrar ortaya çıkmaktadır.

MD tedavisinde hızlı ve etkin bir yöntem olarak bilinmesine rağmen tek başına kullanıldığında, etki süresinin kısa olması geri planda kalmasına, hem ülkemizde hem de dünyada yaygın olarak kullanılmasını engellemektedir (Giedke ve

Schwarzler, 2002). Bizim çalışmamızda da olduğu gibi antidepresan ilaçlarla beraber kullanımı UY etkinliğinin uzun sürmesini sağlamaktadır. Lityum, klomipramin, desipramin,fluoksetin, amitriptilin, nortriptilin positiv etkileşim görülmüştür (e.g., Elsenga and Van den Hoofdakker 1982/1983; Baxter et al. 1986; Shelton and Loosen 1993; Szuba et al. 1994; Kuhs et al. 1996; Benedettiet al. 1997). UY tedavisinin ilaç ve/veya kronoterapötik girişimlerle birlikte uygulanması antidepresan yanıtın başarıyla uzun sürmesini sağlamaktadır (Çaliyurt ve Güdücü, 2005), hepsinin sirkadiyen ritimler faz-kaydırmaya yeteneğine sahip olmasından kaynaklanmaktadır.

Düzelme (remisyon) ise kişinin depresyon belirtilerinin depresyonu olmayan kişilerle ayırt edilemeyecek düzeyde tama yakın ortadan kalkmasıdır (Thase, 1998). Remisyonun bir diğer ölçeğe bağlı tanımı Hamilton Depresyon ölçeği skorunun 7 ve daha altına inmesidir. Kuhs ve ark (1982), amitriptilin ve tekrarlayıcı KUY birlikte kullanımının, sadece ilaç tedavisine göre remisyonu pekiştirdiğini bildirmiştir Çalışmamızda 6 haftanın sonunda venlafaksin ve UY yapılan grupta HAM-D ölçek puan ortalaması 7 altına inerek remisyon elde edilmiştir. Sadece venlafaksin alan grupta da remisyon elde edilmiştir ama bu ilaç dozunun artırılması ile olmuştur. UY yapılan grupta ise venlafaksin dozunu artırmaya ihtiyaç duyulmamış, sonuçta ilaç yıkımına bağlı oluşabilecek karaciğer, böbrek olan etki ve diğer yan etkiler azalacak, dolayısıyla tıbbi ve ekonomik olumlu sonuçlar elde edilecektir. Çalışmamızda 6 haftalık takip süresi olduğundan, sonraki haftalardaki etkinlik değerlendirilememiştir.

Yapılan çalışmalarda UY tedavisinin anksiyete bozukluklarında etkinliği gösterilmemiştir (Joffe ve Swinson 1988, Labbate ve ark. 1997, Labbate ve ark. 1998). Sonraki yıllarda hiçbir araştırmada UY'nin anksiyete semptomları üzerine etkisi bildirilmemiştir. Ülkemizde Çalıyurt ve Güdücü (2005) Çalıyurt ve Görgülü (2007) tarafından yapılan çalışmalarda HAM-A değerlerinde, HAM-D değerleri gibi başlangıçta gruplar arasında fark olmadığı ve takiplerde anlamlı olarak puan ortalamalarında düşme olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde UY yapılan grupta HAM-A puanında belirgin düşme gözlenmiştir, ayrıca UY sonrasındaki günlerde DDP ölçeğindeki anksiyete semptomlarında hızlı düzelme gösterilmiştir. Anksiyete semptomlarına depresyon hastalarında sık rastlanması ve

depresyon düzeldikçe anksiyete düzeyinin de azalması depresyonun doğası gereği olduğu düşünülmüştür.

UY sık aralıklarla uygulanmasının tedaviye yanıtı etkilediğini savunanlarla birlikte, Kuhs ve ark. (1998), 44 MD hastasına amitriptilin ve geç PUY ile yaptıkları bir çalışmada, haftada iki kez uygulama ile bir kez uygulama arasında tedavinin hızlanması açısından farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışma stratejimizde haftada üç kez yapılan UY önceki çalışmalarda bildirilen uygulamalardan daha sık yapılmış ve sıklık ile etkinlik tartışmasını desteklemiştir. Uygulanan her bir UY'de sonra DDP depresyon alt ölçek puanlarındaki devam eden düşme, her bir uygulamanın önceki uygulamaların antidepresan etkisini arttırdığını göstermektedir. Tekrarlanan UY tedavisi giderek daha iyi etkilere yol açmaktadır, Bu farklı tedavilerin karşılaştırmalı etkinliğine değerlendirilmesi yetersizdir ve klinik açıdan daha geniş araştırmalara gerek duyulmaktadır.

Bipolar ve unipolar 27 hastada yapılan bir çalışmada UY sonrası depresyon, anksiyete ve kızgınlık alt ölçeklerinde azalma görülmüştür (Szuba ve 1991). Duygudurumda olumlu sonuç alınan grupta duygudurum profilinde olumsuz sonuç alanlara göre depresyon, konfüzyon ve kızgınlıkta daha fazla düzelme gözlenmiştir. TUY sonrasında sabah 09:00 ve gece 22:00'de hastanın yaptığı testlerde duygudurum değişimlerine bakılmış ve 6 puanlık azalma gözlenmiştir (Gordijne ark, 1995). Çalışmamızda da depresyon, anksiyete, kızgınlık ve şaşkınlık alt ölçeklerinde azalma saptanmıştır.

Bazı çalışmalarda ise ardışık gün boyunca sınırlı bir uyku süresi tabi tutulanlarda dinçlik, hareketlilik azalma görülürken, yorgunluk, uyku hali, anksiyete, konfüzyon, şaşkınlık bir artış belirlenmiştir. Bu durum kronik uyku yoksunluğu , akut uyku yoksunluğu etkilerinden farklı olmasına bağlanmaktadır (Selvi ve ark, 2015). Çalışmalarda duygudurumun sirkadiyen faz ile gün içinde değişimler gösterdiği ve uyku-uyanıklık döngüsünden etkilendiği gösterilmiştir (Boivin ve ark. 1997). Duygudurumdaki düzelmeler hastanın uyku uyanıklık döngüsü ile biyolojik saati arasındaki dengesizlik sonucu oluştuğu ifade edilen uykunun engellenmesine bağlanabilir.

Yapılan çalışmalarda UY'un uykuya dalma süresini kısaltarak yeterli uyku sağladığı, derin uykuyu artırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda da uyku kalitesini değerlendirmek için kullanılan PUKI ve UŞİ ölçeklerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum iki grup arasındaki başlangıç ortalama puanlarında farklılık olmasından kaynaklanabilir.

UY'nin etkinliği ilaç kullananlarda ya da kullanmayanlarda değişmemektedir (Kuhs ve Tölle, 1991). UY tedavisi hastaların farmakolojik tedavilerinden bağımsız olarak depresyonu olan kişilerde benzer etkinlik gösterir. Çalışmamızda bu bulgularla uyumlu olarak önceki ilaç kullanımı UY etkisini etkilememektedir. Farmakoterapinin üstünlüğü, ertesi gece uyku sonrası belirtilerde bozulma ilaç alanlarda daha azdır. Relaps riski ilaç tedavisi eklenmeyenlerde %83 iken kombine tedavide % 59, başka bir çalışmada % 73'e %47'dir (Elsenga 1992) .

Bizim çalışmamızda da ilk atak depresyon ile yineleyici depresyon arasında UY etkinliği açısından fark saptanamamıştır. Depresyon öyküsü bulunan ve daha önce antidepresan tedavi alan hastalar venlafaksin ve UY tedavisinden ilk günden itibaren fayda görmüşlerdir ve ek tedavi olarak UY uygulanması sonucu ilaç kullanım dozu da beklenilenden daha az olmuştur. Sadece venlafaksin alan grupta ilerleyen haftalarda ilaç dozu artırılmıştır. Bizim çalışmamızda da bir SNRİ olan venlafaksin seçiminin yapılması, venlafaksin ile birlikte UY etkinliğinin kuvvetli olacağı hipotezine dayanmaktadır.

İlaç etkileşiminin olabileceği durumlar ve yaşlı hastalardaki ilaç metabolizması göz önüne alındığında UY tedavisi bir tedavi seçeneği olabilir. Çalışmamızda yaş ortalaması daha genç olmakla birlikte yaşlı hastalarda uygulanabileceği görülmektedir. Reynolds ve ark. (1986), yaş ortalaması 70 olan 15 yaşlı hastada UY'nin uyku dalma süresini kısaltarak yeterli uykuyu sağladığını ve sonuçta %40' ında depresyonda düzelme olduğunu bildirmişlerdir. İlaç kullanımında güçlük yaşanan durumlardan biri olan gebelikte de UY seçenek olabilir. Gebelik sırasında veya doğum sonrası 1 yıl içinde yapılan bir çalışmada majör depresyon gelişen 9 bayan hastada geç KUY ve erken KUY karşılaştırıldığında, geç KUY ile %82 sonuç alınırken, erken KUY'de %33 sonuç alınmıştır (Parry ve ark, 92).

Benedetti (1999) yılında yayınladığı vaka serisinde, 206 bipolar depresyon hastasında 3 KUY uygulamasını bir başka tedaviyle birlikte ya da yalnız olarak kullanmaları sonucu %4.85 manik ve %5.83 hipomanik kayma bildirmişlerdir. Unipolar depresyonda UY ile hipomanik ya da manik kayma bildirilmediği bu araştırmadaki gibi çalışmamızda da manik ve hipomanik kaymalar gözlenmemiştir. UY sonucu psikotik belirtiler ortaya çıkabilir (Giedke ve Schwarzler, 2002). Değiştir.Bizim araştırma grubumuzda herhangi bir psikotik semptom oluşmadığı ve sadece tolere edilebilen yorgunluk ve uykusuzluk semptomu olduğu gözlenmiştir.

UY çabuk etki gösterdiğinden ve hastalar tarafından iyi tolere edilen bir tedavi yöntemi olduğundan MD için etkileyici tedavi seçeneğidir (Şahin ve Özden, 2003). Diğer tedavi yöntemleri ile beraber kullanılabilmesi, çabuk etki başlangıcının olması, tedavi yanıtını artırması sebebiyle ileriki yıllarda depresyon tedavisi için güvenilir bir seçenek olarak kullanımı artacaktır.

UY' nin hastanede yatış ve depresyon süresini kısaltması ve ilaç dozunun azalması ile ilaç tedavisinin yaptığı yan etkileri ve ilaç maliyetini oldukça azaltması düşünüldüğünde şimdiye kadar çok tercih edilmeyen bu yöntemin ilerde ön plana çıkacağı düşünülmektedir. Fakat uygulama kolaylıkları ve olumlu sonuçlar yanı sıra uygulamanın evde yapılmasının güçlüğü de vurgulanmalıdır. Çünkü hastanın uyuklamasına izin verilmeksizin sonraki geceye kadar uyanık tutulması güç bir durumdur ve hastanede UY uygulamasında sağlık çalışanları çeşitli aktivitelerle yardımcı olmuşlardır. Bununla birlikte hastaların geç KUY tedavisine uyumunun yüksek olduğu, sorunsuz olarak bu uygulamayı başardıkları gözlenmiştir.

Çalışmamızdaki hasta sayısının görece düşüklüğü, gruplardaki kadın-erkek dağılımının farklılığı, plasebo grubunun olmaması çalışmamızda bir kısıtlılık oluşturabilir. Daha geniş gruplarda, biyolojik değişkenlerin de inceleneceği uzun süreli izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu nedenle sonuçların bu açıdan değerlendirilmesi akılda tutulmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile venlafaksin ile birlikte uygulanan geç KUY'nin majör depresyonda hem antidepresan etki başlangıcını hızlandırdığı, hem de etkiyi güçlendirdiği gösterilmiştir. Ayrıca bu erken yanıt sadece UY yapılan günler ile sınırlı kalmamış, venlafaksin kullanımının getirdiği sinerjik etki ile erken tedaviye cevabı sürekli hale getirmiştir. UY uygulamasının tedaviye erken yanıt oluşturma etkisi, depresyonda farmakolojik tedavinin en önemli sorunlardan biri olan antidepresan etkinin 2-3. haftadan sonra ortaya çıkması sorununu çözmeye yardımcı belki de ilk planda düşünülecek bir alternatif olmaktadır.

UY yapılan grupta ilk hafta hızlı ve sonrasında ise devam eden HAM-D puanlarındaki düşüş, UY'nin suisit riski olan ve hızlı tedavi yanıtı aranan hastalarda tercih edilecek yöntem haline getirmektedir. Bu çalışmanın temel sonuçlarından yorumlanacak bir bulgu olarak, gruplardaki ortalama venlafaksin kullanım dozları dikkati çekmektedir. UY yapılmayan grupta ilaç dozu artırılmıştır. UY güçlendirme tedavisinin hem ilaç dozu kullanımını azaltması, hem de doz azaltmasına ters orantılı olarak antidepresan etkinliğin UY grubunda diğer gruplardan yüksek olması önemli bir bulgudur. Dolayısı ile ilaçların yan etkilerinden kaçınmak ve riski azaltmak için farmakolojik olmayan bir yaklaşım olan UY'nin önemini biraz daha öne çıkarmaktadır.

Ayrıca ilk olarak geç KUY ve serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü uygulamasının depresyona eşlik eden anksiyetede etkili olduğu gösterilmiştir Depresyona eşlik eden anksiyetenin yaklaşık olarak %60 olması nedeniyle anksiyete bulgularında azalmaya yardımcı olan UY'nin yüksek anksiyetesi olanlar başta olmak üzere tüm unipolar depresyonlu hastalarda kullanımı hasta uyumu ve tedavi etkinlikleri açısından avantajlı olacaktır.

İlaç tedavileri ile bu somatik tedavi yöntem kombinasyonlarının tedavi hızlandırıcı ve güçlendirici etkilerinin ilaç yan etkilerini azaltacağı, gebelik veya postpartum dönem veya karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi ilaç kullanımını engelleyebilecek tıbbi hastalıklarda alternatif olarak uygulanabileceği, uygulama

maliyetlerinin çok düşük olması ile beraber hasta uyumunun yüksek olduğunun bilinmesi ve uygun hastalarda kullanılması gereğini çalışma sonucu olarak ortaya konmaktadır.

Bu çalışmada göreceli olarak çok düşük maliyetli somatik tedavi yöntemlerinin; klinik kullanımda etkin ve yan etki profili güvenilir olan venlafaksin ile kombinasyonunun olası etkinlik güçlendirici yönlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılarak ortaya konması hedeflenmiştir.

7. KAYNAKLAR

Agargun MY, Kara H, Solmaz M. 1997. Subjective sleep quality and suicidality in patients with major depression. J. Psychiatr. Res. 31: 377–381.

Agargün MY, Kara H, Anlar Ö. 1996.Pittsburgh Uyku Kalitesi indeksinin geçerliliği ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 7: 107-15.

Agargün MY, Özcan Ç, Kiran UK ve ark. 2003. POMS (Mizaç Durumlari Profili) geçerlik ve güvenirlik califmasi., 39.Ulusal Psikiyatri Kongresi 557- 559.

Ağargün MY, Çilli AS, Boysan M, Selvi Y, Güleç M, Kara H.2007.Turkısh version of Morningness-Eveningness Questionnaire(MEQ). Sleep Hypn .9:16-23.

Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H.1996. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 4(4): 251-9.

Akiskal HS. 1992. Duygudurum bozukluklarının doğası ve çeşitliliğine yeni bir bakış. Turk Psikiyatri Derg 3(3): 163-169.

Akiskal HS.2000. Mood Disorders: Introduction and Overview. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Baltimore: Williams and Wilkins: 1284-98.

American Psychiatric Association .1993. Practice guideline for major depressive disorder in adults, Am J Psychiatry 150: 1- 26.

Amerikan Psikiyatri Birliği. 20013. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM V), Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı'ndan, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği.

Andrade LA, Lima JG, Tufik S, Bertoluci PH, Carlını EA. 1987. REM sleep deprivation in an experimental model of Parkinson's disease. Arq Neuro- psiquiatria 45:217-223.

Antonia T. Bifulco, George W. Brown and Tirril O. Harris. 1987. Childhood loss of parent, lack of adequate parental care and adult depression: a replication. Journal of Affective Disorders 12(2): 115-128.

Antony JC, Petronis KR. 1991.Suspected risk factors for depression among adults 18-44 years old. Epidemiology 2; 123-132.

Armitage, R. 2000. The effects of antidepressants on sleep in patients with depression. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*,*45*(9), 803-809.

Asberg M, Mårtensson B .1993. Serotonin selective antidepressant drugs: past, present, future. Clin Neuropharmacol 16(3) ;32-44.
Aşkın R. 1999. Depresyon El Kitabı

Babaoğlu A. 2002. Psikiyatri Tarihi. 188-9.

Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. 2001. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med 2; 297-307

Bauer M, Monz BU, Angel L ve ark. 2008. Prescribing patterns of antidepressants in Europe: results from the Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study. Eur Psychiatry 23: 66-73.

Beck AT, Epstein N, Harrison R. 1993. Cognitions, attitudes and personality dimensions in depression. Br J Cogn Psychother 1-16.

Beck, A. T., Ward, C., & Mendelson, M. 1961. Beck depression inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry 4*(6);561-571

Beersma, D. G., & Van den Hoofdakker, R. H. 1992. Can non-REM sleep be depressogenic?. *Journal of affective disorders 24*(2);101-108

Benedetti F, Barbini B, Fulgosi MC. 2005. Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates. J Clin Psychiatry 66;1535-1540

Benedetti F, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E .2007. Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med Rev* 11:509 –522.

Benedetti F, Smeraldi E .2009. Neuroimaging and genetics of antidepressant response to sleep deprivation: implications for drug development. Curr Pharm Des. 15(22):2637–49.

Benedict C, Brooks SJ, O'Daly OG, Almèn MS, Morell A, Åberg K. et al. 2012. *Acute sleep deprivation enhances the brain's response to hedonic food stimuli: an fMRI study*. J. Clin. Endocrinol.Metab 97(3): 443–447

Berrios GA. Depressive and Manic States During the Nineteenth Century. In: Georgotas A, Cancro R. 1988. Depression and mania. New York: Elsevier Science Publishing

Blazer D. 1995. Mood Disorsers: Epidemiology. In Comprehensive Textbook of Psychiatry, Sixth edition, Ed(s) Kaplan H, Sadock J. Williams&Wilkins, Baltimore

Bonnet MH, Arand DL. 1999. Level of arousal and the ability to maintain wakefulness. J Sleep Res 8(4); 247-54

Borbely AA, Peter A. 2005. Sleep Homeostazis and models of sleep regulation. In Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed. 395-405.

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.

Boysan M , Güleç M, , Beşiroğlu L. 2012.Anatolian Journal of Psychiatry 11; 248-252

Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ, Carson RE, Varga M, Baldwin P, Selbie S, Belenky G, Herscovitch P. 1997. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H2(15)O PET study. Brain 120 :1173-97.

Bremmer DJ, Depression.2005. Mind and Body 2(2); 38-46

Brent, D. A., Perper, J. A., Moritz, G., Allman, C., Friend, A. M. Y., Roth, C., ... & Baugher, M. 1993. Psychiatric risk factors for adolescent suicide: a case-control study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *32*(3), 521-529.

Breslau N., Roth T., Rosenthal L., Andreski P. 1996. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults, Biol. Psychiatry; 39; 411-418

Bruce ML, Taceuchi DT, Leaf PJ. 1991. Poverty and psychiatric status. Arch Gen Psychiatry 48; 470-474

Buysse D.J., Reynolds C.F. III, Kupfer D.J., Thorpy M.J., Bixler E., Manfredi R., KalesA., Vgontzas A., Stepanski E., Roth T. 1994. Clinical diagnosis in 216 insomnia patients usingthe International

Classification of Sleep Disorders (ICSD), DSM-IV and ICD-10 categories: a report from the APA/NIMH DSM-IV Field Trial, Sleep 17; 630-637

Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 28;193-213.

Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Hoch CC, Yeager AL, Kupfer DJ. 1991. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Sleep 14;331-338

Carney, C. E., Segal, Z. V., Edinger, J. D., & Krystal, A. D. (2007). A comparison of rates of residual insomnia symptoms following pharmacotherapy or cognitive-behavioral therapy for major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *68*(2), 254-260.

Ceylan ME, Oral ET. 2001. Duygudurum Bozuklukları Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri.

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

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.

Corsi-Cabrera M, Sánchez AI, del-Río-Portilla Y, Villanueva Y, Pérez-Garci E. 2003. *Effect of 38 h. of total sleep deprivation on the waking EEG in women: sex differences*. Int. J. Psychophysiol 50(3): 213–224.

Cunningham LA, Borison RL, Carman JS. 1994. A Comparison of venlafaxine, trazodone, and plasebo in majör depression. J Clin Pscyhopharmacol 1994; 14: 99-106

Çaliyurt O, Guducu F. 2005. Partial sleep deprivation therapy combined with sertraline induces more rapid improvements in quality of life items in major depressive disorder. J Affect Disord 88: 75–78.

Dalery JM, Kopp N. 1990. An introduction to neurotransmission in health and disease. Oxford: Oxford University Pres

David Nutt, D. M., & Paterson, L. (2008). Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci*, *10*, 329-336.

Demet EM, Demet AC, Fallon JH, Sokolski KN. Sleep deprivation therapy in depressıve illnes and Parkinson's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,

Duman RS.2009. Neurochemical theories of depression: Preclinical studies. In neurobiology of Mental lllness third Edition 413-434

Dunlop BW, Nemerrof CB.2007. The role of dopamine in the pathophysiology of depression.Arc Gen Psychiatry 64(3);327-337

Eaton, W. W., Badawi, M., & Melton, B. (1995). Prodromes and precursors: epidemiologic data for primary prevention of disorders with slow onset. *The American journal of psychiatry*, *152*(7), 967

Ebrinç S, Başoğlu C, Yılmaz D, Çetin M, Narin Y, Ağargün YM. 2001. Major depresif bozukluklu hastalarda geç parsiyel uyku yoksunluğu ve antidepresif ilaç tedavisinin bölgesel serebral kan akımına etkileri: Bir SPET çalışması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 11(4): 242-50.
Eker S, Akaya C, Akgöz S, Sarandöl A, Kırlı S. 2005. Majör Depresif Bozuklukta Sertralin ve Reboksetin'in Etkinlik ve Güvenilirliğinin Karşılaştırılması. Turk Psikiyatri Dergisi 16(3); 153-163

Endo T, Schwierin B, Borbely AA, Tobler I. 1997. Selective and total sleep deprivation: Effect on the sleep EEG in the rat. Psychiatry Res 66 :97-110.

Fähndrich, E. 1981. Effects of sleep deprivation on depressed patients of different nosological groups. *Psychiatry research*, *5*(3); 277-285.

Fava, M., Graves, L. M., Benazzi, F., Scalia, M. J., Iosifescu, D. V., Alpert, J. E., & Papakostas, G. I. 2006. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment.*The Journal of clinical psychiatry*, *67*(11), 1-478.

Fawcett J., Scheftner W.A., Fogg L., Clark D.C., Young M.A., Hedeker D., Gibbons R. 1990. Time-related predictors of suicide in major affective disorder, Am. J. Psychiatry 147;1189-1194

Ford, D. E., & Kamerow, D. B. 1989. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention?. *Jama*,*262*(11), 1479-1484

Franzen, P. L., & Buysse, D. J.2008. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications.*Dialogues in clinical neuroscience*, *10*(4), 473.

Gartlehner, G., Hansen, R. A., Morgan, L. C., Thaler, K., Lux, L., Van Noord, M. 2011. Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review

Gerber P.D., Barrett J.E., Barrett J.A., Oxman T.E., Manheimer E., Smith R., Whiting R.D. 1992. The relationship of presenting physical complaints to depressive symptoms inprimary care, J. Gen. Intern. Med. 7;170-173

Germain A, Kupfer DJ. 2008. Circadian rhythm disturbances in depression. Hum Psychopharmacol, 23:571-585.

Ghaemi SN, Goodwın FK. 2009. Mood Disorders. In neurobiolgy of Mental lllness Third Edition. Charney DS,Nestler EJ. 2; 351-359

Giedke H, Schwarzler F. 2002. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. Sleep Med Rev 6(5);361-77

Giedke H, Wormstall H, Haffner HT. 1990. *Therapeutic sleep deprivation in depressives, restricted to the two nocturnal hours between 3:00 and 5:00*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 14: 37–47.

Giedke H, Schwarzler F.2002. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. Sleep Med Rev 6: 361-377.

Gillepsi Cf, Nemerrof CB.2005. Hypercortisolemia and depression. Psychosomatic Medicine 1;526-528

Gillin JC, Buchsbaum MS, Dupont R, Wu J. 1990. Localized cerebral metabolism in man: effects of sleep and sleep deprivation. 10th Congress of the European Sleep Resarch Society.

Gillin, J.C., Buchsbaum, M., Wu, J., Clar, C., Bunney,W., 2001. Sleep deprivation as a model experimental antidepressant treatment: findings from functional brain imaging. Depress. Anxiety 14: 37–49.

Gordijn MCM, Beersma DGM, Bouhuys AL, Korte HJ, Van Den Hoofdakker RH. 1995. A longitudinal study of sleep deprivation responses in depression; the variability is highly related to diurnal mood variability. Acta Neuropsychiatrica 7: 58-60.

Grabe HJ, Lange M, Wolff B, Volzke H, Lucht M, Freyberger HJ, et al. 2005. Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. Mol Psychiatry 10(2); 220-4.

Guy W.1976. Clinical Global Impressions: ECDEU Assessment Manual for Pharmacology, revised edition. Rockville, MD: National Institute of Mental Health, Dept. of Health, Education and Welfare Publication (ADM) 218-22

Haug, H. J. 1992. Prediction of sleep deprivation outcome by diurnal variation of mood. *Biological psychiatry 31*(3);271-278

Hamilton M. 1960. A rating scale for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 23; 56-62.

Hansen-Grant SM, Pariante CM, Kalin NH. 1998. Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed), 2. Baskı, Washington DC, American Psychiatric Press 171-94.

Heim C, Newport DJ, Meltzko T ve ark. 2008. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. Psychoneuroendocrinology 33(6);693-710

Hemels, M. E., Koren, G., & Einarson, T. R. 2002. Increased use of antidepressants in Canada: 1981–2000. *Annals of Pharmacotherapy*, *36*(9); 1375-1379

Hemmeter UM, Hemmeter-Spernal J, Krieg JC. 2010. Sleep deprivation in depression.Expert Rev Neurother 10; 1101-1115

Hisli N.1988. Beck Depresyon Envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Türk Psikoloji Dergisi* 6;118-26

Horne JA, Ostberg O.1976. A self assessment questionnaire to determine morningness and eveningness in human circadian rhythms. Int J Chronobiolgy 4(2); 97-110.

Jindal, R. D., & Thase, M. E. 2004. Treatment of insomnia associated with clinical depression. *Sleep medicine reviews*, *8*(1); 19-30.

Inoue, M., & Nakamura, J. 1994. Sleep deprivation and continuous sleep treatment for depression . *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine 52*(5); 1239-1244

Işık E. 1991. Duygulanım bozuklukları/Depresyon ve Mani 15-55.

Işık E. 2003. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar.

Işık E, UzbayT. 2009. Güncel temel ve klinik psikofarmakoloji.

Kaplan HI, Sadock BJ .2004. Concise Textbook of Clinical Psychiatry. Çeviri: Abay E. Kaplan Sadock Klinik Psikiyatri 159-177

Kastin AJ, Ehrensing R, schalch D ve ark Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of thyrotropin-releasing hormone 7;740-742

Kaya B, Kaya M. 2007. 1960'lardan Günümüze Depresyonun Epidemiyolojisi: Tarihsel Bir Bakış. Klin Psikiyatr Derg 10(6); 3-10.

Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, et al. 1995. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. Am J Psychiatry 152(6);833-42.

Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL .2006. A Swedish national twin study of lifetime major depression. Am J Psychiatry 163;109-114

Kessler RC., Berglund P., Demler O., ve ark. 2003. The epidemiology of majör depresyon depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication 289;3095-3105

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, WalterS EE. 2005. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSMIVdisorders in the Natioanal Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry.

Klerman GL. 1980. Overview of affective disorders. In: Kaplan HI, Freedman AM, Sadock BJ, editors. Comprehensive Testbook of Psychiatry.

Köroğlu E. 2007. Psikiyatri Temel Kitabı Baskı 240-64.

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.

Kuhs H, Kemper B, Lippe-Neubauer U, Meyer-Dunker J, Tölle R. 1998. Repeated sleep deprivation once versus twice a week in combination with amitriptyline. J Affect Disord 47: 97-103.

Lealiy RL 2003, Bilissel Terapi Yöntemleri.

Lee, B. H., Kim, H., Park, S. H., & Kim, Y. K. (2007). Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *Journal of affective disorders*, *101*(1), 239-244.v

Leibenluft, E., & Wehr, T. A. 1992. Is sleep deprivation useful in the treatment of depression?. *The American journal of psychiatry 149*(2);159.

Lesse S. 1984. Psychiatric Therapies. In: Karasu BT, editor. Other somatic therapies. Washington DC: American Psychiatric Association 277-315

Lusen PT, Beyer JL, Selis SR, Gwirtsman HE, Shelton RC, Bird RP, Nash JL. 2003. Duygudurum Bozuklukları 290-327.

López-Muñoz ve Alamo .2009. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today .Curr Pharm Des. 15(14);1563-86.

McNair, D. M., Lorr, M., & Droppleman, L. F. 1981. *Manual for the Profile of Mood States*.

Mendels, J, Johson R, Mattes J A, Riesenberg R. 1993. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaksine in dose-respond study. Psychopharmacol Bull 29; 169

Mendlewicz, J.2009. Sleep disturbances: core symptoms of major depressive disorder rather than associated or comorbid disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *10*(4), 269-275

Moore, M., Yuen, H. M., Dunn, N., Mullee, M. A., Maskell, J., & Kendrick, T. 2009. Explaining the rise in antidepressant prescribing: a descriptive study using the general practice research database. *Bmj*, *339*, b3999

Morphy, H., Dunn, K. M., Lewis, M., Boardman, H. F., & Croft, P. R. 2007. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *SLEEP-NEW YORK THEN WESTCHESTER-*, *30*(3), 274.

Munoz-Arroyo R, Sutton M, Morrison J. 2006. Exploring potential explanations for the increase in antidepressant prescribing in Scotland using secondary analyses of routine data. Br J Gen Pract, 56(527);423-428

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009
Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults

Nemeroff CB.2007. Prevalence and management of treatment resistant
depression. J Clin Psychiatry 68(8):17-25

Nierenberg AA. 1990. Methodological problems in treatment resistant depression research. Psychopharmacology Bull, 26:4;461-464.

Ohayon, M. M., & Roth, T. 2003. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *Journal of psychiatric research*, *37*(1), 9-15.

Özmen M. 2001. Depresyonda Dinamik Nedenler. Duygudurum Dizisi 2001; 6(283-7)

Öztürk M. Orhan, Uluşahin A .2008. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları 1; 337-427

Parry BL, Curran ML, Stuenkel CA, Yokirnozo M, Tain L, Powell KA. 2000. Can criiically timed sleep deprivation be useful İn pregnancy and postpartum depressions? 1 Affect Disord 60: 201-12.

Payne JL, Quiroz JA, Zarate CA, Manji HK. 2002. Timing is everything: Does the robust upregulation of noradrenergically regulated plasticity genes underlie the rapid antidepressant effects of sleep deprivation? Biol Psychiatry 52: 921-26.

Pedro L, Delgador MD, Francisco A.2007. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı 101-16.

Price JL, Drevets WC. 2001. Neurocircuitry of mood disorders. Neuropsychopharmacology 35(1);192-196

Sack D, Duncan W, Rosenthal N, Mendelson W, Wehr T. 1988.
The timing and duration of sleep in partial sleep deprivation therapy of depression. Acta Psychiat Scand 77: 219-224.

Sadock B, Sadock VA. 2007. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Lippincott Williams& Wilkins Companies

Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. 2015. Synopsis of psychiatry behavioral sciences and clinical psychiatry eleventh edition.

Selvi Y, Aydın A, Boysan M, Atlı A, Agargun MY, Besiroğlu L. 2010. Associations between chronotype, sleep quality, suicidatily and depressive symptoms in patients with mojor depression and healthy controls. Chronobiol Int 27:1813-1828

Svendsen K. 1976.Sleep deprivation therapy in depression. Acta Psychiat Scand 54:184-92

Racagni G, Brunella N. 1999. Physiology to functionality: the brain and neurotransmitter activity. Int Clin Psycohopharmacol 14(1);3-7.

Qaseem A, Snow V, Denberg TD. 2008. Using second-generation
antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 149(10);725- 733.

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi. 2004. Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet-Etkililik Projesi 267-305.

Reynolds III CF, Kupfer DJ, Hoch CC, Stack JA, Houck PA, Berman SR. 1986. Sleep deprivation effects in older endogenous depressed patients. Psychiatry Res 21: 95-109.

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. 2006. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry 163:1905e17.

Sadock BJ, M.D. Virginia A, Sadock MD. 2005. Klinik Psikiyatri. Lippincott Williams& Wilkins Companies

Sadock BJ, Sadock VA. 2007. Kaplan and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 1559-1800

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

Selvi, Y, Kilic, S, Aydin, A, Özdemir P. G. 2015. The Effects of Sleep Deprivation on Dissociation and Profiles of Mood, and Its Association with Biochemical Changes. *Nöropsıkıyatrı arsıvı-archıves of neuropsychiatry*, *52*(1), 83-88.

Smeraldi, E., Benedetti, F., Barbini, B., Campori, E., & Colombo, C. (1999). Sustained antidepressant effect of sleep deprivation combined with pindolol in bipolar depression: a placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, *20*(4), 380-385.

Stahl SM. 2000. Essential Psychopharmacology 5: 154-197, 10: 373-80.

Svendsen K. 1976. Sleep deprivation therapy in depression. Acta Psychiat Scand 54:184-92.

Swindle RW Jr, Cronkite RC, Moos RH .1998. Risk factors for sustained nonremission of depressive symptoms: a 4-year follow-up. J Nerv Ment Dis186(8);462-9

Szuba MP, Baxter LR, Fairbanks LA, Guze BH, Schwartz JM. 1991. Effects of partial sleep deprivation on the diurnal variation of mood and motor activity in major depression. Biol Psychiatry 30: 817-29.

Şahin MÖ, Özden SY. 2003. Majör depresif bozukluğun akut ve idame tedavisİ. Özden SY. 2003.Mood bozuklukları tedavi kılavuzu 117.

Taylor D.J., Lichstein K.L., Durrence H.H., Reidel B.W., Bush A.J. 2005. Epidemiology of insomnia, depression and anxiety, Sleep 28;1362-1363

Terman, M, Terrnan JS. 2001. Light therapy. In: Kryger MH, MD, Roth T, Dement WC (Eds). Principles and practice of sleep medicine. 1259-71.

Thase ME, Howland RH, Friedman ES.1998. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: An overview. J Clin Psychiatry, 59(5):5-12.

Tsankova, N.M, Berton, O, Renthal, W, Kumar, A, Neve, R. Nestler, E.J. 2006. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. Nat. Neurosci. 9 (4): 519–525.)

Tsuno, N., Besset, A., & Ritchie, K. (2005). Sleep and depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, *66*(10), 1254-1269

Ünal S, Küey L, Güleç C, Bekaroğlu M.2002. Depresif bozukluklarda risk etmenleri. Klinik Psikiyatri Dergisi 8;5-15.

Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. 2004. Global burden of depressive disorders in the year 2000. Br J Psychiatry 184;386-92

Vogel G, Thurmond A, Gibbons P, Sloan K, Boyd M, Walker M.1975. REM sleep reduction effects on depression syndromes. Arch Gen Psychiatry 32;765-777

Vogel, G. W. 1975. A review of REM sleep deprivation. *Archives of General Psychiatry*, *32*(6);749-761.

Volk SA, Kaendler SH, Hertel A, Maul FD, Manoocheri R, Weber R, Georgi K, Pflug B, Hor G. 1997. Can response to partial sleep deprivation in depressed patients be predicted by regional changes of cerebral blood flow? Psychiatry Res 29: 75 (2):67-74.

Williams, J. B. 1988. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of general psychiatry*, *45*(8); 742-747.
Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Goodwin FK. Sleep and biological rhythms in bipolar illness in. 1987. Review of Psychiatry. American Psychiatric Press 61-80

Wiegand M, Berger M, Zulley J ve ark. 1987. The influence of daytime naps on the therapeutic effect of sleep deprivation. Biol Psychiatry, 22;389-392.

Williamss BW. 1978. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. Arch Gen Psychiatry 45;742-7 .

Wirz-Justice, A., & Van den Hoofdakker, R. H. 1999. Sleep deprivation in depression what do we know, where do we go?. *Biological psychiatry*, *46*(4);445-453.

Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. 2013. *Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy*.

Wirz-Justice A 2006. . Biological rhythm disturbances in mood disorders. Int Clin Psychopharmacol 21(1);11-15

Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, Bunney BG, DeModena A, Golshan S. et al. 2009. *Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation an chronotherapy in bipolar disorder*. Biol. Psychiatry 66(3): 298–301.

Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. 2009. Chronotherapeutics for Affective Disorders : A Clinician's Manual for Light and Wake Therapy.

Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, Bunney BG, DeModena A, Golshan S. et al. *Rapid and sustained*

Yang, H., Sinicropi-Yao, L., Chuzi, S., Youn, S. J., Clain, A., Baer, L.,& Papakostas, G. I. (2010). Residual sleep disturbance and risk of relapse during the continuation/maintenance phase treatment of major depressive disorder with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Ann Gen Psychiatry*, *9*(10).

Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. 1998. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlilik çalışması. Turk Psikiyatri Derg, 9:114-7.

Y.K. Kim, H.P. Lee, S.D. Won, E.Y. Park, H.Y. Lee, B.H. Lee, Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression, Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 31 (1) (2007) 78–85.)

Zajecka JM, Albano D .2004. SNRIs in the management of acute major depressive Disorder. J Clin Psychiatry, 65 (17): 11-17.

Zimmerman M, Mc Glinchey J.B, Young D, Chelminski I. 2006. Diagnosing Major Depressive Disorder I: A psychometric evaluation of the DSM-IV symptom criteria, J. Nerv. Ment. Dis. 194;158-163

8. ÖZET

MAJOR DEPRESYON TANILI HASTALARDA YALNIZCA VENLAFAKSİN TEDAVİSİ İLE VENLAFAKSİN TEDAVİSİNE EKLENMİŞ KISMİ UYKU YOKSUNLUĞU UYGULAMASININ DEPRESİF DUYGUDURUM, UYKU KALİTESİ, DUYGUDURUM PROFİLİ VE TEDAVİ SÜRECİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hazırlayan: Şule Gündüz
Psikiyatri Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2016

Amaç: Major depresyonlu hastalarda bir serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü olan venlafaksin tedavisi ile bu tedaviyle birlikte uygulanan kısmi uyku yoksunluğu tedavisinin etkilerini karşılaştırmak ve major depresyondaki hastalarına uygulanan kısmi uyku yoksunluğunun depresif duygudurum, uyku kalitesi, duygudurum profili ve tedavi sürecine etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01.11.2014 -01.11.2015 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine ardışık olarak başvuran ve DSM-5 tanı kriterlerine göre MD tanısı alan, psikiyatri kliniğine yatırılan 40 hasta dahil edildi. 20 hastaya sadece venlafaksin 75 mg tedavisi başlanırken, diğer 20 hastaya venlafaksin 75 mg ve PUY uygulandı. Çalışmaya katılmak isteyen katılımcılara ilk önce yapılandırılmış klinik görüşme ölçeği ve sosyo-demografik veri formu uygulandı. Sonrasında, venlafaksin alan gruba depresyon şiddeti yatış sırasında, 1. hafta, 4. hafta ve 6. hafta sonunda HAM-D, HAM-A, BDÖ ile değerlendirildi. Yine aynı haftalarda uyku bozukluğunu değerlendirmek için UŞİ, Sabahlılık-Akşamlılık Ölçeği, PUKİ ölçekleri uygulandı. Venlafaksin ve UY yapılan gruba ayrıca UY öncesi ve sonrası DDP ölçeği uygulandı. İleriki haftalarda UY yapılmayan grupta ilaç dozu artırıldı. Veriler SPSS 15 programı kullanılarak değerlendirildi. Değişkenler ortalama±standart sapma olarak verildi. Tüm parametrik verilerin, Kolmogorov–Smirnov testi ile normal dağılıma uygun olup olmadığına bakıldı. Kategorik verilerin karşılaştırması Chi-square ve Fisher Exact testi ile parametrik veriler ise Student t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Venlafaksin ve UY tedavisi alan grup ile sadece venlafaksin alan grup arasında sosyo-demografik veriler açısından anlamlı fark yoktu. Çalışmamız sonucunda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde ilk haftada HAM-D ölçek puanında % 50 azalma görülmüştür. Çalışmanın ilk iki günü içerisinde depresif belirtilerle klinik yanıt arasında belirgin korelasyon görülmüştür

Sonuç: Bu çalışma ile geç parsiyel uyku yoksunluğu uygulamalarının birlikte kullanılan venlafaksin tedavisi ile birlikte majör depresyonda hem antidepresan etki başlangıcını hızlandırdığı, hem de etkiyi güçlendirdiği gösterilmiştir. Ayrıca ilk olarak geç kısmi uyku yoksunluğu ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü uygulamasının depresyona eşlik eden anksiyetede etkili olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Major depresyon, venlafaksin, uyku yoksunluğu, HAM-D, HAM-A

ABSTRACT

A COMPARİSON OF THE EFFECT OF THE TREATMENT WİTH ONLY VENLAFAKSİN AND THE JOİNT VENLAFAKSİN AND PARTİAL SLEEP DEPRİVATİON TREATMENT TO THE DEPRESSİVE MOOD, SLEEP QUALİTY, MOOD PROFİLE AND THE TREATMENT COURSE OF THE PATİENTS WİTH MAJOR DEPRESSİVE DİSORDER

Author: Şule GÜNDÜZ

Department of Psychiatry

Thesis of Medical Speciality/Konya,2016

Objective: The aim of this study is to compare the effects of venlafaxine, a serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor, with the joint venlafaksin and partial sleep deprivation treatment in patients with major depressive disorder and to examine the effects of partial sleep deprivation on depressive mood, sleep quality, mood profile and the treatment course of the patients with major depressive disorder.

Materials & Methods: This study was performed on 40 patients who admitted consecutively to the Department of Psychiatry in Selcuk University Faculty of Medicine. These patients were diagnosed with major depressive disorder according to the DSM-5 and were hospitalized in psiychiatry clinic. 20 patients were treated with only venlafaksin 75 mg/per day and the other 20 patients were treated with joint venlafaksin 75 mg/per day and partial sleep deprivation. Participants were first diagnosed with a structured clinical interview and given a sociodemographic information form. Then the patients treated with only venlafaksin 75 mg/per day were evaluated with Hamilton-D, Hamilton-A and Beck Depression Inventory in admission and then at first, fourth and fifth weeks for depressive symptoms. Venlafaksin doses of this group were increased at subsequent weeks. In admission and at the first, fourth and sixth weeks sleep quality of the patients was assessed by PSQI and USI inventories. The patients treated with joint venlafaksin 75 mg/per day and partial sleep deprivation were evaluated with Depressive Mood Profile Inventory before and after sleep deprivation. Data were analyzed with SPSS 15 and results were expressed as means and standard deviations. To test for normal distribution all parametric data were analyzed with Kolmogoroy-Smirnoy Test. Categoric data were compared with Chi-square and Fisher Exact tests and parametric data were compared with Student T and Mann-Whitney U tests.

Results: There is no significant difference between the demographic variables of two groups. Similar to the studies in the literature, scores on HAM-D inventory have decreased by fifty percent in the first week. There is significant correlation between depressive symptoms and clinical response in the first two days of the study. In sleep deprivation group there is a significant decrease in HAM-A scores and anxiety and depressive symptoms in DMPI decreased significantly in days following sleep deprivation. Due to the differences in the baseline mean scores between the two groups, there is no significant difference between the scores of PSQI and USI which were used to assess the quality of sleep.

Conclusion: This study shows that late partial sleep deprivation treatment together with venlafaksin seems both to accelerate and to inrease the effect of antidepressants. Furthermore the joint teratment of late partial sleep deprivation and serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor seems to be effective on anxiety accompanying depression.

Key words: Major depressive disorder, venlafaksin, sleep deprivation, HAM-D, HAM-A

9. EKLER

EK-1:Bilgilendirilmiş Onam Formu

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU AYDINLATILMIŞ (BİLGİLENDİRİLMİŞ) OLUR FORMU

(Araştırmacının Açıklaması):Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği olarak **"Major depresyon tanılı hastalarda yalnızca venlafaksin tedavisi ile venlafaksin tedavisine eklenmiş kısmi uyku yoksunluğu uygulamasının depresif duygudurum, uyku kalitesi, duygudurum profili ve tedavi sürecine etkisinin karşılaştırılması**" başlıklı bir araştırma yapmaktayız.

Böyle bir çalışmanın amacı major depresyonlu hastalarda bir serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü olan venlafaksin tedavisi ile bu tedaviyle birlikte uygulanan kısmi uyku yoksunluğu tedavisinin etkilerini karşılaştırmak ve major depresyondaki hastalarına uygulanan kısmi uyku yoksunluğunun depresif duygudurum, uyku kalitesi, duygudurum profili ve tedavi sürecine etkisini incelemektir. Ayrıca bu çalışma ile bireysel biyolojik ritim farklılığının uyku yoksunluğu tedavisine cevapta etkisi araştırılacaktır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz öncelikle sosyo-demografik özelliklerinizin değerlendirildiği bir formu doldurulacaktır. Tedavinize ek olarak uyku yoksunluğu tedavisi uygulanacak, bu uygulamanın öncesinde ve sonrasında 1 adet anket formunu değerlendirmeniz gerekecektir.Bu süreçte haftada bir 6 adet anket uygulanacaktır. Sizden elde edilecek veriler tamamen bilimsel amaçlı kullanılacak olup kimliğiniz ve özel hayatınızla ilgili bilgileriniz herhangi bir yerde açıklanmayacaktır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Antidepresan ilaç tedavisi ve uyku yoksunluğu tedavisi depresyon tedavisi için yapılmakta ve sizin depresif duygudurumunuzu düzeltmek amacıyla uygulanmaktadır. Bu uygulamaların riskleri belirlenmiştir ve doktorunuz tarafından bilgi verilecektir. Kısaca yazılı olarak bildirmek gerekirse; uyku yoksunluğu tedavisi kısmi olarak uygulanacaktır. Haftada 3 kez gece saat 02.00'da kaldırılacaksınız ve gün boyu uyanık kalmanız sağlanacaktır. Bu uygulama sizin duygudurumunuzda hızlı bir yükselme sağlayacaktır. Kendinizi daha enerjik hissedebilirsiniz, hareketliliğinizde artış olabilir. Bununla birlikte uykusuzluk nedeniyle halsizlik, yorgunluk da oluşabilir. Tüm bu etkiler hekiminiz tarafından gerek muayene ve gerekse ölçeklerle takip edilerek olumsuz bir durumda müdahale edilecektir. Venlafaksin ise bir antidepresandır ve tedavinin ilk günlerinde prospektüsünde de yer alan bulantı, iştahsızlık gibi yan etkilere sahiptir. Ancak yüksek dozlarda tansiyon ölçümlerinde yüksekliğe sebep olabilmektedir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamanız ile size uygulanacak tedavi şekli değişmeyecektir. Çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz.

(Katılımcının Beyanı):Yukarıda belirtilen araştırma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildim. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Benden alınan bilgilerin bu araştırmada kullanılmasını hiçbir baskı altında kalmadan kabul ediyorum.

Katılımcının	**Araştırmacı doktorun**
Adı, soyadı:	**Adı, soyadı:**
Tarih ve imza:	**Tarih ve imza:**

EK-2:Sosyo-demografik Veri Formu

1) Yaş

2) Gelir durumu: 1)500-1000 2)1000-1500 3)1500-2000 4)2000-3000
5)3000 ve üstü

3) Eğitim durumu: 1) ilkokul 2) ortaokul 3)lise 4) yüksek okul veya üniversite

4) Medeni durum: 1) evli 2) ayrılmış 3) eşinden ayrı yaşıyor 4)dul

5) Meslek: 1)ev hanımı 2)memur 3)işçi 4)emekli

6) Çalışıyor musunuz? 1) evet 2) hayır

7) Daha önce psikiyatrik bir hastalığınız var mıydı? 1) evet 2) hayır

8) Daha önce psikiyatrik bir ilaç kullandınız mı? 1) evet 2) hayır

9) Kullandığınız psikiyatrik ilaçlar? 1)SSRI 2)MAOI 3)SNRI 4) TAD

10) Bu rahatsızlığınızdan önce tedavi gerektiren depresif atak geçirdiniz mi?
1) Evet 2) hayır

11) İlk depresif atak kaç yaşında geçirdiniz?

12) Kaç atak geçirdiniz?

13) Şu anda psikiyatrik bir ilaç kullanıyor musunuz? 1)Evet 2) Hayır

14) Birinci derece akrabanızda psikiyatrik rahatsızlığı olan var mı?
1)Evet 2) Hayır

15) İntihar girişiminiz oldu mu? 1)Evet 2) Hayır

16) Sigara kullanıyor musunuz? 1)Evet 2) Hayır

17)Alkol kullanıyor musunuz? 1) Evet 2)Hayır

18)Günlük kafein miktarı ne kadar? 1) 1 bardak 2) 2 bardak 3) 3 bardak

19)Doktor tarafından tanısı konmuş herhangi bir sağlık probleminiz var mı?
1) Evet 2) hayır

20)Ne kadar sürede uykuya dalabiliyorsunuz? 1)15-30 dk 2)30-45dk
3)45dk-1saat 4)1 saat ve üstü

21)Gece uykuda çok sık bölünmeler oluyor mu? 1)Evet 2)Hayır

22)Sabah her zamankinden daha erken uyanıyor musunuz? 1)Evet 2)Hayır

EK-3: Hamilton Depresyon Ölçeği (HAMD)

1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(0-4)	☐
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(0-4)	☐
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(0-2)	☐
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(0-2)	☐
5. KİLO KAYBI	(0-2)	
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN		☐
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ		☐
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(0-2)	☐
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(0-2)	☐
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(0-2)	☐
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(0-2)	☐
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(0-4)	☐
11. İNTİHAR	(0-4)	☐
12. PSİŞİK KAYGI	(0-4)	☐
13. SOMATİK KAYGI	(0-4)	☐
14. HİPOKONDRİ	(0-4)	☐
15. İÇGÖRÜ	(0-2)	☐
16. YAVAŞLAMA	(0-4)	☐
17. AJİTASYON	(0-4)	☐
TOPLAM		.....

EK-4: Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAMA)

1. Yok
2. Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)
3. Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)
4. Şiddetli (sürekli, hastanın yaşamına egemen)
5. Çok şiddetli (kişiyi inkapasite durumuna getirici)

1.	ANKSİYETELİ MİZAÇ: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, irritabilite.	0	1	2	3	4
2.	GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe.	0	1	2	3	4
3.	KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan.	0	1	2	3	4
4.	UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları.	0	1	2	3	4
5.	ENTELLEKTÜEL (kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması.	0	1	2	3	4
6.	DEPRESİF MİZAÇ: İlgi yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar.	0	1	2	3	4
7.	BEDENSEL: (Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu.	0	1	2	3	4
8.	SOMATİK: (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu.	0	1	2	3	4
9.	KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller.	0	1	2	3	4
10.	SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.	0	1	2	3	4
11.	GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyumları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.	0	1	2	3	4

12.	GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, menoraji, firijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.	0	1	2	3	4
13.	OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.	0	1	2	3	4
14.	GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kırışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geğirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzoftalmus.	0	1	2	3	4

EK-5: Beck Depresyon Ölçeği(BDÖ)

1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.

2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekten beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4 (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Her şeyden sıkılıyorum.

5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.

7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Her şeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimde kabahat buluyorum.

8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.

10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkan şeylere bile artık kızamıyorum.

11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.

(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.

12 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

13 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.

14 (0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.

15 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.

16 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.

17 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.

18 (0) Sağlığımla ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.

19 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.

20 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımdan dolayı cezalandırılabileceğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

21 0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımdan dolayı cezalandırılabileceğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

EK-6: Uykusuzluk Şiddeti İndexi(UŞİ)

1. Lütfen su andaki (örn., son 2 hafta içinde) uykusuzluk probleminizin **ŞİDDETİNİ** değerlendiriniz.

	Hiç	Hafif	Orta	Çok	Çok Şiddetli
a) Uykuya dalmakta güçlük:	0	1	2	3	4
b) Uykuyu sürdürmekte güçlük:	0	1	2	3	4
c) Çok erken uyanma problemi:	0	1	2	3	4

2. Son zamanlardaki uyku düzeninizden ne kadar memnunsunuz/memnuniyetsizsiniz?

Çok Memnun	Memnun	Nötr	Memnun Değil	Hiç Memnun Değil
0	1	2	3	4

3. Uyku probleminizin gün içindeki işlevselliğinizi (örn., gün içinde tükenmişlik, işte/günlük uğraşlarda çalışma potansiyeli, konsantrasyon, hafıza, duygu durum, vb.) ne ölçüde engellediğini düşünüyorsunuz?

Kesinlikle Engelleyici Değil	Biraz Engelleyici	Oldukça Engelleyici	Çok Engelleyici	Çok Fazla Engelleyici
0	1	2	3	4

4. Yaşam kalitenizin bozulması anlamında uyku probleminizin başkaları tarafından ne kadar fark edilebildiğini düşünüyorsunuz?

Kesinlikle Fark Edilemez	Biraz Fark Edilebilir	Oldukça Fark Edilebilir	Çok Fark Edilebilir	Çok Fazla Fark Edilebilir
0	1	2	3	4

5. Son zamanlardaki uyku probleminiz sizi ne kadar endişelendiriyor/strese sokuyor?

Kesinlikle Endişelendirmiyor	Biraz Endişelendiriyor	Oldukça Endişelendiriyor	Çok Endişelendiriyor	Çok Fazla Endişelendiriyor
0	1	2	3	4

EK-7: Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği

İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından "sabah tipi" ve "akşam tipi" şeklinde sınıflandırılabilirler. Aşağıda bununla ilgili sorular bulunmaktadır. Lütfen her bir soruyu cevaplandırmadan önce dikkatli bir şekilde okuyun. Tüm soruları cevaplandırın. Her bir soru için cevabınız diğerlerinden bağımsız olmalıdır, geri dönmeyin ve cevaplarınızı kontrol etmeyin. Her bir soru için bir tek cevap seçin. Bazı sorularda cevap olarak bir cetvel bulunmaktadır. Size doğru gelen seçeneği cetvel üzerinde ya da uygun sayıyı dikkate alarak işaretleyin.

SORULAR

1. Eğer gündüz planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza yapabilmiş olsaydınız saat kaç civarında yataktan kalkmak sizin için en uygunu olurdu?

Sabah 05:00-Sabah 06:30 ( )-> 5
Sabah 06:30-Sabah 07:45 ( )-> 4
Sabah 07:45-Sabah 09:45 ( )-> 3
Sabah 09:45-Sabah 11:00 ( )-> 2
Sabah 11:00-Öğle 12:00 ( )-> 1
Öğle 12:00-Sabah 05:00 ( )-> 0

2. Eğer akşam planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza yapabilmiş olsaydınız saat kaç civarında yatmak sizin için en uygunu olurdu?

Akşam 20:00-Gece 21:00 ( )-> 5
Gece 21:00-Gece 22:15 ( )-> 4
Gece 22:15-Gece yarısından sonra 24:30 ( )-> 3
Gece yarısından sonra 24:30-Sabah 01:45 ( )-> 2
Sabah 01:45-Sabah 03:00 ( )-> 1
Sabah 03:00-Sabah 08:00 ( )-> 0

3. Sabahları belli bir saatte kalkmak zorunda olduğunuzda saat kurup zil sesiyle uyanmaya ne derecede kendinizi bağımlı hissedersiniz?

Hiç bağımlı hissetmem ( )-> 4
Çok az bağımlı hissederim ( )-> 3
Oldukça bağımlı hissederim ( )-> 2
Çok bağımlı hissederim ( )-> 1

4. Çevresel şartlar tam olarak uygun olsa sabahları yataktan kalkmak size ne denli kolay gelir?

Asla kolay gelmez ( )-> 1
Çok kolay gelmez ( )-> 2
Oldukça kolay gelir ( )-> 3
Çok kolay gelir ( )-> 4

5. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli canlı ve uyanık hissedersiniz?

Asla canlı hissetmem ( )-> 1
Hafif canlı hissederim ( )-> 2
Oldukça canlı hissederim ( )-> 3
Çok canlı hissederim ( )-> 4

6. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat süresince iştahınız nasıldır?
Çok kötü ( )-> 1
Oldukça kötü ( )-> 2
Oldukça iyi ( )-> 3
Çok iyi ( )-> 4

7. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli yorgun hissedersiniz?
Çok yorgun ( )-> 1
Oldukça yorgun ( )-> 2
Oldukça dinlenmiş ( )-> 3
Çok dinlenmiş ( )-> 4

8. Ertesi güne ait bir randevu ya da işiniz olmadığında her zamanki yatma vaktinize göre erken ya da geç mi yatarsınız?
Asla geç yatmam ( )-> 4
1 saatten daha az geç yatarım ( )-> 3
1-2 saat daha geç yatarım ( )-> 2
2 saatten daha fazla gecikirim ( )-> 1

9. Biraz fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın sabah 07:00-08:00 arası olduğunu söyledi. En iyi performansı elde etmeyi hedef alarak bunun ne düzeyde gerçekleşebileceğini düşünürsünüz?
İyi bir şekilde gerçekleşeceğini düşünürüm ( )-> 4
Orta derecede başarılı olurum ( )-> 3
Güç olacaktır ( )-> 2
Çok güç olacaktır ( )-> 1

10. Uyku ihtiyacınızın artmasına bağlı olarak gün içinde saat kaç sularında kendinizi yorulmuş hissedersiniz?
Akşam 20:00-Gece 21:00 ( )-> 5
Gece 21:00-Gece 22:15 ( )-> 4
Gece 22:15-Gece yarısından sonra 24:45 ( )-> 3
Gece yarısından sonra 24:45-Sabah 02:00 ( )-> 2
Sabah 02:00-Sabah 03:00 ( )-> 1

11. Bir güne ait planlarınızı tam olarak kendinizin ayarladığını düşünün. Size, iki saat sürecek ve sonunda zihinsel olarak yorgun düşürecek bir başarı testi uygulanacak olsa en iyi performansı gösterebilmeniz için bu testin hangi saat diliminde uygulanması sizce uygun olur?
Sabah 08:00-Sabah 10:00 ( )-> 4
Sabah 11:00-Öğleden sonra 13:00 ( )-> 3
Öğleden sonra 15:00-Öğleden sonra 17:00 ( )-> 2
Akşam 19:00-Gece 21:00 ( )-> 1

12. Gece saat 23.00'de yattığınızı düşünün. Yatağa yattığınızda kendinizi ne düzeyde yorgun hissedersiniz?
Hiç yorgun hissetmem ( )-> 1

Çok az yorgun hissederim ( )-> 2
Oldukça yorgun hissederim ( )-> 3
Çok fazla yorgun hissederim ( )-> 4

13. Bir takım nedenlerden ötürü her zamankinden 3-4 saat daha geç yattığınızı ancak ertesi sabah belli bir saatte kalkmanız gerekmediğini düşünün. Aşağıdakilerden hangisi yatış ve kalkış zamanınızı en iyi tanımlar?
Her zamanki vakitte uyanırım ve tekrar uyumam ( )-> 4
Her zamanki vakitte uyanırım ama daha sonra hafifçe uyuklarım ( )-> 3
Her zamanki vakitte uyanırım ama tekrar uykuya dalarım ( )-> 2
Her zamankinden geç uyanırım ( )-> 1

14. Sabah 04:00-06:00 arası nöbet tuttuğunuzu ve uyanık durmak zorunda olduğunuzu düşünün. Ertesi güne ait bir randevunuz da yok. Böyle bir durumda aşağıdakilerden hangisini yaparsınız?
Nöbet bitene kadar yatmam ( )-> 1
Nöbetten önce hafif bir şekerleme yapar ve nöbetten sonra uyurum ( )-> 2
Nöbetten önce uyur nöbetten sonra da biraz kestiririm ( )-> 3
Nöbetten önce iyice uyur ve uykumu almış olurum ( )-> 4

15. İki saat süreyle bedensel olarak sıkı bir şekilde çalışmak zorunda olduğunuzu düşünün. Günlük çalışma planınızı ayarlamakta da tamamıyla serbest olsanız aşağıdaki zaman dilimlerinden hangisi sizin için en iyi çalışma zamanıdır?
Sabah 08:00-Sabah 10:00 ( )-> 4
Sabah 11:00-Öğleden sonra 13:00 ( )-> 3
Öğleden sonra 15:00-Öğleden sonra 17:00 ( )-> 2
Akşam 19:00-Gece 21:00 ( )-> 1

16. Sıkı bir fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın gece 22:00-23:00 arası olduğunu söyledi. En iyi performansı elde etmeyi hedef alarak bunun ne düzeyde gerçekleşebileceğini düşünürsünüz?
İyi bir şekilde gerçekleşeceğini düşünürüm ( )-> 1
Orta derecede başarılı olurum ( )-> 2
Güç olacaktır ( )-> 3
Çok güç olacaktır ( )-> 4

17. Çalışma saatlerinizi kendinizin belirlediğinizi düşünün. Günde 5 saat (yemek arası dâhil) çalıştığınızı, işinizin ilginç bir iş olduğunu, severek çalıştığınızı ve elde ettiğiniz başarıya göre de ücret aldığınızı farz edin. Böyle bir durumda 5 saatlik çalışma sürenizi başlatmak için hangi saatleri seçerdiniz?
Sabah 04:00-Sabah 08:00 ( )-> 5
Sabah 08:00-Sabah 09:00 ( )-> 4
Sabah 09:00-Öğleden sonra 14:00 ( )-> 3
Öğleden sonra 14:00-Öğleden sonra 17:00 ( )-> 2
Öğleden sonra 17:00-Sabah 04:00 ( )-> 1

18. Gün içinde kendinizi en iyi hissettiğiniz zaman dilimi hangisidir?
Sabah 05:00-Sabah 08:00 ( )-> 5
Sabah 08:00-Sabah 10:00 ( )-> 4

Sabah 10:00-Öğleden sonra 17:00 ( )-> 3
Öğleden sonra 17:00-Gece 22:00 ( )-> 2
Gece 22:00-Sabah 05:00 ( )-> 1

19. İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından "sabah tipi" ve "akşam tipi" şeklinde sınıflandırılabilirler. Aşağıdakilerden hangisi bu bakımdan sizi en iyi şekilde tanımlar?

Kesinlikle sabah tipi ( )-> 6
Akşam tipinden daha ziyade sabah tipi ( )-> 4
Sabah tipinden daha ziyade akşam tipi ( )-> 2
Kesinlikle akşam tipi ( )-> 0

Ek-8: Pıttsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKI)

Açıklamalar

Aşağıdaki sorular, yalnızca geçen ayki mutad uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları ce- vaplandırınız.

1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?.....
2. Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı?.....
3. Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? .....
4. Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden fark- lı olabilir) .....

Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?

5a. 30 dakika içinde uykuya dalamadınız.

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

5b. Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız.

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

5c. Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız.

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

5d. Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz.

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

5e. Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız.

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

5f. Aşırı derecede üşüdünüz.

1. Geçen ay boyunca hiç
3. Haftada bir veya iki kez

2. Haftada birden az
4. Haftada üç veya daha fazla

5g. Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz.

1. Geçen ay boyunca hiç
3. Haftada bir veya iki kez
2. Haftada birden az
4. Haftada üç veya daha fazla

5h. Kötü rüyalar gördünüz.

1. Geçen ay boyunca hiç
3. Haftada bir veya iki kez
2. Haftada birden az
4. Haftada üç veya daha fazla

5i. Ağrı duydunuz.

1. Geçen ay boyunca hiç
3. Haftada bir veya iki kez
2 Haftada birden az
4. Haftada üç veya daha fazla

Diğer neden(ler). Lütfen belirtiniz: _____

_____

_____

5j. Geçen ay bu neden(ler)den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?

1. Geçen ay boyunca hiç
3. Haftada bir veya iki kez
2. Haftada birden az
4. Haftada üç veya daha fazla

6. Geçen ay, uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?

1. Çok iyi 2. Oldukça iyi 3. Oldukça kötü 4. Çok kötü

7. Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçete- siz) aldınız?

1. Geçen ay boyunca hiç
3. Haftada bir veya iki kez
2. Haftada birden az
4. Haftada üç veya daha fazla

8. Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklık- la uyanık kalmak için zorlandınız?

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

9. Geçen ay, bu durum işlerinizi yeterli kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

1. Hiç problem oluşturmadı
3. Bir dereceye kadar problem oluşturdu
2. Yalnızca çok az problem oluşturdu
4. Çok büyük bir problem oluşturdu

10. Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

1. Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok
2. Diğer odada bur yatak partneri veya aynı yatakta oda arkadaşı var
3. Partner aynı odada fakat aynı yataktadeğil
4. Partner

Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun

11. Gürültülü horlama.

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

12. Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar.

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

13. Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama.

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

14 Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık.

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

15. Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız, lütfen belirtiniz.

1. Geçen ay boyunca hiç
2. Haftada birden az
3. Haftada bir veya iki kez
4. Haftada üç veya daha fazla

EK-9: Duygudurum Profili Ölçeği (DDP)

Aşağıda insanların sahip oldukları duygu ya da hisleri tanımlayan bir kelime listesi yer almaktadır. Bunların her birini lütfen dikkatle okuyun. Daha sonra, bu günde dâhil olmak üzere geçtiğimiz hafta içinde sizin bu duyguları ne derecede hissediyor olduğunuzu tanımlayan en uygun cevabı işaretleyin.

Her bir numara şu anlama gelmektedir:
0=Asla
1=Çok az
2=Orta derecede
3=Oldukça fazla
4=Aşırı

1.Arkadaşça	0	1	2	3	4	31.Usanmış	0	1	2	3	4
2.Gergin	0	1	2	3	4	32.Cesaretsiz	0	1	2	3	4
3.Öfkeli	0	1	2	3	4	33.Gücenmiş	0	1	2	3	4
4.Yıpranmış	0	1	2	3	4	34.Sinirli	0	1	2	3	4
5.Mutsuz	0	1	2	3	4	35.Yalnız	0	1	2	3	4
6.İyimser	0	1	2	3	4	36.Zavallı	0	1	2	3	4
7.Hayat dolu	0	1	2	3	4	37.Sersem	0	1	2	3	4
8.Şaşkın	0	1	2	3	4	38.Neşe saçan	0	1	2	3	4
9.Yaptıklarına üzgün	0	1	2	3	4	39.Acı duyan	0	1	2	3	4
10.Keyifsiz	0	1	2	3	4	40.Tükenmiş	0	1	2	3	4
11.Olanlara kaygısız	0	1	2	3	4	41.Sıkıntılı	0	1	2	3	4
12.Hırçın	0	1	2	3	4	42.Kavgacı	0	1	2	3	4
13.Nazik	0	1	2	3	4	43.Yumuşak huylu	0	1	2	3	4
14.Mahzun	0	1	2	3	4	44.Kasvetli	0	1	2	3	4
15.Aktif	0	1	2	3	4	45.Çaresiz	0	1	2	3	4
16.Sabırsız	0	1	2	3	4	46.Tembel	0	1	2	3	4
17.Suratı asık	0	1	2	3	4	47.İsyankar	0	1	2	3	4
18.Hüzünlü	0	1	2	3	4	48.Yardımsız	0	1	2	3	4
19.Çalışkan	0	1	2	3	4	49.Bezgin	0	1	2	3	4
20.Panik yapan	0	1	2	3	4	50.Şaşırmış	0	1	2	3	4
21.Umutsuz	0	1	2	3	4	51.Tetikte	0	1	2	3	4
22.Rahat	0	1	2	3	4	52.Aldatılmış	0	1	2	3	4
23.Bir şeye değmeyen	0	1	2	3	4	53.Kızgın	0	1	2	3	4
24.Kinci	0	1	2	3	4	54.Becerikli	0	1	2	3	4
25.Sempatik	0	1	2	3	4	55.Tevekkül eden	0	1	2	3	4
26.Huzursuz	0	1	2	3	4	56.Enerji dolu	0	1	2	3	4
27.Hareketsiz duramayan	0	1	2	3	4	57.Aksi huylu	0	1	2	3	4
28.Konsantre olamama	0	1	2	3	4	58.Değersiz	0	1	2	3	4
29.Yorgun	0	1	2	3	4	59.Unutkan	0	1	2	3	4
30.Yardımsever	0	1	2	3	4	60.Dikkatsiz	0	1	2	3	4

61.Çok korkmuş 0 1 2 3 4

62.Suçlu 0 1 2 3 4

63.Dinç 0 1 2 3 4

64.Herşeyle ilgili şüpheci 0 1 2 3 4

65.Ne yapacağını bilemeyen 0 1 2 3 4

10. ÖZGEÇMİŞ

20.09.1985 yılında Konya' da doğdu. İlkokul ve lise öğrenimini Konya'da tamamladı. 2010 yılında Süleyman Demirel Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Mezuniyetinden sonra 3,5 ay Seydişehir Devlet Hastanesi'nde çalıştı. 2011 yılında Selçuk Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevine başladı. Halen bilişsel davranışçı terapi alanında eğitimine devam etmektedir