

Kronobiyoloji ve Duygudurum Bozuklukları

Chronobiology and Mood Disorders

Yavuz Selvi¹, Lütfullah Beşiroğlu², Adem Aydın¹

¹ Yrd. Doç. Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri ABD, Van

² Doç. Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri ABD, Van

ÖZET

Canlı organizmalarda biyolojik, fizyolojik, hormonal, davranışsal ve psikolojik yönü olan pek çok olay belirli bir ritme uygun şekilde oluşur. İnsanlarda uyku-uyanıklık döngüsü, vücut sıcaklığı, hormon düzeyleri, duygulanım ve bazı bilişsel işlevler sirkadyen ritim adı verilen günlük bir ritme sahiptirler. Sirkadyen ritimde meydana gelen ilerleme, gecikme veya bozulmaların psikiyatrik hastalıklarla ve özellikle de bipolar depresyon, major depresyon ve mevsimsel affektif bozukluklar gibi duygudurum bozuklukları ile güçlü bir bağlantısı vardır. Bazı duygudurum düzenleyicileri ile uyku yoksunluğu ve ışık tedavisi gibi uygulamalar etkilerini sirkadyen sistemde değişiklik yaparak göstermektedirler. Bu derlemede duygudurum bozuklukları ve sirkadyen ritim ilişkisi gözden geçirilerek sirkadyen ritim değişikliği yoluyla yapılan tedavi seçenekleri tanımlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: kronobiyoloji, biyolojik ritim, duygudurum bozukluğu, uyku

ABSTRACT

Living organisms show cyclic rhythmicity in a variety of physiological, hormonal, behavioral, and psychological processes. Sleep-wake cycles, body temperature, hormone levels, mood and cognition display a circadian rhythm in humans. Delays, advances or desynchronizations of circadian rhythm are known to be strongly associated with mental illness especially mood disorders such as bipolar disorder, major depression and seasonal affective disorder. Furthermore, some of the mood stabilizers, sleep deprivation and light treatment are employed to treat mood disorders by shifting circadian rhythm. This paper reviews the relationship between mood disorders and circadian rhythm, and describes treatment options by altering circadian rhythm.

Keywords: chronobiology, biological rhythm, mood disorders, sleep

Yaşayan organizmaların tüm biyolojik aktiviteleri belirli bir ritme uygun şekilde meydana gelir. Hayvanlardaki yeme, uyuma, çiftleşme ve göç periyotları ile bitkilerdeki fotosentez reaksiyonları ve yaprak hareketleri tüm bu biyolojik ritimlere örnek olarak verilebilir. Kronobioloji ise bu ritimleri moleküler ve biyokimyasal alandan klinik görünümlerine kadar pek çok yönden inceleyen bilim dalıdır.[1]

İnsanlarda sağlıklı ve hastalıklı dönemlere ait biyolojik ritimlerin gösterilmesi, hastaların tanılarının belirlenmesi ve tedavileri anlamında tıbbi gelişmelere katkıda bulunmuştur.[2] Kronobioloji alanındaki ilk önemli gelişmeler 1900'lü yılların ortalarında olmuştur. Jürgen Aschoff (1913–1998), ritim belirleyiciler üzerinde çalışmış ve "zeitgeber" terimini literatüre kazandırmıştır. Franz Halberg (1919) kronobioloji laboratuvarı kurmuş ve günlük ritim anlamına gelen "circadian" terimini kullanmıştır. Gunther Hildebrandt (1924–1999) ise kronobioloji'nin tıbbi durumlarla ilişkisine dair çalışmalara pek çok katkı yapmıştır. Melankoli'deki uyku bozuklukları ile belirtilerin uyku-uyanıklık döngüsü ile ilişkilerine dikkat çeken Geiger (1606–1671) ve 1764 yılında kış aylarında ortaya çıkan depresyon belirtilerini tanımlayarak mevsimsel özellikli depresyona vurgu yapan Medicus'un (1736–1808) çalışmaları psikiyatrik bozukluklardaki biyolojik ritme işaret eden ilk çalışmalar olarak göze çarpmaktadır.[2]

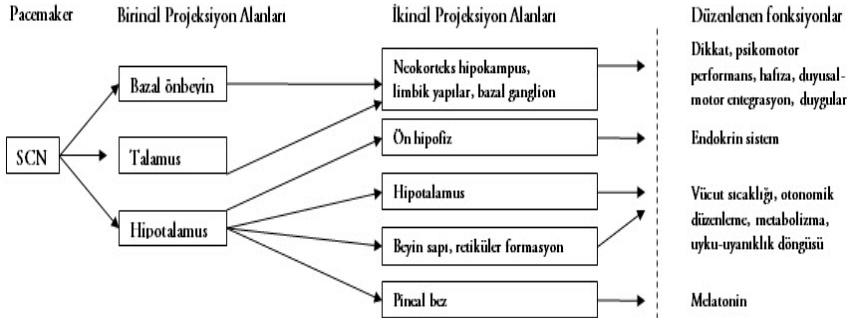
Kronobioloji alanındaki gelişmeler suprakiazmatik nükleus'un (SCN) duygudurumu etkileyen nörotransmitterler üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalar ve duygudurum bozukluklarından sorumlu sirkadyen genlerin tespitine yönelik çalışmalar ile hem moleküler düzeyde hem de klinik yansımaları ile psikiyatri alanında yeni bilgiler sunmaktadır. Bu makale öncelikle duygudurum bozukluklarının oluşumunda etkili biyolojik ritim mekanizmalarının anlaşılması için gerekli temel bilgilerin gözden geçirilmesini ve hızla gelişen bu alandaki temel kavramların okuyucuya sunulmasını amaçlamaktadır.

Biyolojik Ritimler

Herhangi bir ritmi tanımlayabilmek için periyot, sıklık, evre gibi kavramların bilinmesi gerekir. Periyot, ritmin tek bir döngüsü için geçen zaman dilimini; sıklık (frekans), belirli bir zaman diliminde tekrarlayan döngü sayısını; evre (faz) ise ritme ait başlangıç ve sonlanma gibi özellikleri ifade eder. Fizyolojik olaylar bu farklı sıklık ve periyotlarda meydana gelebilirler. Saliseler içerisinde değişiklik gösteren membran iyon kanal değişiklikleri ve enzimatik reaksiyon-

larla protein sentezlerinden dakikalar veya saatler, günlük veya aylık, mevsimlik, yıllık veya daha uzun ritimlerle değişen olaylara kadar pek çok ritim mevcuttur. Bununla birlikte döngü sürelerine göre temelde 4 ana biyolojik ritimden söz edilebilir.

1. Sirkadyen ritim; yaklaşık olarak 24 saatlik ritmi ifade eder. Pineal bez'den melatonin salgılanması, vücut sıcaklığının ayarlanması ve plazma kortizol seviyelerindeki değişimler 24 saatlik döngülerde tekrarlayan olaylara örneklerdir.
2. Diurnal ritim; bazen sirkadyen ritim gibi günlük tekrarlayan olayları ifade etmek için kullanılırken, bazen gün boyunca (gündüz-gece, sabah-akşam) farklılaşan olayları tanımlamak için kullanılır.
3. Ultradiyen ritim; 24 saatten daha kısa döngüleri ifade eder. 90 dakikalık döngülerde yer alan REM uykusu veya 3 saatlik döngüde yer alan büyüme hormonu salınımı gibi.
4. İnfradiyen ritim ise menstrüel dönem gibi 24 saatten daha uzun döngüleri ifade eder.[3-8]



Şekil.1. Suprakiazmatik Nükleus (SCN) ile İlişkili Alanlar ve İşlevleri [17]

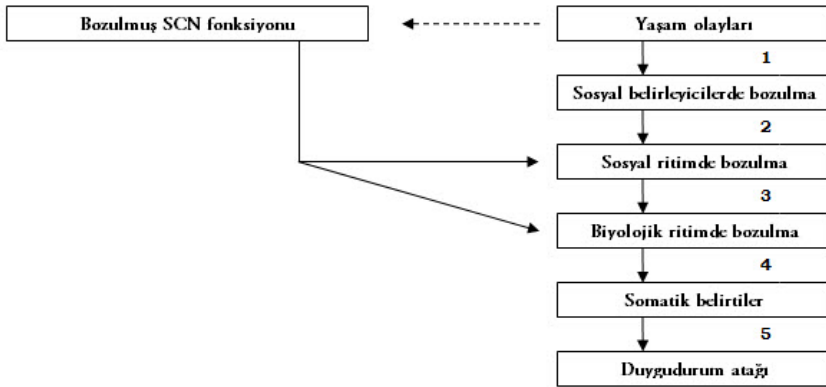
(Irish Journal of Psychological Medicine'in izniyle uyarlanmıştır.)

Sirkadyen Ritmin Düzenlenmesi

Sirkadyen ritim endojen biyolojik saatler (pacemaker, oscillator) tarafından oluşturulan yaklaşık 24 saatlik davranışsal ve fizyolojik değişiklikleri içerir ve çevresel uyaranlar (zeitgeber) tarafından da senkronize edilir.[9] İnsanda sirkadyen sistemi retina, retinohipotalamik yol, pineal bez ve suprakiazmatik nükleus oluştursa da temelde sirkadyen ritimden sorumlu olan merkez sirkadyen ya da biyolojik saat olarak da bilinen ve anterior hipotalamusta yer

alan suprakiazmatik nükleus'tur (Şekil.1). Suprakiazmatik nükleus 24 saatlik ritim ve gündüz-gece ritmini (diurnal) ayarlamak için pek çok ritim verici tarafından uyarılır. Bununla birlikte başlıca ritim verici ışıktır. Işık, retinada bulunan ganliyonlardan retinohipotalamik yolla suprakiazmatik nükleusa ulaşır ve kortizol, vücut sıcaklığı ve tiroid hormonları gibi sirkadyen ritim değişkenlerinin düzenlenmesini sağlar. Suprakiazmatik nükleusta çıkan en önemli nöral yolak paraventriküler nükleus aracılığıyla pineal beze giderr.[10-12] Melatonin bir pineal hormondur ve uykunun başlatılmasında suprakiazmatik nükleus ile ilişkili mekanizmalarda görev alır. Melatonin salgılanması bireyin alışkanlık haline gelen yatış saatlerinden yaklaşık 2 saat önce akşam uykululuğu ile eş zamanlı olarak artmaya başlar.[13] Uyanıklıktan uykuya geçiş ile melatoninin gece yükseliş anı birliktelik gösterir. Melatonin suprakiazmatik nükleustaki gamma-aminobütirik asit (GABA'erjik) mekanizmaları aktive ederek suprakiazmatik nükleusun uyarılmasını engelleyerek uykunun başlamasına yardımcı olur.[14,15]

Sirkadyen ritim bazen farklı şekillerde de senkronize edilir ve yemek, egzersiz, yatış-kalkış zamanları ve sosyal ilişkilerin planlandığı saatler gibi ışık dışındaki belirleyiciler tarafından düzenlenir. Bu ritim düzenleyicilere genel olarak sosyal ritim vericiler (social zeitgeber) ismi verilir.[16]



Şekil.2. Sosyal Ritim Hipotezinin Tanımlanması[16]

(Prof. Laurant B. Alloy'un izniyle uyarlanmıştır) SCN: Suprakiazmatik Nükleus

Duygudurum Bozukluklarında Ritim Hipotezleri

Duygudurum bozukluklarında hem depresif hem manik dönemlerin döngüsel oluşumu yüzyıldan daha fazla zamandır biliniyor olsa da biyolojik mekaniz-

malara ait kanıtlar son 50 yıldır yapılan çalışmalarla artış göstermiştir.[5] Duygudurum bozukluklarında mevsimsel veya 48 saatlik hızlı döngüler gibi periyodik döngülerin bulunması, duygudurumda diurnal ritmin gözlenmesi, depresyonda hastaların sabahları erken saatlerde uyanması, sirkadyen ritim fonksiyonları ile depresyon ilişkisini gösteren uyku bozukluklarının olması bu alandaki temel kanıtlar olarak öne çıkmaktadır.[17,18]

Uyku, Depresyon ve Biyolojik Ritim İlişkisi

Suprakiazmatik nükleus uyku ile ilişkili değişkenlerin düzenlenmesindeki başlıca sorumlu merkezdir. Bu bölgenin uyarılmasıyla pineal bezden salınan melatonin uykunun başlatılmasını sağlar. Uyku bozuklukları depresyon hastalarında yaygın olarak görülür ve bazen depresif belirtiler görülmeden önce uyku bozuklukları başlayabilir.[19,20] Diurnal değişimle ilgili olarak sabahları erken uyanma, REM (rapid eye movements-hızlı göz hareketleri) latensinin kısılması ve yoğunluğunun gecenin ilk üçte birlik dönemine kayması, vücut sıcaklığının ritminde, kortizol salgılanmasında, monoaminlerle beraber metabolitlerinin de salınım ritminde faz ilerlemesinin görülmesi (gecenin erken saatlerine doğru kayma; phase advance), depresyon hastalarında sirkadyen ritmin bozulduğunu veya sirkadyen ritimde bozulmanın depresyon oluşumuna katkıda bulunduğunu göstermektedir.[11,21-24]

Uyku-Uyanıklık Döngüsünün Düzenlenmesi

Uykunun oluşumu ve düzenlenmesine katkıda bulunan sirkadyen süreçler Borbely'nin iki süreçli modeli (two-process model) aracılığıyla açıklanabilir.[25] Uyanıklık döneminde artan ve uyku sırasında hızlı bir şekilde azalan homeostatik süreç (process S - S Süreci) ile uyku ve uyanıklıktan bağımsız olarak çalışan bir süreci ifade eden sirkadyen süreç (process C - C Süreci), uykunun zamanlaması ve yapısının belirlenmesi için karşılıklı etkileşim içerisinde çalışır.[26,27] Uyku elektroensefalografisinde (EEG) non-REM sırasındaki yavaş dalga aktivitesi homeostatik süreç için belirleyici bir rol üstlenir. Bununla birlikte uyku yoğunluğunu da gösteren yavaş dalga aktivitesinin düzeyini bir önceki uyku ve uyanıklık süreleri belirler. Homeostatik süreç belirli bir eşğin üzerine çıktığında uyku tetiklenir ve yine başka bir eşğin altına düştüğü zaman uyanıklık başlar (Homeostatik süreç alışılmış uyku saatlerinin aşıldığı ve uyanıklığın devam ettirildiği dönemdeki uyku basıncı şeklinde hissedilebilir). Sirkadyen süreç ise bütün bu eşik seviyelerini belirleyen vücut sıcaklığı ile kortizol ve melatonin gibi hormonların günlük salınımını belirleyen süreci ifade eder.[28-30]

Bu süreçlerin uyumsuz çalışması depresyonu oluşturan ritim bozukluklarının açıklanması için kullanılabilir. Depresyonda görülen sabahları erken uyanma, uyku basıncındaki azalma (uyanıklık esnasında S sürecinin artırılması şeklindeki yapılandırmanın olmaması) veya C sürecindeki zamanlamanın daha erken saatlere kayması ve suprakiazmatik nükleusun daha kısa ve anormal endojen periyotlar üretmesi ile açıklanır.[31] Depresyon tedavisindeki uyku müdahaleleri de bu süreçlere yöneliktir. Bir gecelik uyku yoksunluğu uygulaması ile uyanıklık süresi artırılmış olur; böylece S sürecinde kısa süreli artışa sebep olarak normal düzeylere gelmesine ve antidepresan etki oluşturmaya sebep olur. Uyku-uyanıklık döngüsündeki bozulmalara faz ilerlemesi yoluyla yapılan müdahaleler sonucu oluşan antidepresan etki ise C süreci açısından doğru ve uyumlu bir faz etkileşimine doğru kademeli bir geçiş sonucunda meydana gelir.[32]

Faz İlerlemesi (Phase Advance) Hipotezi

Hem unipolar hem de bipolar depresyon ataklarının oluşumunda pek çok endojen sirkadyen düzensizlikleri olmakla birlikte öne sürülen sirkadyen hipotezlerden biri de, yukarıda kısaca örneklerinden bahsedilmiş olan faz ilerlemesi (phase advance) hipotezidir.[33] Depresyon tanılı hastalarda uyku başladıktan sonra ilk REM fazının başlangıcına kadar geçen sürenin (REM latensi) kısalması, sabahları erken uyanma ile birlikte ACTH (adrenokortikotropik hormon) ve kortizol salgılamındaki yükselme zamanının sabahın erken saatlerine kaymış olması ve prolaktin ve büyüme hormonu salgılam saatlerindeki kaymalar bu hipotezi desteklemektedir.[12,17]

Bu hipoteze göre kortizol, melatonin, vücut sıcaklığı ve REM oluşumu gibi belirli bir ritmi olan fizyolojik olaylar, uyku-uyanıklık döngüsünü yöneten ritim belirleyicilerde meydana gelen bozulmalarla bağlantılı olarak ilerlemiş bir faza sahip olurlar.[34-36] Böylece depresyondaki hasta biyolojik olarak uygun olmayan dönemlerde uyumaya çalışır. Hastanın uykusu özellikle kortizol ve vücut sıcaklığının yükseldiği zamanlara bağlı olarak ya çok geç bir zaman dilimine ya da daha erken saatlere kaymış olur.[17,37]

İç Çakışma (Internal Coincidence) Modeli

Wehr'in geliştirmiş olduğu "depresyonda faz ilerlemesi" hipotezinin daha geniş bir uzantısı olan "internal coincidence" modeli, uykunun sirkadyen ritimindeki bozulmanın depresif duygudurumu hangi yolla oluşturduğunu açıklamaya yönelik bir başka modeldir.[38] Bu modele göre, endojen sirkadyen sistem normal uyku-uyanıklık döngüsü zamanlamasına göre ilerle-

miş faza sahiptir. Sirkadyen saat ile uyku-uyanıklık döngüsü arasındaki bu faz açısı farklılığı kritik bir zaman diliminde ve özellikle gecenin ilerleyen saatlerinde uykunun başlamasına sebep olur. Bir başka deyişle depresif hastalar, vardiyalı sistemde çalışanlar veya meridyenler arası seyahat yapanlar gibi yanlış biyolojik zamanlama ile uyurlar ve bu dönemde uyku, yatkın kişilerde depresojenik etki gösterir.[31] Bu model sirkadyen ve uyku fazları arasındaki uyumsuzluğun faz ilerletilmesi yöntemiyle giderilmesinin depresif hastalarda duygudurumda iyileşmeye sebep olduğunun gösterilmesiyle desteklenmiştir.[39]

Sosyal Ritim Hipotezi

Sosyal ritimlerin (yemek, iş, okul zamanı gibi) sirkadyen ritmin düzenlenmesi ya da bozulmasında başlıca rolleri vardır. Duygudurum bozukluğu tanısı konulmuş hastalar sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha düzensiz bir sosyal ritme sahiptirler. Sosyal ritim teorisine göre yaşam olayları; depresyon, mani veya hipomani dönemlerini tetikleyecek bir takım biyolojik değişiklikleri başlatmaktadır (Şekil.2).[40,41] Yaşam olayları; yemek, egzersiz, okul ve iş saatleri veya sosyal ilişkiler gibi günlük aktivitelerin ritminin değişmesine sebep olarak duygudurum bozukluklarının oluşumunu tetikleyecek başta uyku ve melatonin olmak üzere birçok biyolojik aktivitenin ritminin de bozulmasına yol açar.[16] Yine Ehlers'in kısaca ifade ettiği bu teoriye göre (Social Zeitgeber Theory) duygudurum bozukluklarında görülen uyku düzensizlikleri ve melatonin gibi biyolojik ritim düzensizliklerine, sosyal ritim düzensizliklerine yol açan yaşam olayları sebep olmaktadır.[40]

Kronotip-Depresyon İlişkisi

Sirkadyen ritim içerisinde uyku-uyanıklık döngüsü hem suprakiazmatik nükleus gibi iç, hem de iş veya okul saatleri, sosyal olaylar gibi dış faktörlerden etkilenir. İnsanlar uyku uyanıklık döngüsü, vücut sıcaklığı, kortizol ve melatonin salgılanma zamanını da içeren biyolojik ve davranışsal ritimlerdeki farklılıklar açısından “morningness (sabahlılık ya da sabahçıl) ” ve “eveningness (akşamılık ya da akşamcıl)” şeklinde farklı kronotiplere sahiptirler.

Sabahlılık tipleri daha erken yatar ve erken kalkarlar, sabah saatlerinde daha iyi performans gösterirler. Akşamılık tipleri ise geç saatlerde uyurlar ve aktiviteler açısından akşam saatlerini tercih ederler.[42] Her iki tip arasında yaklaşık 2 saatlik bir faz farkı mevcuttur. Bu faz farkı vücut sıcaklığı, kortizol ve melatonin gibi hormonların salınım dönemlerinde de yaklaşık 2 saattir.[43,44]

Depresyon ile kronotipler arasında da sirkadyen ritim farklılıkları sebebiyle belirlenmiş bir ilişki vardır. Akşamıllık tipi olmak sağlıklı bireylerde depresyon gelişimi için bir risk olarak değerlendirilirken, akşamıllık tipi depresif hastaların sabahlılık tipi olanlara göre daha yüksek depresyon skorları ve yüksek intihar düşüncesi ile daha düşük uyku kalitesine sahip olduğu tespit edilmiştir.[45] Sabahlılık tipi olmak depresyona karşı koruyucu bir faktör olarak karşımıza çıkarken, depresif dönem akşamıllık tipinden daha hafif düzeyde geçmektedir. Akşamıllık ile depresyon ilişkisinde nörotisizm, dürtüsellik, stresli yaşam biçimi, uyku bozuklukları (düzensiz uyku-uyanıklık döngüsü, azalmış uyku etkinliği ve azalmış yavaş dalga uykusu) gibi özelliklerin rolü olsa da altta yatan kronobiolojik sebep bu bireylerde depresyonla ilişkili sirkadyen ritim düzensizliklerinin olmasıdır.[46] Biyolojik ritme daha uygun bir davranışsal ritme sahip olan sabahlılık tiplerinin aksine, akşamıllık tipleri gecikmiş bir faza, uyumsuz iç ve dış ritim belirleyicilerine ve böylece bozulmuş bir sirkadyen ritim-homeostatik süreç ilişkisine sahiptirler.[47,48]

Mevsimsel Değişiklikler

Psikiyatrik bozukluklarda biyolojik ritmin önemine dikkat çeken önemli gelişmelerden bir tanesi 1984'te Rosenthal ve arkadaşlarının sonbahar-kış aylarında başlayan ve ilkbahar-yaz aylarında iyileşen depresyon ataklarıyla karakterize mevsimsel özellikli depresyonu tanımlamalarıdır.[49] Her ne kadar bütünüyle tanımlanması yakın tarihte olsa da 1764'te Medicus'un tanımlaması ve 1845'te Esquirol'un kış aylarında ortaya çıkan depresyonun tedavisine yönelik önerileri bu alandaki ilk tespitler olarak dikkat çekmektedir.[2] Bu bilgiler bize 24 saatlik günlük ritmin yanı sıra yıllık bir ritmin de olduğu (circannual), gün uzunluğu (photoperiod) ve mevsimsel değişikliklere uyum sağlanamadığı takdirde duygudurum ataklarının tetiklenebileceğine dair kanıtlar sunmaktadır.[26,50-51] Aynı şekilde bipolar bozukluk tanısı almış hastalarda her yıl aynı zaman diliminde tekrarlanan hipomanik ve manik atakları, mevsimsel özelliklere uyum sağlanamaması sonucu oluşan uyku-uyanıklık döngüsü bozukluklarının tetiklediği açıkça gösterilmiştir.[52]

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanımlanması ve Sınıflandırılması (DSM) sisteminde bipolar veya tekrarlayıcı depresyon'un mevsimsel özellikli alt tipi olarak değerlendirilen bu bozukluğun diğer belirtileri arasında atipik özellikli depresyonda da görülen uyku ve iştahta artış, yoğun karbonhidrat tüketimi ve kilo alımı mevcuttur.[53] Işık etkisinin 1980'lerde günlük ve mevsimsel ritimlerde değişiklik yaptığının gösterilmesi

ile bir hafta gibi kısa sürede etkisi görülen ve sabahları uygulandığı takdirde daha etkin olan ışık tedavisi ilk basamak tedavi olarak yerini almıştır.[54]

Mevsimsel özellikli depresyonda, sirkadyen düzensizliğe ve sonuçta duygudurum atağının tetiklenmesine yol açan iki etiyolojik mekanizma tanımlanmıştır. Bunlar fotoperiyodik varsayımı (photoperiodic hypothesis) ve faz kayması varsayımlarıdır (circadian phase shift hypothesis). Bu varsayımları şu şekilde tanımlayabiliriz;

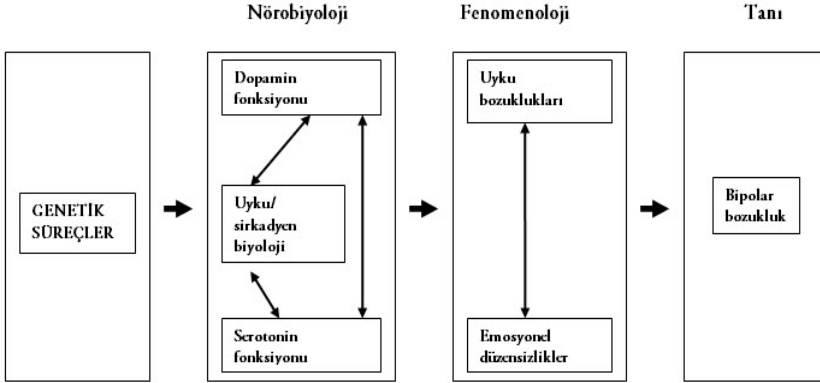
Fotoperiyodik görüşe göre yaz ve kış aylarındaki gün ışığı periyodu ile gece melatonin salınım süresindeki farklılıklar yatkın kişilerde depresyon atağı gelişmesine sebep olmaktadır.[55] Bilindiği gibi melatonin pineal bezden salgılanır, ışık etkisi ile baskılanır ve uykuya geçişi sağlar. Melatonin reseptörleri 1 (MT1) ve 2 (MT2) gibi suprakiazmatik nükleusta yüksek düzeylerde bulunan ve sirkadyen aktiviteyi sağlayan reseptörlere sahip G proteinine bağlanarak aktivite gösterir.[56] Mevsimsel özellikli depresyon tanılı hastalarda ya melatonin salınımında mevsimsel olarak belirgin farklılıklar ya da kış aylarında gündüz daha fazla melatonin salınımının olduğu tespit edilmişken kontrol grubunun melatonin düzeylerinde hastalardaki gibi belirgin bir mevsimsel dalgalanma gözlenmemiştir.[57]

Faz kayması varsayımında, kış aylarında güneş ışığına daha az süre ile maruz kalmanın sirkadyen ritimde gecikmeye ve suprakiazmatik nükleus tarafından düzenlenen moleküler ritim ile uyku uyanıklık döngüsü arasındaki senkronizasyonun sağlanamamasına yol açtığı hipotezine dayanmaktadır. Sabah uygulanan ışık tedavisinin faz ilerlemesine yol açarak etkinlik göstermesi, bununla birlikte akşam uygulanan ışık tedavisinin yeterince etkin olmaması faz kayması hipotezini desteklemektedir.[51]

Sirkadyen Ritim Düzensizlikleri ile Duygudurum Bozukluklarının Oluşumu Arasındaki İlişki

Daha önceki bölümlerde duygudurum bozukluklarına sebep olan sirkadyen ritim düzensizlikleri hakkında bilgi verilmişti. Bu bölümde ise sirkadyen düzensizliklerle tetiklenen atakların oluşumundaki nörobiyolojik süreçler ayrıntılandırılacaktır. Henüz depresyonda sirkadyen sistemin patogenetik rolünü kesin olarak tespit etmek birkaç sebep nedeniyle güç olmaktadır. Öncelikle çoğu zaman depresyon tanılı hastanın sirkadyen ritim ile ilişkili öyküsü yetersizdir. Hastalara uygulanan antidepresan tedavinin kendisi de ritmik değişikliklere sebep olabilmektedir. Bunun dışında depresyon sırasında sosyal ritim düzenleyicilerin yoksunluğu ritim bozukluklarına yol açmaktadır.[58]

Bununla birlikte, pek çok çalışmacı uyku ve sirkadyen sistemdeki bozulmalarla duygudurum bozuklukları arasındaki önemli bağlantılar olarak serotonin ve dopamin sistemlerine dikkat çekmişlerdir (Şekil.3). Işığa maruziyet sonrasında artan serotonin fonksiyonu ve en yüksek konsantrasyonda serotoninin suprakiazmatik nükleusta ve suprakiazmatik nükleus ile bağlantılı bulunan raphe nükleusunda bulunması, uyku yoksunluğu sonrasında sertonerjik nöronal ateşlenmesinin artışı, serotonin taşıyıcı geni için homozigot olan bipolar hastaların heterozigot olanlara göre uyku yoksunluğuna daha iyi yanıt vermesi sertonerjik sistemi işaret etmektedir.[1,19,59] Benzer şekilde uyku yoksunluğunun limbik dopaminerjik yolları aktive ederek etki etmesi ve dopamin geri alım inhibisyonunun uyku yoksunluğunun antidepresan etkisini engellemesi dopaminerjik sistemin etkinliğine örnektirler.[60]



Şekil.3. Nörobiyolojik Anormalliklerden Bipolar Bozukluğa Giden Ortak Yol
(Prof. Greg Murray'ın izniyle uyarlanmıştır)

Duygudurum Bozukluklarının Sirkadyen Ritmin Etkilenmesi Yoluyla Tedavisi

Sirkadyen Ritmi Etkileyen Farmakolojik Tedaviler

Depresyon tanılı hastalarda sirkadyen ritimde bir bozulma sürecinden söz ediliyorsa, normal endojen ritme dönüş sonrası da depresif duygudurumun düzeleceği iddia edilebilir. Bu durum farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavileri içeren kronoterapötik yaklaşımlar olarak değerlendirilir.

Psikotrop ilaçlar suprakiazmatik nükleusun düzenlenmesi, sirkadyen periyot uzunluğunun değiştirilmesi, uyku-uyanıklık döngüsü ile biyolojik ritim

(vücut ısısı, hormonlar) arasındaki döngünün düzenlenmesi gibi mekanizmalarla etkilerini gösterebilirler.[61] Sirkadyen ritim ile psikofarmakolojik tedavi arasındaki ilişkilere ait bilgiler duygudurum düzenleyiciler olan valproat ve lityumun sirkadyen ritmi değiştirdiğinin gösterilmesiyle artmaya başlamıştır.[62] Lityumun bu etkisi suprakiazmatik nükleus nöronal aktivitesini etkileyen GSK3 β (Glikojen sentaz kinaz-3 beta) enziminin inhibisyonu aracılığıyla olmaktadır. Sirkadyen saat üzerindeki bu etkinin lityumun tedavi edici etkisinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir.[63,64] Pek çok bipolar hastada gelişen anormal sirkadyen ritim üzerinde dengeleyici etki gösterirken, uyku yoksunluğu uygulaması ile oluşturulan duygudurum değişikliklerinin de devamını sağlamaktadır.[39,51,62]

Benzer şekilde imipramin de lityum gibi uyku-uyanıklık döngüsü ile biyolojik değişkenler arasındaki dengenin sağlanmasında etkili olurken, fluoksetin suprakiazmatik nükleus nöronlarının aktivasyonunda faz ilerlemesi sağlayarak depresyonda bozulmuş sirkadyen sistemin değiştirilmesini sağlar.[65] Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) genel olarak sirkadyen sistem üzerinden etkilerini suprakiazmatik nükleusu düzenleyerek gösterirler.[66] SSRI'ların antidepresan etki göstermeleri için geçen iki haftalık süre bozulmuş sirkadyen saatin ve ritmin yeniden düzenlenmesi için geçen süre ile de uyumlu gözükmektedir.[17] Ayrıca SSRI gibi pek çok antidepresan ilaç REM latensini uzatır ve toplam REM süresini baskılar. Depresyonda faz ilerlemesi hipotezi dikkate alındığında antidepresanların sirkadyen ritimde değişikliklere sebep olacak etkisinin suprakiazmatik nükleus üzerine doğrudan farmakolojik etki aracılığı ile olduğu söylenebilir.[65]

Teorik olarak melatonerjik reseptörler üzerinden etki gösteren ilaçlar sirkadyen ritme de etki edeceklerdir. Bir melatonin agonisti olan agomelatinin major depresyonda SSRI'lar ve venlafaksin'e eşdeğer etki gösterdiği ve uyku bozukluklarının eşlik ettiği depresyon tedavisinde daha üstün olduğu bildirilmiştir.[67] İki saat kadar kısa yarı ömrü ile yatmadan hemen önce alınır ve temel tedavi edici etkisi vücut sıcaklığı, kortizol ve diğer hormonların da sirkadyen ritmini yeniden eş zamanlı hale getirmesi sebebiyledir.[68]

Sirkadyen Ritmi Etkileyen İlaç Dışı Tedaviler

Farmakolojik olmayan tedavilerden özellikle uyku yoksunluğu ve ışık tedavisinin antidepresan etkinliği gösterilmiştir. Literatürde, her iki tedavi yönteminin sirkadyen ritim üzerine etkiyerek depresyon tedavisinde yarar gösterdiğine dair bazı bilgi ve veriler biriktirilmiştir.

Uyku Yoksunluğu

Uyku yoksunluğu hızlı, etkili ve kısa süreli bir tedavi seçeneğidir. Bir gecenin tamamında bireyin uykusuz bırakılması şeklinde uygulanan total uyku yoksunluğu ve gecenin ikinci yarısında uygulanan kısmi uyku yoksunluğu şeklinde farklı uygulamalar mevcuttur. Bir gecelik uyku yoksunluğu (total sleep deprivation) uygulaması sonrası depresif hastaların %50-60'ında antidepresan etki gözlenir. Ancak bu etki büyük oranda geçicidir ve ilk normal uyku sonrasında depresif belirtiler %50-80 oranında yinelenir.[69-71] Bu antidepresan etki bazı hastalarda birkaç hafta sürerken, lityum, SSRI'lar ve ışık tedavisinin eklenmesi sonrası yinelenme riski oldukça düşer.[72,73]Uyku yoksunluğuna yanıt endojen-reaktif, psikotik veya psikotik olmayan, unipolar ya da bipolar, şizoaffektif ya da mevsimle özellikleri olan tüm tanı kategorilerinden bağımsız gibi gözükmektedir.[6] Yalnızca diurnal varyasyon (depresif hastada duygudurumun günün ilerleyen saatlerinde düzelme göstermesi) ve kronotipler uyku yoksunluğuna cevap açısından belirleyici rol oynamaktadır.[74,75]

Uyku yoksunluğu sonrası geçici, hızlı bir iyileşme olması ve ardından yinelenmenin görülmesi, REM uyku yoksunluğu veya faz ilerlemesi yöntemi (phase advance) ile benzer etkilerin gözlenmesi, uykuyu düzenleyen sirkadyen mekanizmaların depresyon oluşumundaki önemine işaret etmektedir.[6,76,77]Uyku yoksunluğunun antidepresan etkisine aracılık ettiği düşünülen muhtemel serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik etkilerinin dışında sirkadyen sistem üzerindeki etkileri ile ilgili birkaç teori vardır. Bunlardan bir tanesi depresyon oluşumundaki etkisine ilişkin önceki bölümlerde değindiğimiz S süreci ile ilişkilidir. Uyku yoksunluğu uygulaması duygudurumdaki düzelmeyi, depresyonda yavaş dalga uykusu özelliklerini barındıran ve homeostatik sistemin bir parçası olan S süreci'nin ritmini yeniden ayarlayarak sağlar. Böylece depresyonda yoğunluğu azalmış bulunan yavaş dalga uykusu rebound etki ile normale dönmüş olur.[78] Tedavi sonrasında iyileşmeyi takip eden gecede S süreci depresif dönemdeki durumuna dönecek ve yinelenmeye sebep olacaktır.

Uyku yoksunluğu ve REM uyku yoksunluğu uygulamasının antidepresan özelliklerinin olması, ayrıca bazı antidepresanların da REM uykusunu baskılama özelliğinin olması depresyon oluşumunda REM uykusunun rolüne dikkat çeken bulgulardır. Bilindiği gibi depresyon hastalarında REM uykusu latensi azalmış ve REM yoğunluğu artmıştır. Uyku yoksunluğu uygulamaları bu iki değişikliği tersine çevirerek etki gösterir.[79]

Uyku yoksunluğu “internal coincidence” (iç çakışma) modeli ile ifade edilen ve depresyon oluşumunda rolü olduğu bildirilen bir başka sirkadyen ritim bozukluğunu da düzelterek antidepresan etkinlik gösterir. Hastanın uyku-uyanıklık döngüsü ile biyolojik saati arasındaki dengesizlik sonucu kritik dönemde oluştuğu ifade edilen uyku engellenir ve duygudurumda düzelmeler gözlenir. Ancak bir sonraki gün uyku yine bu kritik fazda oluşacak ve depresyonda yinelemeye sebep olacaktır.[80]

Işık Tedavisi

Işık tedavisi uzun yıllardır mevsimsel affektif bozukluk tedavisinde kullanılmaktadır. Antidepresan ilaç tedavileri kadar etkindir ve pek çok klinisyen için bu hastalıkta ilk seçenек tedavi olarak görülmektedir.[81] Daha önceki bölümlerde de belirtildiği gibi mevsimsel affektif bozukluk sonbahar ve kış aylarında ortaya çıkan, hipersomni, karbonhidrat ağırlıklı beslenmeyi içeren iştah artışı ve kilo alımı ile seyreden ve ilkbahar ve yaz aylarında iyileşme gösteren depresif dönemler şeklinde tanımlanmaktadır. Etiyolojisinde faz gecikmesi hipotezinden söz edilmekte ve bu aylarda ışığa maruz kalınan sürelerin azalmasının tetikleyici faktör olduğu bildirilmektedir.[82]

Işık tedavisi birden fazla mekanizma ile sirkadyen sistemi etkileyerek antidepresan etkinlik göstermektedir. Sonbahar ve kış aylarında gecenin uzaması ve ışığa maruz kalınan sürenin kışalmasına bağlı olarak melatonin salınım süresi normal salınım süresinden daha uzun süre salınmaktadır. Melatoninin uzun süre salınması ise organizmada enerji depolanması sürecini başlatarak daha fazla uyku ve gıda alımına yol açmakta, ışık tedavisi ile melatonin salınım süresi azaltılarak bu süreç tersine çevrilmektedir.[57]

Bir diğer hipotez mevsimsel affektif bozukluk oluşumundan sorumlu “faz gecikmesi” ile ilişkili hipotezdir. Endojen sirkadyen sistemin uyku-uyanıklık döngüsüne göre gecikmiş bir faza sahip olması ve sabah uygulanan ışık tedavisinin vücut sıcaklığı ve plazma melatonin düzeyleri gibi biyolojik olayların sirkadyen ritminde ilerleme oluşturması, ışık tedavisinin sirkadyen saatte değişiklik yaparak antidepresan etki gösterdiğine dair bulgulardır. Sabah uygulandığında daha yüksek antidepresan etkinliğe sahip olan ışık tedavisi faz ilerlemesine sebep olurken, akşam uygulanması faz gecikmesine sebep olur.[83,84]

Sirkadyen modellerin tersine foton sayısı hipotezi (photon-counting hypothesis) ışık miktarını bir ilaç gibi değerlendirerek ışığın miktarına vurgu yapar. Işığın retinadan geçerek merkezi sinir sisteminde etkin olabilmesi için bireysel eşiği geçebilecek sayıda foton gerekir. Bu teoriye göre kişinin ötmik

kalabilmesi için gerekli olan foton miktarı azalmıştır ve ışık tedavisi doza bağımlı olarak süre ve yoğunluk bakımından belirli bir oranda verilmelidir.[85]

Standart bir ışık tedavisi yaklaşık 10 bin lüks gücünde, vertikal yerleşimli ve kullanıcıya 1 metre uzaklıkta olacak şekilde yerleştirilmiş bir ışık kutusu aracılığı ile yapılır. Uygun zaman dilimi hasta sabah kalktıktan yaklaşık 30-90 dakika sonrasındır ve yaklaşık 30 dakika uygulanır.[86,87] Mevsimsel özellikli depresyon tedavisinde sık kullanılmakla birlikte, diğer depresif bozukluklar, gecikmiş ve ilerlemiş uyku fazı sendromları gibi sirkadyen uyku fazı bozukluklarında da kullanılmaktadır. Ayrıca bulimia nervosa'da tıknırcasına yeme ve kusma ile depresif belirtiler için, demansta "gün batımı sendromu", uyku-uyanıklık döngüsü bozuklukları, ajitasyon için, vardiyalı sistem çalışanlarında ve "jet lag" yaşayan bireylerde normal ritme uyum sağlanması için de yarar sağladığına dair çalışmalar mevcuttur.[87]

Sonuç

Ülkemizde kronobioloji ve psikiyatrik bozukluklar ilişkisine dair ilgi hem klinik görünüm hem de tedavi seçenekleri anlamında artmakta ve değerli çalışmalar yapılmaktadır.[88-95] Bununla birlikte özellikle duygudurum bozukluklarında biyolojik ritme işaret eden uyku bozukluklarının ve uyku-uyanıklık döngüsü farklılıklarının yaygınlığı, psikiyatrik bozuklukların oluşumuna, seyrine ve tedavi seçeneklerine etkilerini biyolojik değişkenlerle birlikte araştıran çalışmaların yaygınlaşmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Schulz P. Biological clocks and the practice of psychiatry. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9:237-255.
2. Lemmer B. Discoveries of rhythms in human biological functions: A historical review. *Chronobiol Int* 2009; 26:1019-1068.
3. Reinberg A, Ashkenazi I. Concepts in human biological rhythms. *Dialogues Clin Neurosci* 2003; 5:327-342.
4. Çaliyurt O. Duygudurum bozuklukları ve biyolojik ritim. *Duygudurum Dizisi* 2001; 5:209-214.
5. Macher JP. Chronobiology in psychiatry. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9:229.
6. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21(Suppl 1):11-15.
7. Bjorvatn B, Pallesen S. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2009;13:47-60.
8. Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian systems. *CNS Drugs* 2009; 23(Suppl 2):3-13.

9. Mistlberger RE, Rusak B. Circadian rhythms in mammals: Formal properties and environmental influences. In Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed. (Eds MH Kryger, T Roth, WC Dement):321-335. Philadelphia, WB Saunders, 2005.
10. Cermakian N, Boivin DB. A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 42:204-220.
11. Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian rhythms. *CNS Drugs* 2009; 23:3-13.
12. Monteleone P, Martiadis V, Maj M. Circadian rhythms and treatment implications in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; doi:10.1016/j.pnpbp.2010.07.028.
13. Shochat T, Luboshitzky R, Lavie P. Nocturnal melatonin onset is phase locked to the primary sleep gate. *Am J Physiol* 1997; 273:364-370.
14. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, Hardeland R, Poeggeler B et al. Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res* 2009; 165:201-214.
15. Szymusiak R, McGinty D. Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129:275-286.
16. Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: Review and evaluation. *Clin Psychol Rev* 2006; 26:679-694.
17. Emilien G, Maloteaux JM. Circadian system and sleep anomaly in depression *Ir J Psych Med* 1999; 16:18-23.
18. Wirz-Justice A. Biological rhythms and depression: treatment opportunities. *WPA Bulletin on Depression* 2008; 12:5-8.
19. Harvey AG. Sleep and circadian functioning: Critical mechanisms in the mood disorders? *Annu Rev Clin Psychol* 2011; 7:1-23.
20. Perlis ML, Smith LJ, Lyness JM, Matteson SR, Pigeon WR, Jungquist CR et al. Insomnia as a risk factor for onset of depression in the elderly. *Behav Sleep Med* 2006; 4:104-113.
21. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1254-1269.
22. Salvatore P, Ghidini S, Zita G, De Panfilis C, Lambertino S, Maggini C et al. Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2008; 10:256-265.
23. Morris DW, Rush AJ, Jain S, Fava M, Wisniewski SR, Balasubramani GK et al. Diurnal mood variation in outpatients with major depressive disorder: implications for DSM-V from an analysis of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study data. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1339-1347.
24. McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther* 2007; 114:222-2 32.
25. Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982; 1:195-204.
26. Wirz-Justice A. Chronobiology and psychiatry. *Sleep Med Rev* 2007; 11:423-427.
27. Lack LC, Wright HR. Chronobiology of sleep in humans. *Cell Mol Life Sci* 2007;64:1205-1215.

28. Czeisler CA, Buxton OM, Khalsa SBS. The human circadian timing system and sleep-wake regulation. In Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed. (Eds MH Kryger, T Roth, WC Dement):375-395. Philadelphia, WB Saunders, 2005.
29. Borbely AA, Peter A. Sleep Homeostasis and models of sleep regulation. In Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed. (Eds MH Kryger, T Roth, WC Dement):395-405. Philadelphia, WB Saunders, 2005.
30. Van Dongen HPA, Dinges DF. Circadian rhythms in sleepiness, alertness, and performance. In Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed. (Eds MH Kryger, T Roth, WC Dement):431-444. Philadelphia, WB Saunders, 2005.
31. Chellappa SL, Schroder C, Cajochen C. Chronobiology, excessive daytime sleepiness and depression: Is there a link? Sleep Med 2009; 10:505-514.
32. Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? Biol Psychiatry 1999; 46:445-453.
33. Wehr TA, Wirz-Justice A. Circadian rhythm mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action. Pharmacopsychiatry 1982; 15:31-39.
34. Jones CR, Campbell SS, Zone SE, Cooper F, DeSano A, Murphy PJ et al. Familial advanced sleep-phase syndrome: a short-period circadian rhythm variant in humans. Nat Med 1999; 5:1062-1065.
35. Srinivasan V, Smits M, Spence W, Lowe AD, Kayumov L, Pandi-Perumal SR et al. Melatonin in mood disorders. World J Biol Psychiatry 2006; 7:138-151.
36. Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and rhythmicity of plasma cortisol. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:2468-2473.
37. Hajak G, Landgrebe M. Time and depression:when the internal clock does not work. Medicographia 2010; 32:146-151.
38. Wehr TA, Wirz-Justice A. Internal coincidence model for sleep deprivation and depression. In Sleep 1980 (Ed. WP Koella):26-33. Basel, Switzerland, Karger, 1981.
39. Benedetti F, Barbini B, Campori E, Fulgosi MC, Pontiggia A, Colombo C. Sleep phase advance and lithium to sustain the antidepressant effect if total sleep deprivation in bipolar depression: New findings supporting the internal coincidence model? J Psychiatric Res 2001; 35:323-329.
40. Ehlers CL, Frank E, Kupfer DJ. Social zeitgebers and biological rhythms. Arch Gen Psychiatry 1988; 45:948-952.
41. Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson BP, Hlastala SA, Luther JF, Sherrill JT, et al. Social rhythm disruption and stressful life events in the onset of bipolar and unipolar episodes. Psychol Med 2000; 30:1005-1016.
42. Adan A, Lachica J, Caci H, Natale V. Circadian typology and temperament and character personality dimensions. Chronobiol Int 2010; 27:181-193.
43. Emens JS, Yuhas K, Rough J, Kochar N, Peters D, Lewy AJ. Phase angle of entrainment in morning and evening types under naturalistic conditions. Chronobiol Int 2009; 26:474-493.
44. Taillard J, Philip P, Bioulac B. Morningness/eveningness and the need for sleep. J Sleep Res 1999; 8:291-295.

45. Selvi Y, Aydin A, Boysan M, Atli A, Agargun MY, Besiroglu L. Associations between chronotype, sleep quality, suicidality, and depressive symptoms in patients with major depression and healthy controls. *Chronobiol Int* 2010; 27:1813-1828.
46. Selvi Y, Aydin A, Atli A, Boysan M, Selvi F, Besiroglu L. Chronotype differences in suicidal behavior and impulsivity among suicide attempters. *Chronobiol Int* 2011; 28:170-175.
47. Hasler BP, Allen JJ, Sbarra DA, Bootzin RR, Bernert RA. Morningness-eveningness and depression: Preliminary evidence for the role of the behavioral activation system and positive affect. *Psychiatr Res* 2010; 176:166-173.
48. Selvi Y, Smolensky MH, Boysan M, Aydin A, Besiroglu L, Atli A, et al Role of patient chronotype on circadian pattern of myocardial infarction: A pilot study. *Chronobiol Int* 2011; doi:10.3109/07420528.2011.559605.
49. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:72-80.
50. Boivin DB. Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25:446-458.
51. McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther* 2007; 114:222-232.
52. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry* 2008; 165:820-829.
53. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
54. Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. *Chronotherapeutics for Affective Disorders: A Clinician's Manual for Light and Wake Therapy*. Basel, Switzerland, Karger, 2009.
55. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005; 162:656-662.
56. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J* 2006; 273:2813-2838.
57. Wehr T A, Duncan WC, Sher L, Aeschbach D, Schwartz P J, Turner EH. A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:1108-1114.
58. Wirz Justice A. Biological rhythms in mood disorders. In *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress* (Eds FE Bloom, DJ Kupfer):999-1017. New York, Raven Press, 1995.
59. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Campori E, Barbini B, di Bella D et al. Influence of a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene on the effects of total sleep deprivation in bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1450-1452.

60. Ebert D, Albert R, Hammoressant G, Strasser B, May A, Merz A. Eye-blink rates and depression: is the antidepressant effect of sleep deprivation mediated by the dopamine system? *Neuropsychopharmacology* 1996; 15:332-339.
61. Racagni G, Riva MA, Popoli M. The interaction between the internal clock and antidepressant efficacy. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(Suppl 2):9-14.
62. Wirz-Justice A. Chronobiology and mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2003; 5:315-326.
63. Quiroz JA, Gould TD, Manji HK. Molecular effects of lithium. *Mol Interv* 2004; 4:259-272.
64. Yin L, Wang J, Klein PS, Lazar MA. Nuclear receptor Rev-erb α is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science* 2006; 311:1002-1005.
65. Sprouse J, Braselton J, Reynolds L. Fluoxetine modulates the circadian biological clock via phase advances of suprachiasmatic nucleus neuronal firing. *Biol Psychiatry* 2006; 60:896-899.
66. Thase ME. Bipolar depression: issues in diagnosis and treatment. *Harv Rev Psychiatry* 2005; 13: 257-271.
67. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez, E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1723-1732.
68. Boyce P, Barribal E. Circadian rhythms and depression. *Aust Fam Physician* 2010; 39:307-310.
69. Giedke H, Schwarzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 2002; 6:361-377.
70. Çaliyurt O, Edis EÇ, Altay G. Akut tam uyku yoksunluğunun enerji metabolizması üzerine etkileri. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2011; 48:17-21.
71. Hemmeter UM, Hemmeter-Spernal J, Krieg JC. Sleep deprivation in depression. *Expert Rev Neurother* 2010; 10:1101-1115.
72. Benedetti F, Barbini B, Fulgosi MC. 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* 2005; 66:1535-1540.
73. Çaliyurt O, Guducu F. Partial sleep deprivation therapy combined with sertraline induces more rapid improvements in quality of life items in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2005; 88:75-78.
74. Bouhuys AL. Towards a model of mood responses to sleep deprivation in depressed patients. *Biol Psychiatry* 1991; 29:600-612.
75. Selvi Y, Gulec M, Agargun MY, Besiroglu L. Mood changes after sleep deprivation in morningness-eveningness chronotypes in healthy individuals. *J Sleep Res* 2007;16: 241-244.
76. Svestka J. Sleep deprivation therapy. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29(Suppl 1):65-92.
77. Monteleone P, Maj M. The circadian basis of mood disorders: recent developments and treatment implications. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:701-711.
78. Endo T, Schwierin B, Borbely AA, Tobler I. Selective and total sleep deprivation: Effect on the sleep EEG in the rat. *Psychiatry Res* 1997; 66:97-110.

79. Giedke H, Schwarzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 2002; 6:361-377.
80. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: Seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry* 2008; 165:820-829.
81. Prasko J. Bright light therapy. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29(Suppl 1):33-64.
82. Roecklein KA, Rohan KJ, Postolache TT. Is seasonal affective disorder a bipolar variant? *Curr Psychiatry* 2010; 9:42-54.
83. Lam RW, Tam EM. *A Clinician's Guide to Using Light Therapy*. New York, Cambridge University Press, 2009.
84. Partonen T, Magnusson A. *Seasonal Affective Disorder: Practice and Research*. New York, Oxford University Press, 2009.
85. Lee TM, Blashko CA, Janzen HL, Paterson JG, Chan CC. Pathophysiological mechanism of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1997; 46:25-38.
86. Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectr* 2005; 10:647-663.
87. Terman M, Terman JS. Light treatment. In *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 4th ed (Eds MH Kryger, T Roth, WC Dement):1424-1443. Philadelphia, WB Saunders, 2005.
88. Dağdeviren N, Oral ET, Dedeoğlu S. Bipolar affektif bozuklukta mevsimsellik. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 1998; 11:53-55.
89. Noyan MA, Karababa AO, Veznedaroğlu B, Elbi H, Korukoğlu S. İzmir'de yarı-kırsal bir bölgede mevsimsel duygudurum bozukluğunun yaygınlığı. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2001; 2:169-174.
90. Güdücü F, Caliyurt O, Vardar E, Tuğlu C, Abay E. Majör Depresyonda sertralin ile birlikte uygulanan uyku yoksunluğu ve ışık tedavisinin etkinliğinin sertralin tedavisi ile karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Derg* 2005; 16:245-251.
91. Hızlı FG, Ağargün MY. Gecikmiş uyku fazı tipi uyku bozukluğu ve kronoterapi. *Türk Psikiyatri Derg* 2009; 20:183-187.
92. Gorgulu Y, Caliyurt O. Rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy correlates with serum BDNF changes in major depression. *Brain Res Bull* 2009; 80:158-162.
93. Caliyurt O, Güdücü F. Depresyonda uyku yoksunluğu tedavisi uygulamaları. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2004; 7:120-126.
94. Selvi Y, Özdemir PG, Özdemir O, Aydın A, Beşiroğlu L. Sağlık çalışanlarında vardiyalı çalışma sisteminin sebep olduğu genel ruhsal belirtiler ve yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2010; 23:238-243.
95. Selvi Y, Ozkol H, Tuluçe Y, Besiroğlu L, Ozdemir PG. Chronotypes and oxidative stress: Is there an association? *Biol Rhythm Res* 2011; doi: 10.1080/09291016.2010.548927.

Yazışma Adresi/Correspondence: Yavuz Selvi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri ABD, Van, Turkey. E-mail: dryavuzselvi@yahoo.com