

Duygudurum Bozuklukları ve Biyolojik Ritm

Yrd. Doç. Dr. Okan ÇALIYURT*

Evrende ve onun parçası olan dünyamızda bir düzen ve ritmin, üzerinde yaşayan canlılarda da biyolojik bir ritmin varlığı söz konusudur. İnsanlardaki zamana bağlı döngüsel değişiklikler yüzyıllardır gözlenmektedir. Biyolojik ve davranışsal çevreye uyum, evrim ile gelişmiştir ve çevresel etkenlerden yerçekimi, ısı veya dehidratasyona yanıt verebilmeyi sağlamıştır (Waterhouse 1999). İnsanlarda biyolojik sistem çeşitli durumlarda ve farklı sürelerde osilasyon gösterir. Bu biyolojik ritimleri araştıran bilim dalı kronobiyojodir.

Dış etkenler ve özellikle de organizmamızdaki biyolojik saatler, bu osilasyonları belirler. Dış etkenler; yirmidört saatlik dünyanın kendi ekseni etrafında dönmesine bağlı gündüz-gece döngüsü, uydumuz olan ayın yarattığı lunar ay döngüsü ve güneş yılı gibi fiziksel değişiklikler ile yemek öğünleri ve gündüz mesai saatleri gibi sosyal düzen döngüleri tarafından oluşturulur. Biyolojik saatlerin bazıları daha baskın davranmakta ve dış etkenlerle beraber insanlarda fiziksel ve ruhsal değişikliklerin oluşmasına neden olmaktadır. Biyolojik ritimler saniyede 30-60 kezden aylık ve yıllık ritmlere kadar geniş bir yelpazede oluşabilmektedir (Kaplan ve Sadock 1998).

BİYOLOJİK RİTMLERİN TÜRLERİ

Biyolojik ritimler döngülerindeki süre göz önüne alınarak alt gruplara ayrılmışlardır. Bunlar ultradiyen, sirkadiyen, infradiyen ve sirkannual ritimlerdir.

Ultradiyen ritimler, bir günde birden fazla döngüsü olan ritimlerdir. Örneğin, rüyalar ritmiktir. REM (Rapid Eye Movement) dönemlerinin rüya görme ile ilgili olduğu saptandığından beri, rüyaların her 90-100 dakikada bir ortaya çıktığı anlaşılmıştır. REM ve NREM (Non Rapid Eye Movement) ultradiyen bir döngüde yer değiştirirler. Günlük farklılıklar olsa da ortalama sabit bir döngü bulunmaktadır. REM'deki bu döngüsel değişimler ve rüyalar beyin ve vücuttaki bir çok benzer değişimler ile birliktedir. Örneğin; kan akımı, metabolizma, beyin oksijen tüketimi, kas gevşemesi ve bazı hormonların salgılanması gibi değişimler bu döngüye eşlik eder. Benzer bir ritim de, midenin boşalması ritmidir. Mide hem uyku, hem de uyanıklıkta 1.5-2 saate bir boşalmaktadır (Kripke 1989).

Sirkadiyen ritimler, yaklaşık bir gün süren ritimlerdir (*Lat: circa=yaklaşık, dies=gün*). İnsanın en belirgin sirkadiyen ritmi uyku ve uyanıklığın ritmik değişimidir. Erişkin bir insan günde ortalama 16 saat uyanıkken 8 saat uykudadır. Bunun dışında vücut metabolizma hızı da gün boyunca değişir. Vücut ısısının 24 saatlik ritmi, genellikle öğleden sonra pik yapar ve uykunun ortasından 1-2 saat

* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, EDİRNE

sonra en düşük düzeye iner. Vücut ısısı 24 saat içinde yaklaşık 1°C değişme gösterir. Gece yarısına göre kan basıncı (sistolik), öğleden sonra en az %2 ve nabız hızı da en az %30 artar. DNA replikasyonunun ve boy uzunluğu gibi görünüme göre sabit karakterlerin bile ölçülebilir 24 saatlik ritimleri vardır. Hormonların kan ve doku konsantrasyonları, 24 saat boyunca belirgin değişimler gösterir (Çaliyurt 1998). Bunların dışında beyinde de değişiklikler olmaktadır. 24 saatlik döngüde çeşitli beyin bölgelerindeki nöronların ateşlenme oranları 10 ila 100 kat arasında değişmektedir. Nörotransmitterlerde de her bölge ve her nörotransmitter için 24 saatlik döngüde %50 ile %100 arasında konsantrasyon değişimleri gözlenmektedir. Bunun yanında hücre zarındaki nörotransmitter reseptörlerinde de değişimler ritmik olmaktadır. Sonuçta, bu 24 saatlik hormon, nörotransmitter ve reseptör sayısındaki değişiklikler ilaçların etkinlik ve toksisitesini, günün hangi döneminde uygulandığına bağlı olarak etkileyip değiştirmektedir.

İnfradiyen ritimler, bir günden daha yavaş, örneğin; haftalar ya da aylar süren ritimlerdir. Bazı infradiyen ritimler sosyal olaylar veya haftalık döngü etkisi altındadır. En iyi bilinen infradiyen ritim ise kadınlardaki menstrüel döngüdür. Bu döngü ile ilişkili bir çok hormonal, fizyolojik ve emosyonel değişiklikler bulunmaktadır. Erkeklerdeki hormonal değişiklikler içinde benzer 15-30 günlük ritimler tanımlanmış, fakat kesinlik kazanmamıştır.

Sirkannual ritimler, yaklaşık bir yıllık ritimlerdir. Bazı hayvanlarda, gözlenebilen yıllık değişimler bulunmaktadır. Göç ve kış uykusu bu hayvanlarda yıllık bir ritmi takip eder. Bu ritim, yıl içindeki ışık değişimleri, sıcaklık, diyet ve zaman ipuçları (zeitgeber) ile düzenlenmekte ise de koşulların sabit kaldığı durumlarda da çok az farklılıklar göstermekle birlikte devam etmektedir (Kripke 1989).

BİYOLOJİK RİTİMLERİN NÖROBİYOLOJİSİ

Belirgin döngülerden, sirkadiyen sistem, bir ritim oluşturucu veya pacemaker içerir. Bu pacemaker'a ışık dönemlerini ileten görsel girdiler ve çeşitli fizyolojik ve davranışsal ritimleri oluşturan ve düzenleyen efferent yollar bağlantılıdır. Bu sistem, elde edilen bulguların ışığında, retinohipotalamik-pineal eksende yer almaktadır. Günümüzde, anterior hipotalamustaki suprakiazmatik nükleus (SKN) en önemli pacemaker olarak belirlenmiştir. Fakat,

en azından bir tane daha pacemaker bulunmaktadır. Bu diğerinin, beslenme ile osilasyon ilişkisinde olduğu ve SKN lezyonlarında etkinliğinin devam ettiği bilinmektedir. SKN efferent bağlantılar ile lokomotor etkinlik, yiyecek alımı, su alımı, cinsel davranış, derin vücut sıcaklığı, uyku, ACTH (adrenokortikotrop hormon) salınımı, prolaktin salınımı, melatonin salınımı ve gonadotropin salınımını etkilemektedir (Wehr 1995). Ayrıca, orta beyinde yer alan ve melatonin salınımından sorumlu olan pineal bezin, vücut zamanının oluşmasında ve kontrolünde rol oynadığı düşünülmektedir (Waterhouse 1999).

Sirkadiyen ritimler çevresel değişimlere karşı organizmanın bir cevabı değildir. Bu ritimler endojen olarak üretilmektedirler. Bu ritimler, insanlar farklı ya da zıt özellikli çevresel koşullarda bırakıldıklarında da devam etmektedir. Böyle bir durumda, ritim devam etmekle birlikte, 24 saatten sapma göstermektedir. Periyod, 24 saatten biraz fazla olmakta, yaklaşık 24.5 saat sürmektedir. Çevre şartlarının normal olduğu dönemlerde, çevredeki zaman ipuçları ve aydınlık-karanlık değişimi ile bu salınım her gün 24 saate ayarlanmaktadır. Böylece çevresel zaman ipuçları ile faz her gün biraz öne alınır, aksi halde her gün yatağa biraz geç yatıp, geç kalkılacaktır (Hastings 1998).

Çevresel şartlardan izole edilenlerle yapılan çalışmalarda, deneklerde birden çok ritim oluşmaktadır. Beden sıcaklığı ve kan kortizol düzeyleri 24-26 saatlik aralıkta nadiren değişme göstermektedirler. Bu durum yukarıdaki değişkenlerle ilgili güçlü bir osilatörün varlığını ortaya koymaktadır. Diğer yandan uyku-uyanıklık döngüsü ve bununla ilişkili beslenme davranışı, üriner sıvı atımı gibi ritimler ise değişkenlik gösterir. Genelde izolasyon deneylerinde, uyku-uyanıklık döngüsünde 28-36'dan 48-50 saate kadar döngüler oluşmaktadır. Yani, uyku-uyanıklık döngüsünü kontrol eden osilatör zayıf ve değişken olup çevresel etkenlerden kolayca etkilenmektedir. Sonuçta, sıcaklık döngüsü ile uyku-uyanıklık döngüsü farklı salınımda olduğunda ritimlerde eşzamanlılığın kaybı görülür. Bu gibi durumlarda bireyler beden sıcaklığının pik yaptığı dönemin hemen arkasından uyuyabilirler ve uyku süreleri normalden uzun sürerek, 12-18 saate kadar çıkabilir.

Işık retinaya etki ederek, sirkadiyen sistemdeki en önemli faz sıfırlayıcı görevi üstlenmektedir. Bu etki

bulunulan sirkadiyen faza göre değişir. Örneğin, ışığın sabah etkisi fazı öne almakta, gece etkisi ise fazı geciktirmektedir. Gün ortasındaki ışığın etkisi ise çok az olmaktadır. Sonuç olarak, gece ışığın uygulanması uykuyu geciktireceği gibi sabah uygulanması uykuyu öne alabilecektir. Ayrıca gecelerin uzadığı kış döneminde uyku fazı ve melatonin salgılanma dönemi de uzamaktadır.

PSİKİYATRİDE BİYOLOJİK RİTMLER

Sirkadiyen sistem ve retinohipotalamik-pineal eksen, bazı uyku ve duygudurum bozukluklarının patofizyolojilerinde rol almaktadır. Bir çok psikiyatrik bozuklukta mevsimsellik bulunduğu gözlenmiş ve kış ile depresyon, ilkbahar ile mani ve çevresel aydınlanma derecesi ile özkıyım arasındaki ilişki ortaya konmuştur (Benca 1995).

Sirkadiyen sistemin ve retinohipotalamik-pineal eksenin, mevsimsel özellikli bir major depresif bozukluk olan, tekrarlayan kış depresyonundaki etkisi araştırılmıştır. Diğer yandan depresyon, biyolojik ritmlerin bozulması ile ilişkilendirilmiş psikiyatrik bir durumdur. Sabah erken uyanmaları, REM latansında azalma ve nöroendokrin değişimler biyolojik ritmler ile ilişkisini göstermektedir. Bir varsayım, depresyonda sirkadiyen sistemin uykuya hassas fazında, uyanmanın ilk saatlerinin uykunun son saatlerine doğru öne kaydığıdır. Ayrıca, önerilen diğer yaklaşım, ışık dönemsel mevsimsel değişmelerin kış depresyonlarını tetiklediği ve nokturnal melatonin salınımını değiştirdiğidir. Bu düşünceyi destekleyen durum; tedavi yaklaşımı olarak göze uygulanan ışığın, kış depresyonu semptomlarını azalttığı ve melatonin uygulanmasının da ortaya çıkan etkileri geri döndürebileceğinin gösterilmiş olmasıdır.

Bipolar bozukluk döngüleri de mevsimsel olsun ya da olmasın sıklıkla uyku süresindeki durumsal değişmelerle belirlenir. Uykudaki bu değişmeler bozukluğun patogeneğinde önemli rol oynayabilir. Bipolar bozukluğu olanlarla yapılan çalışmalar sonucunda, uyku yoksunluğunun antidepresan etkili ve maniye yol açabileceği ve uykunun da depresan etkili olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan, bipolar bozukluğun seyrinde, uykunun kısalması maniye tetikler ya da daha kötüleştirir. Uykunun uzaması ise depresyonu tetiklemek veya kötüleştirir (Wehr 1995).

Bu gözlemlerle, çeşitli mekanizmalarda uykunun

önemli yeri olduğu gösterilmektedir. Uyku süresi ise, kısmen sirkadiyen sistemin etkisi altındadır. Mevsimsel değişmelerle tetiklenmeyen tipik manik depresif döngülerde bu değişmeler suprakiazmatik nükleusa aydınlıkla ilgili olmayan uyarı ile gerçekleşmektedir. Depresyonda nokturnal kortizol salınım fazı artmıştır. Bu bulgu depresyonda sirkadiyen sistemin nokturnal fazının uzaması varsayımı ile uyumludur ve bu uzama uyku süresinde bipolar bozukluğun depresif fazında uzamadan sorumludur.

Çeşitli türler değişen mevsimlere uyum sağlamak için biyolojik bir uyum yaparlar ve değişmeler gerçekleşmeden bu durumu hazır beklerler. Bu davranışları ise, fotoperiyodizme (24 saatlik karanlık-aydınlık döngüsünde ışığın olduğu dönem) eş zamanlı olarak gerçekleştirirler. Fotoperiyodik yollar ise depresyondaki başlıca nörotransmitter ve nöroendokrin sistemi içermektedir. Bir görüşe göre, kış uykusu depresif hastalık ile analog olabilir. Sonuçta depresyonun nörofarmakolojisi fotoperiyodik yolların nörofarmakolojisi ile benzer görülmektedir (Kripke 1989).

Normal bireylerle yapılan çalışmalarda duygudurumun sirkadiyen faz ile gün içinde değişmeler gösterdiği ve uyku-uyanıklık döngüsünün duygudurumu etkilediği gösterilmiştir (Boivin ve ark. 1997). Diğer yandan duygudurum ve davranıştaki mevsimsel değişmeler, özellikle de kış tipi olanlarda biyolojik bir yatkınlığın varlığı söz konusu olmaktadır. Mevsimsel duygudurum bozukluğu (MDB) olanların birinci derece akrabalarında daha yüksek oranda genel ya da mevsimsel duygudurum bozukluğu görülmektedir. Sonuçta, mevsimsel duygudurum değişmelerinin altında genetik bir yatkınlığın varlığı yer alıyor gibi görülmektedir. Madden ve arkadaşları (1996) yaptıkları bir çalışmada mevsimsel değişikliklerin genetik geçiş gösterdiğini ortaya koymuşlardır.

Hem klinik hem de deneysel araştırmalar, transmitter reseptörlerinde ve amin transport sürecinde sirkadiyen değişmeler olduğunu ortaya koymuştur. Depresyondaki çeşitli davranışsal, otonomik ve nöroendokrin özelliklerde değişiklikler sirkadiyen ritmdeki bozulma ile ilişkilidir. Bu nedenle etkin bir tedavi yaklaşımı, sirkadiyen ritmi normale döndürmek şeklinde olmaktadır. Örneğin, deprese hastaların trombositlerindeki 5-HT alımı 06:00-12:00 saatleri arasında değişmemekte iken kontrol

grubunda 5-HT transportunda bu dönemde anlamlı düşme olmaktadır. 5-HT transportunda ritmin normale dönmesi sadece hastaların tedaviye yanıt vermesi ile düzelir. Bu bulgular ile şu sonuç çıkarılabilir; antidepresanların etkisi bozulmuş sirkadiyen ritmi normale döndürmektir ve sadece sirkadiyen ritm normale döndüğünde tam bir düzelme olur (Hastings 1998).

Depresyonda sirkadiyen ritimlerde bozulmanın ortaya konması, deprese hastaların ritimlerinde faz öne kaymasının gösterilmesi ve azalmış bir amplitüdün varlığı biyolojik ritm varsayımını desteklemektedir. Bunların da ötesinde, antidepresanlar belki de suprakiazmatik nükleusta reseptör alanlarına bağlanarak ritimleri değiştirmektedir. Bu varsayımı destekleyen bir durum da, uyku-uyanıklık düzenindeki bozulmadır. Depresyonda total uyku süresinde kısalma, uyku latansında artma, uyarılma eşiğinde azalma, uyanıklıkta artma ve terminal insomniya (sabah erken uyanmaları) gibi çeşitli NREM özellikleri bozulmaktadır. Bunun yanında REM başlangıcı latansında azalma, REM yoğunluğunda artma ve REM dağılımının uyku fazının önlerine doğru kayması gibi REM uykusu bozuklukları da görülür. Mevsimsel duygudurum bozukluklarında plazma norepinefrin düzeyleri depresyonun şiddeti ile ters ilişkili olmaktadır ve bu değerler terapötik düzelme ile artmaktadır. Çalışmalarda, mevsimsel duygudurum bozukluklarında prolaktin düzeylerinde mevsimin etkisi ve başarılı ışık tedavileri ile değişme gösterilememektedir; bunun yanında değerler kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük seyretmektedir ve bunun bir belirleyici olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu bulgular serotonin sisteminin mekanizmasında etkili olmadığını göstermemektedir; diyetle alınan L-Triptofan ve d-fenfluramin ile doğrudan etki göstermeyen serotonin agonistlerinin antidepresan cevap sağladığı bildirilmektedir (Janicak ve ark. 1993, Oren ve ark. 1996).

Bulgular göstermektedir ki, deprese hastalarda özellikle güçlü osilatörlerin etkisi ile bazı sirkadiyen ritimlerin değiştiğine dair kanıtlar vardır. Endojen depresyonlarda REM latansı kısalması ve erken uyanmalar güçlü osilatörde öne kaymayı düşündürür. Deprese hastalardaki beden sıcaklığı, kortizol ve diğer değişkenlerdeki ritimlerin de öne kaydığı ölçülebilmektedir. Hızlı döngülü manik-depresif epizodları olanlarda, çevre şartları ve

zaman ipuçlarından bağımsız endojen biyolojik ritim sağlanması halinde, fazdaki öne kaymalar hızlı duygudurum değişiklikleri oluşturmaktadır. Güçlü osilatörün fazda öne kayma ile depresyon oluşması durumunda, antidepresanların ritimleri yavaşlatmak veya geciktirmek şeklinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Lityumun sirkadiyen ritimleri yavaşlattığı ve geciktirdiği sadece insanlarda değil laboratuvar hayvanlarında da gösterilmiştir. Ayrıca imipramin ve diğer trisiklik antidepresanların ritimler üzerinde geciktirici etkileri olduğu bilinmektedir ve çeşitli antidepresanların sirkadiyen etkileri faz öne kayması varsayımı ile uyusmaktadır. Bunların dışında vardiyalı çalışma ve Jet-Lag gibi sirkadiyen sistemdeki oynamalar depresyonu tetikleyebilmektedir. Yarım gecelik uyku deprivasyonlarının da terapötik etkisi olabilmektedir.

Fazda öne kayma varsayımının zıddı olan faz gecikmesi varsayımı da bulunmaktadır. Depresyon hastaları karışık bir grup oluşturmaktadır. Bazı hastalar, özellikle de kış depresyonlu olanlar ve sabah geç saatlere kadar uyuyanlar faz gecikmesinden yakınabilirler. Teorik olarak faz gecikmesi olanlar antidepresanlardan fayda görmeyebilir hatta antidepresanlarla daha kötü hale gelebilirler (Kripke 1989).

Son dönemlerdeki bir çalışmada, mevsimlerin ve ışık tedavisinin mononükleer lökositlerdeki G proteinlerine etkisi araştırılmış ve MDB hastalarındaki G proteini immünoaktivitesi ölçümlerinin, ışık tedavisi ve yaz aylarında normalleşme ile kış depresyonunda, bir durum göstergesi olabileceği önerilmiştir (Avisar ve ark. 1999).

MEVSİMSEL DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI

Mevsimsel duygudurum bozuklukları, biyolojik ritimlerde değişmelerin meydana geldiği, bir grup bozukluktur. Çok eski dönemlerden beri gözlemlenen, mevsimler ve çevresel etkenlerin belirgin rol aldığı durumlardır. Bu bozukluklar, her yıl belli mevsimde ortaya çıkan, depresyon ve mani epizodlarıdır. Özellikle ilk görüldüğü dönemden sonra her yıl aynı zamanda tekrarlar. En yaygın görülen tipi depresyon epizodlarıdır. Çoğu unipolardır ve her yıl tekrarlayan mani epizodları yaygın değildir. Bu nedenle MDB'ye kış depresyonu da denmektedir. Belirgin görünüm depresyon başlangıcının ilkbahar ve sonbaharda ortaya çıkan tip-

leridir. İlkbahar başlangıçlı tip daha ciddidir, daha az görülür, özkıyım riski daha fazladır ve hospitalizasyonla birlikte somatik tedavilerin kullanılmasını gerektirebilir. Sonbahar başlangıçlı tip ise daha yaygındır, daha hafif seyrederek, ayaktan tedavi edilebilirler ve özkıyım riski daha azdır. Bu tipte yaz aylarında remisyona ve enerji artışı gözlenir ve 1/4'ü hipomanik kriterleri karşılamaktadır (Janicak ve ark. 1993, Abay ve Küçük Türk 1994).

Bu bozukluklar DSM-III-R ve DSM-IV'te "Mevsimsel Yapı Belirleyicisi Ölçütleri"nde ve ICD sınıflandırmasında ise, "Yineleyici Depresif Bozukluklar"ın altında, Mevsimsel Duygulanım Bozuklukları şeklinde yer almıştır (DSM-IV, ICD-10).

MDB yaklaşık %4-6'lık bir oranı etkilemekte ve kadınlarda 4 kat daha fazla görülmektedir. Diğer bir %20'lik grup, MDB semptomlarını göstermekle birlikte şiddet olarak tanı ölçütlerini karşılamamaktadır. Kaba olarak ekvatoral uzaklaştıkça etkilenen daha fazla hasta olmaktadır ve hastalığın şiddeti epizodun uzunluğu ile ilgili olup bunu da bulunan enlem belirlemektedir. Ayrıca, yaşın bozuklukla bağlantısı bulunmakta ve genelde 20'li yaşların ortalarında başlamaktadır ve MDB artan yaşla birlikte azalma göstermektedir (Post 1994). Kadınların daha fazla etkilenmesinin yanında, biyolojik ritim düzensizliklerinin etiolojisinde yer aldığı düşünülen Geç Luteal Faz Disforik Bozukluğu ve Premenstrüel Bozukluğu, MDB hastalarında kış döneminde kötüleştiği bildirilmektedir. MDB olan hastaların birinci derecede akrabalarında, özellikle de ebeveyn ya da çocuklarında benzer bir sorunun ve duygudurum bozukluğunun sıklığında bir artmanın varlığı gözlenmektedir. Günümüzde kalıtsal özellikler ve biyolojik ritimlerin moleküler genetik özellikleri hakkındaki bilgiler oldukça sınırlıdır. Diğer yandan, son dönemlerde yapılan araştırmalar ile memeli saat geni tanımlanmıştır (Ashkenazi 1999). Hastaların çoğu (%80) kadın, genç ve sosyoekonomik düzey olarak orta-üst kesimde bulunanlardan oluşmaktadır. Epizodlar arasında tipik bir seyir bulunmaktadır. Günlerin kısalması ile semptomlar kademeli olarak kötüleşmektedir. En kötü aylar çoğu hastalar için ocak ve şubat'tır. Mart ve nisandaki günlerin uzaması ile semptomlar azalmaktadır (Zulman ve Oren 1999).

Klinik görünüm olarak MDB bir majör depresif bozukluktur, fakat atipik semptomlar ile görülür.

Bunlar uykuda azalma yerine artma, iştahta azalma yerine artma, karbonhidrat açlığı ve kiloda belirgin artmadır. Bunların yanında tipik depresyon semptomlarından azalmış enerji ve yorgunluk, karışık anksiyete/depresyon bulguları ve sosyal çekilme görülmektedir (Lewy 1993).

MDB'lerin etiopatogenezini açıklamada özellikle sirkadiyen varsayımlar ön plana çıkmaktadır. Bu hastaların tedavilerinde somatik bir tedavi yaklaşımı olarak uygulanan parlak ışıkların, sirkadiyen sistemde biyolojik saatler ve melatonin üzerine olan etkileri ve tedavideki başarıları bu bozukluklarda biyolojik ritimlerin yerini ortaya koymaktadır (Partonen ve ark. 1996). Melatonin ve prolaktin hormonlarının salgılanmasında mevsimsel bir düzen bulunmaktadır. Endojen depresyon hastalarında gecelik melatonin salınımının azaldığı, manik dönemde ise arttığı, yüksek doz melatoninin de majör depresyonlu hastalarda depresif semptomları alevlendirdiği gözlenerek, MDB'de melatonin salınımındaki değişmelerin sorumlu tutulabileceği bildirilmiştir (Aşkın 1994). MDB'nin etiopatogenezinde rol aldığı düşünülen başlıca varsayımlar; faz gecikmesi varsayımı, amplitüd varsayımı, dopamin varsayımı ve serotonin varsayımlarıdır. Faz gecikmesi varsayımı, sirkadiyen ritimlerdeki zamanlama gecikmesinin bulunduğunu ve sabah erken uygulanan ışık tedavisi ile düzeltilebileceğini (Lewy ve ark. 1998, Terman ve ark. 1998, Eastman ve ark. 1998), faz belirleyicisinin de melatonin salgılanması olduğunu ortaya koyar. Amplitüd varsayımında ise sirkadiyen ritimlerdeki azalmış amplitüd sorumlu tutulur ve ışık tedavisinin amplitüdü artırarak etki ettiği düşünülmektedir. Dopamin varsayımı, MDB hastalarında dopamin işlevinin normal olmadığını ve serotonin varsayımı da, serotonin işlevinin bozuk olduğunu ortaya koymaktadır (Oren ve ark. 1996).

SONUÇ

Biyolojik ritimler, düzenli çevresel değişmelerin vücut üzerindeki etkilerinin öngörülmesini sağlar. Dolayısı ile çevre tarafından oluşturulan bedensel değişikliklere olan yanıtın geribildirim mekanizmalarından farklıdır. Biyolojik ritimler bir çok alanda, çevreye uyumu ve kontrolü sağlamaktadır. Örneğin; biyolojik saatin işlevi nedeni ile plazma epinefrin konsantrasyonu ve vücut sıcaklığı daha biz uyanmadan önce yükselmeye başlayarak yeni güne bizi hazırlarken, akşam döneminde de

azalarak gevşememize ve uyumamıza yardımcı olur (Waterhouse 1999).

Özellikle depresyon başta olmak üzere, duygudurum bozukluklarında biyolojik ritm düzensizliğini gösteren çeşitli sirkadiyen değişiklikler gözlenmektedir. Bunlar başlıca, çeşitli hormon ve nörotransmitterler ile uyku yapısında ortaya çıkmaktadır. MDB gibi bazı bozukluklarda ise gözlenebilen mevsimsel bir döngü bulunmaktadır. Bu bozukluklarda kullanılan uyku yoksunluğu ve parlak ışık tedavileri, biyolojik ritimlerdeki değişimleri

düzelterek etkidiği düşünülen bir mekanizma ile tedavide başarı sağlamaktadır. Bu bilgilerin ışığında, duygudurum bozukluklarının etiopatogenezini açıklamada ve ortaya çıkan nörokimyasal, nörofizyolojik ve nörofarmakolojik değişimleri değerlendirmede, biyolojik ritimlerde bozulmanın bulunduğu varsayımı, belki de diğer biyolojik varsayımlardan daha bütüncül olduğundan öne çıkabilecektir. Ayrıca, başta trisiklikler olmak üzere antidepresanların biyolojik ritimler üzerine etkileri bilinmektedir ve bu varsayımı desteklemektedir.

KAYNAKLAR

- Abay E, Küçüktürk E (1994) Depresyonda sirkadiyen ritimler. Depresyon Monografileri Serisi 6, Hekimler Yayın Birliği.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1998) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, 4. Baskı (DSM-IV), Washington DC. 1994'ten çeviri editörü Köroğlu E, Ankara, Hekimler Yayın Birliği.
- Ashkenazi IE (1999) The genetic background of human biological time structure: Issues, comments and relevance to medical chronobiology. *Fundamentals of Chronobiology and Chronotherapy*. N Abacıoğlu, H Zengil (Ed), Ankara, Palme Yayıncılık.
- Aşkın R (1994) Depresyon El Kitabı, Konya, Atlas Kitabevi.
- Avissar S, Schreilber G, Nechamkin Y ve ark. (1999) Mevsimsel duygulanım bozukluğu olan hastalarda mevsimlerin ve ışık tedavisinin mononükleer lökositlerdeki G protein düzeylerine etkisi. *Genel Psikiyatri Arşivi*, 1: 32-37.
- Benca RM (1995) Chronobiological disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 8: 64-67.
- Boivin DB, Czeisler CA, Dijk DJ ve ark. (1997) Complex interaction of the sleep-wake cycle and circadian phase modulates mood in healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 54: 145-152.
- Çaliyurt O (1998) Sirkadiyen uyku uyanıklık düzenini etkileyen iş ve çalışma gruplarında uyku kalitesinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Edirne.
- Dünya Sağlık Örgütü (1992) ICD-10, Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması, Cenevre.
- Eastman CI, Young MA, Fogg LF ve ark. (1998) Bright light treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry*, 55: 883-889.
- Hastings M (1998) The brain, circadian rhythms and clock genes. *Br Med J*, 317: 1704-1707.
- Janicak P, Davis John, Preskorn S ve ark. (1993) Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. Baltimore, Maryland, Williams&Wilkins.
- Kaplan HI, Sadock BJ (1998) *Synopsis of Psychiatry*, 8. Baskı, Giza, Egypt, Mass Publishing Co.
- Kripke DF (1989) Biological rhythms in psychiatry. *Psychiatry*, R JS Michels (Ed), 3. Cilt, Philadelphia, Lippincot Company.
- Lewy AJ (1993) Seasonal Mood Disorders in Current Psychiatric Therapy, DL Dunner (Ed), Philadelphia, Pennsylvania, WB Saunders Company.
- Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL ve ark. (1998) Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Arch Gen Psychiatry*, 55: 890-896.
- Madden PAF, Health AC, Rosenthal NE ve ark. (1996) Seasonal changes in mood and behavior: The role of genetic factors. *Arch Gen Psychiatry*, 53: 47-55.
- Oren DA, Levendosky AA, Kasper S ve ark. (1996) Circadian profiles of cortisol, prolactin and thyrotropin in seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry*, 39: 157-170.
- Partonen T, Vakkuri O, Lamberg-Allard C ve ark. (1996) Effects of bright light on sleepiness, melatonin and 25-Hydroxyvitamin D3 in winter seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry*, 39: 865-872.
- Post RM (1994) Mechanisms underlying the evolution of affective disorders: Implications for long-term treatment in severe depressive disorders. L Grunhaus, JF Greden (Ed), Washington, American Psychiatric Press.
- Terman M, Terman JS, Ross DC (1998) A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry*, 55: 875-882.
- Waterhouse J (1999) Introduction to chronobiology in *Fundamentals of Chronobiology and Chronotherapy*. N Abacıoğlu, H Zengil (Ed), Ankara, Palme Yayıncılık.
- Wehr TA (1995) Chronobiology in *Comprehensive Textbook of Psychiatry*/VI. 1. Cilt, HI Kaplan, BJ Sadock (Ed), Baltimore, Maryland, Williams&Wilkins.
- Zulman D, Oren DA (1999) Seasonal affective disorder. *Curr Opin Psychiatry*, 12: 81-86.