

PSİKOTROPLAR VE UYKU

Hamdullah AYDIN
Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Psikotropoların uyku üzerindeki etkilerine girmeden önce kısaca uyku, psikiyatrik bozukluklarda uyku örüntüsü ve sonrada ilaç-uyku çalışmalarına değineceğim. İlaçların uyku üzerine etkilerini subjektif ve objektif etkiler olarak ayırdığımızda araştırmaların temel ilgi alanını objektif etkilerin incelenmesi oluşturmaktadır.

Psikotrop kullananların subjektif yakınmaları arasında en yaygın olan gündüz uykululuk hali ve dikkati bir noktaya yöneltme güçlüğüdür. Metabolize olurken aktif metabolitleri yakınmalara yol açtığı dikkati çekmektedir. Bunlar arasında bezodiazepinlerden diazepam, antidepressiflerden tersiyer aminler olarak bilinen imipramin, amitriptilin ve nöroleptik ilaçlar sayılabilir.

Uyku çalışmalarında ise iki ana nokta yer almaktadır:

1- Uyku örüntüsü: Uykunun yapısı, iç organizasyonu, uyku dönemlerinin dağılımı, latensleri ele alınarak uyku örüntüsü hakkında bilgi edinilebilir.

2- Uyku sırasındaki fizyoloji: Günümüz tıbbında ve ilaç çalışmalarında önemli bir alanı, uykuda fizyolojinin ne derecede ve nasıl etkilendiğinin ortaya konmasıdır.

Burada, psikotropolar ile uyku örüntüsünde ortaya çıkan değişimler üzerinde duracağım.

Önce uyku örüntüsüne ilişkin bazı temel kavramlarına değinmek istiyorum:

Toplam uyku süresi: Gece içinde uyanıklıklar dışında uykuda geçirilen sürenin toplamıdır.

Uyku indeksi: Toplam uyku süresinin, uyumak için yatakta geçirilen süreye oranıdır.

Uyku latensi: Uyumak için yatağa girdikten sonra uykunun başlaması için geçen süredir.

Dönem yüzdesi: Bir dönemde geçirilen sürenin toplam uyku süresine oranıdır.

Rapid eye movement (REM) latensi: Uykunun başlamasından sonra ilk REM döneminin başlaması için geçen süredir.

Psikotrop-uyku ilişkisinin incelenmesinde sıklıkla psikiyatrik bozukluklarda araştırmalar yapılmakta, sağlıklı deneklerde çok az sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Bu nedenle psikiyatrik bozukluklarda genel olarak uyku örüntüsünde ortaya çıkan değişiklikleri kısaca gözden geçirdikten sonra ilaç-uyku ilişkisine yönelmek kavram kargaşasının önüne geçecektir.

Nevrotik bozukluklar: En sık karşılaşılan sorun, uyku latensinde uzama ve geceleri sık uyanmadır. Genellikle hastalar sabahları kalktıklarında dinlenememiş durumdadırlar.

Depresyon: REM latensi kısaltmakta, ilk REM epizodu uzamakta, uyku, sık uyanmalarla kesintiye uğramakta ve sabah erken uyanma dikkati çekmektedir (11-12).

Mani: Toplam uyku süresi kısaltmakta (genellikle 3-4 saate inmekte), uyku latensi uzamakta, REM latensi kısaltılarak REM dansitesi artmaktadır (4).

Şizofreni: Derin (yavaş dalga) uyku azalırken, yüzeysel uyku artmakta, REM latensi kısaltmakta, REM miktarı azalmaktadır.

Genel olarak psikotropoların terapötik etkisi çeşitli nörotransmitter sistemleri üzerinden oluşmakta ve uyku örüntüsü bu nedenle etkilenmektedir. Bu ortak noktalardan hareketle psikotrop-uyku ilişkileri konusundaki günümüz bilgilerini özetleyeceğim.

Tablo. PSİKOTROPLARIN UYKUYA ETKİSİ

İlaçlar	Uyku Değişkenleri					
	Toplam uyku	Uyku latensi	Dönemler			REM latensi
			1	2	3+4	
Barbiturat	+	-	+	+	+	+
Benzodiazepin	+	-	+	+	+	+
Opiatlar	+	-	+	+	+	+
Trisiklik antidepressanlar	+	-	+	+	+	+
Litium	+	-	+	+	+	+
Rafal	+	-	+	+	+	+
Chlorpromazin	+	-	+	+	+	+
Tetrizidiazol	+	-	+	+	+	+
Haloperidol	+	-	+	+	+	+

Başlıklar halinde psikotropoların uyku örüntüsüne etkilerine bakıldığında şunlar dikkati çekmektedir.

Benzodiazepinler

Benzodiazepinlere spesifik nitelikte olmasada uyku EEG si üzerinde ilk göze çarpan değişiklik, Beta aktivite ve spindic miktarındaki artıştır.

Diazepam(10 mg/gün) verildiğinde sağlıklı kişilerde ve insomniaklarda uyku latensinde kısalma uyku sırasında

uyanıklıklarda azalma toplam uyku süresinde artma göze çarpmaktadır. Bu arada 1. dönem uykusu azalırken 2. dönem artmakta, 3. ve 4. dönemler tedavinin başlangıcında değişmezken uzun kullanımda azalmaktadır. REM uykusunun azaldığı ve latensinin arttığı şeklinde bulgular olmakla birlikte genel kam akut ve kronik kullanımda belirgin etkisinin olmadığı yönündedir (5).

Benzodiazepinlerden flurazepam in kullanıldığı bir çalışmada sağlıklı deneklerde uzun süre kullanımda 3. dönemin azaldığı, 4. dönemin ortadan kalktığı ortaya çıkmış, ancak growth hormon salgılanmasında değişiklik olmadığı saptanmıştır (14). Bu bulgu elektrofizyolojik değişimler olmasına karşın uykunun işlevselliğini koruduğunu düşündürmektedir.

Öte yandan benzodiazepin kullanımında uykudaki fazik aktivitelerin azalması dikkat çekicidir. Fazik aktivitelerin kaynağı ve işlevi konusunda yeterli bilgi olmamakla birlikte sağlıklı uykuda belli miktarda yer aldığı bilinmektedir. Bu etkinin muhtemelen nörotransmitter dengesinde ortaya çıkan değişmelerin sonucu olduğu düşünülebilir. Tüm bulgular, benzodiazepinlerin uyku üzerinde belirgin etkisi olduğu özellikle uykuya girişi kolaylaştırdığı daha uzun süre uyumaya yol açtığı yavaş dalga uykusunu azalttığı, bunların yerine yüzeysel uyku miktarının artırdığını göstermektedir. Ancak, kronik kullanımda ikinci haftadan itibaren uyku üzerindeki olumlu etkilerin kaybolduğu, uyku latensinin uzadığı yavaş dalga uykusunun ortadan kalktığı ve REM spresyonu dikkati çekmektedir. Aynı zamanda başlangıçta uyku uykuyu restore edici etki giderek kaybolduğu gibi ilaç bırakıldığında kesilme belirtileri ve kısa etkililerde daha fazla olmak üzere Rebound imsonniya yol açtığı saptanmıştır (3,6,7).

Antidepressifler:

Trisiklik antidepressiflerin (TAD) uyku örüntüsü üzerindeki etkileri oldukça iyi araştırılmış bir konudur.

Sağlıklı kişilerde akut dönemde yavaş dalga uykusunu etkilemezken REM miktarında azalma ve latensinde uzamaya yol açtığı dikkati çekmektedir (2).

Depressif ve enüretik hastalardada REM uykusunu azaltmakta ve latensini uzatmaktadır. Bu alandaki etki tedavinin 6. haftasında azalmakla birlikte sürmektedir (1,11)

Yeni antidepressiflerden maprotillin ve mianserin, TADler gibi etkiler gösterirken Amineptinin sadece uyku düzenlediği REM etkisi olmadığı dikkati çekmektedir. Trazodon ise 50mg gibi düşük dozlarda uyku üzerinde etkili değilken 300-600 mg gibi dozlarda uyku süresini ve devamlılığını arttırmaktadır.

MAOI leri ise genel olarak REM üzerinde supresyon etkisi yapmaktadır (15). Ancak son yıllarda kullanıma giren spesifik MAOI-A reversibl inhibitörü olan moclobemid, bir yandan uyku süresini, 2. ve 3. dönemi artırıcı etki gösterirken tedavinin başlangıcında REM i azaltmakta sonraki dönemde ise REM i artırmaktadır (10).

Tedavinin erken dönemlerinde REM miktarındaki hızlı azalmanın ilacın tedaviye iyi cevap vereceğinin işareti olduğu düşünülmektedir (8).

Antidepressiflerin uyku üzerindeki etkilerinin muhtemelen sinaptik aralıkta monoamin ve indolaminlerin artışına bağlı olarak uyku örüntüsünde REM miktarında azalma ve latensinde uzama şeklinde kendini göstermektedir. Kısa ve uzun kullanımda benzer değişikliklerin gözlenmesi antidepressiflerin verililişi ile hemen nörotransmitter üzerinde etkili olduğunun kanıtlarının birisi olarak kabul edilebilir.

Nöroleptikler

Antipsikotik ilaçların uykuya etkileri fazla ilgi toplamış bir alan olmaktan uzaktır.

Sağlıklı deneklerde ve psikopatik bozukluklarda Chlorpromazin, Thioridazin, Haloperidol, yavaş dalga ve REM uykusunu artırmakta uykuya giriş süresini kısaltmakta, yüzeysel uyku azalırken uykunun başlamasından sonra uyanıklık sayısında azaldığı dikkati çekmektedir (13).

KAYNAKLAR

- 1- Ak i.: İmipraminin enürezis nokturnal hastaların uyku örüntüsüne etkileri, Uzmanlık Tezi, Ankara, 1989
- 2- Aydın H: Antikönerjik özellikli bir psikotropun erektral kapasite üzerine etkilerinin uyku çalışmaları ile ince. mesesi, Doçentlik tezi, Ankara 1984.
- 3- Gillin JC., Spinweber CL., Johnson LC.:Rebound insomnia:A critical review, J Clin Psychopharmacol, 9:161-172, 1989.
- 4- Hudson JI. et al.Electroencephalographic sleep in mania, Arch Gen.Psychiat, 45:267-273, 1988.
- 5- Kales A.et al.Diazepam Effects on sleep and withdrawal phenomena J.Clin Psychopharmacol, 8:340-346, 1988.
- 6- Kales A.et al.Quazepam and flurazepam :Long term use and extended withdrawal, Clin pharmacol Therapeutic, 32:781-788, 1982.
- 7- Kales A.et al:Chronic hypnotic-drug use, Jama, 227:513-517, 1974.
- 8- Kupfer DJ: Sleep and treatment prediction in endogenous depression, Am J Psychiat, 138:429-434, 1981.
- 9- Kupfer DJ:REM latency: A psychobiologic marker for primary depressive disease, Biol Psychiat 11:159-174, 1976.
- 10- Monti JM:Effect of a reversible monoamin oxidase-A inhibitor (Moclobemide) on sleep of depressed patients, Br J Psychiat, 155 (Suppl.6):61-65, 1989.
- 11- Özgen F.: İmipraminin uyku üzerine etkilerinin depressif hastalarda incelenmesi, Uzmanlık tezi, Ankara, 1991.
- 12- Rush AJ:et al.Polysomnographic findings in recently drug-free andclinically remitted depressed patients, Arch Gen Psychiat, 43:878-884, 1986.
- 13- Saletu B.et al.The effect of coca cola, caffen, antidepressants, and chlorpromazine on objective and subjective sleep parameters, Pharmacopsychiat, 254:307-321, 1974.
- 14- Weitzman ED: Effect of flurazepam on sleep and growth hormone release during sleep in healthy subjects, Sleep, 5:343-349, 1982,
- 15- Wyatt Rj:Fram DH.et al>Total prolonged drug-induced REMsleep supression in anxious-depressed patients, Arch Gen Psychiat, 24:145-155,1971.