

# Travma sonrası stres bozukluğu hastalarında gece idrar noradrenalin düzeyleri ve uyku yapısı

Sinan Yetkin (\*), Ali Doruk (\*\*), Fuat Özgen (\*\*), Hamdullah Aydın (\*\*\*)

## ÖZET

Noradrenerjik sistem, stres cevabının önemli merkezi sinir sistemi yolaklarından birisidir. Çalışmalar travma sonrası stres bozukluğu hastalarında noradrenerjik sistemin aşırı aktivite gösterdiğini ve bu aşırı noradrenerjik aktivitenin aşırı uyarılmışlık bulguları ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Merkezi noradrenerjik sistem aynı zamanda uykuda uyarılmışlığın düzenlenmesinde rol alır. Çalışmada, bu nedenle gece idrar noradrenalin ölçümleri ile uyku değişkenleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır. On dört kronik travma sonrası stres bozukluğu hastası ile yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş 12 sağlıklı normal kontrol vakası ardışık 2 gece polisomnografi çalışması ile incelenmiştir. Adaptasyon gecesini takiben yirmi dört saatlik idrar sekizer saatlik kaplarla uyku laboratuvarında toplanmıştır. Normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında travma sonrası stres bozukluğu hastalarında uykuya başlamakta güçlük, uyku etkinliğinde, toplam uyku süresinde, yavaş dalga uykusunda azalma ve REM uyku latensinde azalma gözlemlendi. Uyku değişkenleri ile gece idrar noradrenalin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise herhangi bir bağıntı bulunmadı. Bu çalışmada travma sonrası stres bozukluğu hastalarında idrar örneklerinden alınan noradrenalin değerleri ile bozulmuş uyku değerleri arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Noradrenalin, polisomnografi, travma sonrası stres bozukluğu, uyku*

## SUMMARY

### Nocturnal levels of urinary noradrenaline and sleep structure in patients with post-traumatic stress disorder

Noradrenergic system is one of the major central nervous system effectors of the human stress response. The studies suggest that the patients with post-traumatic stress disorder have hyperreactive noradrenergic systems, and this exaggerated noradrenergic activity is associated with a number of hyperarousal symptoms in post-traumatic stress disorder. Central noradrenergic system also has a role in the regulation of arousal state during sleep. In this study, it was therefore aimed to investigate the relationship between nocturnal urinary levels of noradrenaline and sleep variables. Fourteen patients with chronic post-traumatic stress disorder and 12 age- and sex-matched healthy normal controls were investigated with polysomnographic recordings on two consecutive nights. Urine samples were collected for 24 hours in three 8-hour collections following the adaptation night in the sleep laboratory. Patients with post-traumatic stress disorder had difficulty in initiating sleep, poor sleep efficiency, decreased total sleep time, decreased slow wave sleep, and a reduced rapid eye movement sleep latency when compared to the normal controls. There was not any correlation between nocturnal urinary noradrenaline values and sleep variables. This study did not demonstrate any significant relationship between urinary noradrenaline levels and disturbed sleep measures in patients with post-traumatic stress disorder.

**Key words:** *Noradrenaline, polysomnography, post-traumatic stress disorder, sleep*

\* Diyarbakır Asker Hastanesi Psikiyatri Servisi

\*\* GATF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\*\*Uyku Günlüğü Uyku Araştırma Merkezi, Ankara

**Aynı basım isteği:** Dr. Sinan Yetkin, Diyarbakır Asker Hastanesi Psikiyatri Servisi, 21300 Diyarbakır

**E-mail:** snnyetkin@gmail.com

**Makalenin geliş tarihi:** 27.05.2010 • **Kabul tarihi:** 28.09.2010

## Giriş

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), travmatik olayı tekrarlayıcı tarzda yaşama, anımsatan olaylardan kaçınma ve artmış uyarılmışlık belirtileriyle karakterize bir bozukluktur (1). Travmatik bir yaşantıdan sonra ortaya çıkan uyku yapısındaki bozulma, artmış irkilme cevabı, hipervijilans ve fizyolojik tepkilerde artma TSSB hastalarının aşırı uyarılmışlık halinde olduğunu göstermektedir (2). Fizyolojik çalışmalar da otonomik aktivitenin TSSB hastalarında sağlıklı kontrollere göre artmış olduğunu desteklemektedir (3). Bu bulgular hastalarda travmaya karşı stres cevap sistemlerinde, özellikle noradrenerjik sistem aktivitesinde bozulma olduğunu ve TSSB'nin oluşumunda önemli rol oynadığını düşündürmektedir (3,4).

TSSB hastalarındaki çalışmalarda, travmayla ilgili uyarılar sonrası fizyolojik yanıtlarda (5), 24 saatlik idrar (6), plazma (7) ve beyin omurilik sıvısı (8) noradrenalin miktarında artmalar olduğu bulunmuştur. Ayrıca platelet  $\alpha$ -2 adrenerjik reseptör sayısında azalma (9) ve yohimbin uygulamasına karşı kardiyovasküler, biyokimyasal ve davranışsal yanıtlarda aşırı artış gözlenmiştir (10). Bu veriler TSSB hastalarında noradrenerjik sistemde aşırı bir aktivite olduğunu ve lokus seruleusta kronik artmış cevaplılığa neden olabilecek bir duyarlılık artışı olduğunu desteklemektedir. Çalışmalar, noradrenerjik aktivitedeki bu aşırı artışın artmış irkilme cevabı, hipervijilans, irritabilite, agresyon gibi travmayla ilişkili aşırı uyarılmışlık bulgularında rol aldığını göstermektedir (11).

Noradrenerjik sistem, beyin sapındaki lokus seruleustan amigdala, hippokampus ve prefrontal kortekse uzantıları ile stres ve korku cevabının oluşumundaki rolü yanında (4), uykuda uyarılmışlık durumunun düzenlenmesinde de rol oynar (12). Non-REM uykuda lokus seruleusta noradrenerjik aktivite azalırken, REM uykusunda aktivite kesilir (12). Noradrenalinin uyku yapısına etkisini araştıran farmakolojik ajanlarla yapılan deneysel araştırmalar sı-

nırlı sayıdadır. Noradrenalin salıverilmesini artıran  $\alpha_1$ -adrenoreseptörler üzerine uyarıcı etkisi olan yohimbin ile uyku latensinde gecikme oluştuğu gözlenmiştir (12,13). Noradrenalin salıverilmesini engelleyen  $\alpha_2$ -adrenoreseptörler üzerine agonist etkisi olan klonidinin ise uyku latensini kısalttığı, REM uykusunu azalttığı ve dönem 2 uykusunda da artışa neden olduğu bildirilmiştir (12,14).

TSSB hastalarında yapılan ilaçsız uyku çalışmalarında da toplam uyku süresinde, uyku etkinliğinde azalma, uyku latensinde gecikme ve uyanıklık sayısında artma gibi uykuya başlama ve devam ettirme güçlüğü bulgularıyla, uykuda uyarılmışlığın devam ettiği görülmüştür (15-19). Her ne kadar uyku çalışmalarında artmış uyarılmışlık halinin uykuda devam ettiği görülmekle birlikte, noradrenalin düzeyleri ile uyku değişkenlerini araştıran sadece bir çalışmada 3-metoksi 4-hidroksifenilglolikölün (MHPG) gece idrarındaki düzeyinin gündüz idrarına oranının toplam uyku süresi ve uyku etkinliğindeki azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (20).

Uyarılmışlıkta rol alan noradrenerjik sistemin aynı zamanda uykunun düzenlenmesindeki rolü nedeniyle, bu çalışmada kronik TSSB hastalarında gece noradrenalin değerleri ile uyku yapısı arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğine yatırılarak DSM-IV tanı ölçütlerine göre TSSB tanısı alan, herhangi bir tedavi almayan ve çalışmayı kabul eden erkek hastalar alınmıştır. Son iki hafta içinde psikotrop ya da alkol/madde almış olanlar, sistemik veya nörolojik hastalık öyküsü bulunanlar, primer uyku bozukluğu (narkolepsi, huzursuz bacak sendromu, obstrüktif uyku apnesi ve parasomni) olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışma koşullarına uygun ve çalışmayı kabul eden 14 erkek (yaş ortalaması: 28.4, standart sapma: 6.5 yıl) kronik TSSB hastası çalışmaya alınmıştır. Travma nedenleri 11 (%78.6) deneğin silahlı çatışma, 2 (%14.3) deneğin trafik kazası, 1 (%7.1) deneğin ise depremdi. Hastalık süreleri 4-84 ay (ortalama: 38.3, standart sapma: 22.8 ay) arasında değişmekteydi. Deneklerin birinci eksen psikiyatrik bozuklukları için DSM-III-R için yarı yapılandırılmış SCID-I kullanılmıştır (21,22). SCID-I'e göre halen ve yaşam boyu TSSB olarak değerlendirilen on dört deneğin dördü (%28.6) sadece TSSB iken, onunda (%71.4) halen majör depresif bozukluk eşlik etmekteydi. Majör depresif bozukluk olan deneklerin yedisinde (%50) aynı zamanda alkol kötüye kullanımı saptanmıştır.

Hastalığın şiddetini değerlendirmek için DSM-III-R ölçütlerinden oluşturulmuş Klinisyen Tarafından Uygulanan Travma Sonrası Stres Bozukluğu Ölçeği (CAPS) (23,24) ve 21 maddelik Hamilton Depresyon Ölçeği kullanılmıştır (25,26). Deneklerin klinik ve demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

**Tablo I. Çalışmaya alınan deneklerin klinik özellikleri**

	<i>Travma sonrası stres bozukluğu hasta grubu (n=14)</i>	<i>Sağlıklı kontrol grubu (n=12)</i>
Yaş (yıl)	28.4±6.5	27.3±4.5
Travmadan sonra geçen süre (ay)	38.3±22.8	-
CAPS yeniden yaşama belirtileri	20.4±5.6	-
CAPS kaçınma belirtileri	27.8±7.0	-
CAPS artmış uyarılmışlık belirtileri	29.8±5.7	-
CAPS toplam skoru	77.5±14.4	-
Hamilton depresyon ölçeği skoru	16.5±6.8	-

CAPS: Klinisyen tarafından uygulanan travma sonrası stres bozukluğu

Karşılaştırma grubu için yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 12 erkek (ortalama yaş: 27.3, standart sapma: 4.5 yıl) sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Kontrol grubu hastane personeli yakınlarından SCID ile psikiyatrik bozukluğu saptanmayan, tıbbi, nörolojik veya uyku bozukluğu olmayan sağlıklılardan seçilmiştir.

Polisomnografik inceleme GATF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Araştırma Merkezinde yapılmıştır. Denekler uyku laboratuvarında iki gece analog (GRASS Model 78 tipi) ve dijital polisomnograf (SomnoStar Alpha Series 4) ile çalışılmıştır. Birinci gece kaydı adaptasyon gecesi olarak kabul edilmiş olup, birincil uyku bozukluklarını (uyku apne sendromu, periyodik bacak hareketleri) inceleme amaçlı montaj yapılmıştır. Bu amaçla ilk gece elektroensefalografi (EEG) (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>), elektrookülografi (EOG), çene elektromiyografi (EMG), elektrokardiyografi (EKG), bacak hareketleri için her iki bacak anterior tibiyal kas elektromiyografisi ve solunum kaydı yapılmıştır. İkinci gecede ise sadece EEG (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>), EOG, çene EMG ve EKG ile standart uyku kaydı yapılmıştır. Birinci gece kaydının adaptasyon gecesi olarak kabul edilmesi nedeniyle, ikinci gece kaydından toplanan veriler analiz edilmiştir.

Kayıtlar 30 saniyelik aralıklarda, görsel olarak Rechtschaffen ve Kales ölçütlerine göre skorlanmıştır (27). Verilerin değerlendirilmesi, hastalar konusunda bilgisi olmayan uyku alanında eğitimli uzmanlar tarafından yapılmıştır. Araştırmaya alınan uyku değişkenleri uyku devamlılığı (uyku etkinliği, toplam uyku süresi, uyku periyod zamanı, uyku latensi, uyanıklık sayısı), uyku yapısı (uyanıklık, dönem 1, 2, 3, 4 ve REM uykusu yüzdeleri) ve REM uykusu (REM latensi,

REM yoğunluğu) ölçümleri olarak 3 gruba ayrılmıştır. Uyku etkinliği (UE), uykuda geçen sürenin yatakta geçen süreye oranının yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Toplam uyku süresi (TUS) kayıt süresince uykuda geçen süre iken, uyku periyod süresi (UPZ) denegin uykuya girdiği zaman ile yataktan kalkmadan önceki son uyanışa kadar geçen süre olarak alınmıştır. Uyku latensi (UL), kaydın başlangıcından sonra, on dakika süreyle devam eden dönem 2, 3 veya 4 uykunun gözleendiği ve dönem 2 uykusu başlangıcına kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır. Uyanıklık sayısı (US) uyku periyod zamanı süresince en az bir epok süren uyanıklıkların sayısı olarak kabul edilmiştir. Dönem 1, 2, 3, 4 ve REM uykusu yüzdesi, her bir dönem için, denegin o dönemde geçirdiği sürenin uyku periyod zamanına oranı ile hesaplanmıştır. REM latensi, uyku başladıktan sonraki ilk REM uykusu arasında geçen süre olarak hesaplanmıştır.

İdrar örnekleri hastaların ilk gece uyku çalışması (adaptasyon çalışması) sonrasındaki gün toplanmaya başlanmıştır. İdrar örnekleri temiz plastik kaplarda 24 saat toplanmıştır. Hastalara idrar toplanmaya başlandığı günün sabahı ilk idrarın atılması ile toplanacak olan 24 saatlik idrar sekizer saat arayla; 08.00–16.00, 16.00–24.00 ve 24.00–08.00 olarak işaretlenmiş üç ayrı kapta biriktirilmiştir. İdrar kaplarına bir miktar idrar yapıldıktan sonra, noradrenalinin korumak için hidroklorik asid eklenmiştir, idrar biriktirme döneminde hastaların idrar kaplarını buzdolabında tutması sağlanmıştır. Toplanan örneklerden ikişer tüp 10 mililitrelik idrar alınmış ve tüm örnekler -20 °C'nin altındaki derin dondurucuda saklanmıştır. Çalışma süresince deneklere herhangi bir diyet kısıtlaması önerilmemiş, ancak yoğun fiziksel egzersiz kısıtlanmıştır.

İdrar örnekleri GATF Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığı laboratuvarlarında çalışılmıştır. Noradrenalin için olan idrar örnekleri katyon değiştirici reçine içeren kolonlardan geçirilerek serbest katekolaminlerin ekstraksiyonu sağlanmış, daha sonra, "High Performance Liquid Chromotography" (HPLC) yöntemiyle ampiremetrik olarak ölçülmüştür. Sonuçların analizinde, gündüz idrar noradrenalinin, gece noradrenalin düzeylerine etkisini de değerlendirmek için, gece-gündüz noradrenalin değeri alınmıştır. Gece-gündüz noradrenalin değeri; ilk 8'er saatlik idrar noradrenalin değerlerinin toplamının yarısının, gece idrar noradrenalin değerinden farkı ile hesaplanmıştır (20).

Örnekleme grubunun küçük olması ve ölçümle elde edilen verilerin çoğunluğunda standart sapmaların büyük olması nedeni ile nonparametrik yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız iki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Uyku değişkenleri ile klinik ölçümler ve noradrenalin ölçümleri arasındaki ilişkinin araştırılmasında nonparametrik "Spearman's Rho Coefficients" kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi 0.05 ve altında olan değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Uyku değişkenleri karşılaştırıldığında, TSSB hastalarında uyku devamlılığı ile ilişkili uyku latensinde artma, toplam uyku süresinde, uyku periyod zamanında ve uyku etkinliğinde azalma kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Uyku yapısında ise dönem 1 uyku, dönem 4 ve dönem 3-4 uyku yüzdesinde azalma anlamlı bulunmuştur. Ayrıca hasta grubunda REM latensinde kısılma anlamlı idi (Tablo II).

**Tablo II.** Travma sonrası stres bozukluğu hastaları ve kontrol grubunun uyku verileri ortalamaları ve karşılaştırılması

Uyku değişkenleri	Travma sonrası stres bozukluğu grubu (n=14)	Kontrol grubu (n=12)	z	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
Toplam uyku süresi (dakika)	325.7±81.5	412.6±58.9	-2.59	0.009*
Uyku periyod zamanı (dakika)	355.1±85.8	412.5±58.7	-1.75	0.080
Uyku etkinliği (%)	80.4±11.4	95.1±2.9	-3.60	0.001*
Uyanıklık sayısı	15.1±9.9	8.8±5.2	-1.67	0.095
Uyku latensi (dakika)	43.4±41.9	7.1±5.4	-3.01	0.002*
Dönem 1 (%)	1.3±0.9	2.6±1.4	-2.60	0.011*
Dönem 2 (%)	61.5±9.5	60.5±7.0	-0.36	0.742
Dönem 3 (%)	4.6±3.7	6.0±1.7	-0.98	0.347
Dönem 4 (%)	5.6±4.8	11.5±4.7	-2.48	0.013*
Dönem 3-4 (%)	10.3±7.2	17.0±4.9	-2.34	0.017*
REM uykusu (%)	18.6±5.8	16.9±4.3	-0.74	0.462
REM latensi (dakika)	69.0±50.7	104.7±27.6	-2.74	0.006*

SS: Standart sapma, \*: p≤0.05

Travma sonrası stres bozukluğu hastalarında sekizer saatlik idrar örneklerinde noradrenalin değerleri Tablo III'de görülmektedir. TSSB hastalarının uyku değişkenleri ile gece noradrenalin değerleri karşılaştırıldığında herhangi bir bağıntı saptanmadı (Tablo IV).

### Tartışma

Çalışmada TSSB hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre uyku latensinde gecikme, toplam uyku süresi ve uyku etkinliğinde anlamlı azalma ile uykuya başlama ve devam ettirmede güçlük yaşadıkları görülmüştür (Tablo II). Ayrıca dönem 4 ve dönem 3-4 uykusundaki anlamlı azalma hastalarda uykunun derinleşmediği, yüzeyselleştiğini göstermektedir. Bu bulgular TSSB hastalarının gece de uyarılmışlık durumunda olduğunu desteklemektedir.

Çalışmada TSSB hastalarında uykuya başlama ve devam ettirmede güçlük bulunmuş olmasına rağmen, idrar noradrenalin değerleri ile uyku değişkenleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (Tablo IV). Mellman ve ark. da yirmi TSSB hastasında yaptıkları uyku çalışmasında noradrenalin değerleri ile uyku değişkenleri arasında bir ilişki bulamamışlardır (20). Ancak gece ile gündüz MHPG ölçüm farkı ile alınan değerlerle toplam uyku süresi ve uyku etkinliği arasında negatif ilişki olduğunu bulmuşlardır (20). Bu veriler kronik TSSB hastalarında noradrenerjik aktivite ile uykudaki değişiklikler arasında doğrudan nedensel bir ilişkiyi göstermemektedir.

İdrardaki noradrenalin düzeyi fiziksel aktivite gibi kontrolü zor birçok faktörden etkilenir. Çalışmadaki olgularda da noradrenalin düzeylerinin geniş bir aralıkta dağıldığı görülmüştür. İdrardaki noradrenalinin büyük çoğunluğu santral sinir sisteminden ziyade vücuttan atılan noradrenalinidir (28). Bu da idrarda no-

radrenalin ile uyku değişkenleri arasında ilişki kurmayı güçleştirebilir. Santral sinir sisteminde noradrenalin metabolizması sonrası oluşan MHPG'in bu çalışmalarda daha belirleyici olabileceği düşünülmekle beraber, Mellman ve ark.nın uyku değişkenleri ile MHPG düzeyleri arasında yaptığı çalışmada doğrudan gece idrarı MHPG düzeyiyle ilişki görülmemiştir.

Çalışmalar TSSB hastalarında merkezi noradrenerjik sistem aktivitesinde artış olduğunu desteklemektedir. TSSB hastalarındaki uyku değişiklikleri ile artmış noradrenerjik sistem arasındaki ilişkinin incelemesinde, doğrudan noradrenalin ve MHPG ölçümleri yerine, merkezi sinir sisteminde adrenerjik reseptörler üzerinden etkileyen farmakolojik ajanlarla yapılan çalışmalar daha anlamlı bilgiler verebilir.

### Kaynaklar

1. Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR) (Çev.ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara.
2. Redmond DE, Huang YH. New evidence for a locus coeruleus-norepinephrine connection with anxiety. *Life Sci* 1979; 25: 2149-2162.
3. Ravindran LN, Stein MB. Pharmacotherapy of PTSD: Premises, principles, and priorities. *Brain Res* 2009; 1293: 24-39.
4. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1071: 67-79.
5. Orr SP. Psychophysiological reactivity to trauma-related imagery in PTSD. Diagnostic and theoretical implications of recent findings. In: Yehuda R, McFarlane AC (eds). *Psychobiology of Posttraumatic Stress Disorder*. New York: New York Academy of Sciences, 1997: 114-124.
6. Yehuda R, Southwick S, Giller EL, Xiaowan MA, Mason JW. Urinary catecholamine excretion and severity of PTSD symptoms in Vietnam combat veterans. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180: 321-325.

**Tablo III. Travma sonrası stres bozukluğu hastalarında sekizer saatlik idrar örneklerinde noradrenalin değerleri**

Noradrenalin1 (08:00-16:00)	Noradrenalin2 (16:00-24:00)	Noradrenalin3 (24:00-08:00)	Gece-gündüz noradrenalin
185.6±92.1 (57.2-443.4)	234.7±122.4 (55.3-495.2)	149.2±77.4 (55.3-296.5)	-75.1±107.2 (-356.6-30.2)
Gece-gündüz noradrenalin=NA3-(NA1+NA2/2)			

**Tablo IV. Uyku değişkenleri ile idrar noradrenalin değerleri arasındaki bağıntı**

	Noradrenalin (24:00-08:00) r (p değeri)	Gece-gündüz noradrenalin r (p değeri)
Toplam uyku süresi	-0.116 (0.692)	-0.116 (0.692)
Uyku etkinliği	0.073 (0.805)	-0.174 (0.553)
Uyanıklık sayısı	-0.218 (0.454)	-0.220 (0.449)
Uyanıklık %	-0.102 (0.730)	-0.188 (0.521)
Dönem 3-4 %	-0.144 (0.623)	-0.275 (0.342)
REM uykusu %	-0.348 (0.222)	-0.026 (0.928)
REM latensi	0.312 (0.277)	-0.046 (0.875)
Gece-gündüz noradrenalin=NA3-(NA1+NA2/2)		

7. Yehuda R, Siever LJ, Teicher MH. Plasma norepinephrine and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol concentrations and severity of depression in combat posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 56-63.
8. Geraciotti TD, Baker DG, Ekhtator NN, et al. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1227-1230.
9. Perry BD, Southwick SM, Yehuda R, Giller EL. Adrenergic receptor regulation in posttraumatic stress disorder. In: Giller EL (ed). *Biological Assessment and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1990: 87-114.
10. Southwick SM, Krystal JH, Morgan CA, et al. Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 266-274.
11. Southwick SM, Yehuda R, Morgan CA. Clinical studies of neurotransmitter alterations in post-traumatic stress disorder. In: Frieman MJ, Charney DS, Deutch AY (eds). *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995: 335-349.
12. Rama AN, Cho SC, Kushida CA. Normal human sleep. In: Teofili LC (ed). *Sleep: A Comprehensive Handbook*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2006: 3-9.
13. Mavanji V, Datta S. Sleep-wake effects of yohimbine and atropine in rats with a clomipramine-based model of depression. *Neuroreport* 2002; 13: 1603-1606.
14. Jones BE. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 11: 578-586.
15. Lavie P, Hefez A, Halperin G, Enoch D. Long-term effects of traumatic war-related events on sleep. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 175-178.
16. Hefez A, Metz L, Lavie P. Long-term effects of extreme situational stress on sleep and dreaming. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 344-347.
17. Mikulincer M, Glaubman H, Wasserman O, Porat A, Birger M. Control-related beliefs and sleep characteristics of posttraumatic stress disorder patients. *Psychol Rep* 1989; 65: 567-576.
18. Glaubman H, Mikulincer M, Porat A, Wasserman O, Birger M. Sleep of chronic posttraumatic patients. *J Trauma Stress* 1990; 3: 255-263.
19. Yetkin S, Aydın H, Özgen F. Polysomnography in patients with post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin Neurosci* 2010; 64: 309-317.
20. Mellman TA, Kumar A, Kulic-Bell R, Kumar M, Nolan B. Nocturnal/daytime urine noradrenergic measures and sleep in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 174-179.
21. Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M. *Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID)*. New York State Psychiatric Institute, New York, NY, 1987.
22. Sorias S, Saygılı R, Elbi H, Nifirme Z, Mete L, Vahip S. DSM-III-R Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (SCID) Türkçe versiyonu: Retest ve kullanıcılar arası uyuma ve güvenilirliğin araştırılması. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1989; 28: 2349-2356.
23. Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, et al. The development of a clinician administered PTSD scale. *J Trauma Stress* 1995; 8: 75-90.
24. Aker AT, Özeren M, Başoğlu M, Kaptanoğlu C, Erol A, Buran B. Clinician Administered Post Traumatic Stress Disorder Scale (CAPS) reliability and validity study. *Turkish J Psychiatry* 1999; 10: 286-293.
25. Williams BW. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 742-747.
26. Akdemir A, Örsel S, Dağ I, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4: 251-259.
27. Rechtschaffen A, Kales A. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. US Government Printing Office, Washington DC, 1968.
28. Ebert M, Kopin IJ. Differential labellings of urinary catecholamine metabolites by dopamine-C14. *Trans Assoc Am Phys* 1975; 28: 256-264.