

UYKU BOZUKLUKLARINDA TEDAVİ REHBERİ

EDİTÖR

Hikmet Yılmaz

Deniz Tuncel

HAZIRLAYANLAR

Murat Aksu

Utku Ogan Akyıldız

Recep Alp

Kezban Arslan

Barış Baklan

Ebru Ergin Bakar

Gülçin Benbir

Caner Feyzi Demir

O. Oğuz Erdiñ

Baki Göksan

Sevda İsmailoğulları

Derya Karadeniz

Selda Korkmaz

Asuman Nebioğlu

Serhan Sevim

Nida Taşçılar

İrsel Tezer

Deniz Tuncel

Sibel Velioglu

Hikmet Yılmaz

Zahide Yılmaz

2014

İÇİNDEKİLER

İNSOMNİ

Hikmet Yılmaz, *Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

Ayşin Kısabay, *Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

Utku Ogan Akyıldız, *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

Ebru Ergin Bakar, *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI

Sevda İsmailoğulları, *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

Selda Korkmaz, *Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

Asuman Nebioğlu, *Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

Murat Aksu, *Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

HİPERSOMNOLENSİN SANTRAL BOZUKLUKLARI

Nida Taşçılar, *Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

İrsel Tezer, *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

Barış Baklan, *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

SİRKADYEN RİTİM UYKU UYANIKLIK BOZUKLUKLARI

O. Oğuz Erdiñç, *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

Deniz Tuncel, *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

Kezban Aslan, *Çukurova Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

Caner Feyzi Demir, *Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

PARASOMNİLER

Baki Göksan, *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

Sibel Velioğlu, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

Gülçin Benbir, *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

Derya Karadeniz, *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

UYKU İLE İLİŞKİLİ HAREKET BOZUKLUKLARI

Serhan Sevim, *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

Recep Alp, *Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

Zahide Yılmaz, *Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

ULUSLARARASI UYKU BOZUKLUKLARI SINIFLAMASI

(International Classification of Sleep Disorders Third Edition, ICSD-3)

İNSOMNİ

Kronik insomni bozukluğu

Psikofizyolojik insomni

İdiyopatik insomni

Paradoksal insomni

Yetersiz uyku hijyeni

Çocukluk döneminin davranışsal insomnisi

Ruhsal durumların neden olduğu insomni

Tıbbi durumların neden olduğu insomni

İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu insomni

Kısa süreli insomni bozukluğu

Diğer insomni bozuklukları

İzole semptomlar ve Normal varyantlar

Yatakta aşırı zaman geçirme

Kısa uykucu

UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI

Obstrüktif Uyku apne bozuklukları

Obstrüktif Uyku apne, Erişkin

Obstrüktif Uyku apne, Pediatrik

Santral Uyku Apne Sendromları

Cheyne-Stokes solunumla birlikte Santral Uyku Apnesi

Cheyne-Stokes solunum olmadan Tıbbi bozukluğun neden olduğu Santral Apne

Yüksek irtifa periyodik solunumun neden olduğu Santral Uyku Apne

İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu Santral Uyku Apne

Primer Santral Uyku Apne

İnfanntın Primer Santral Uyku Apnesi

Prematürün Primer Santral Uyku Apnesi

Tedavisi acil Santral Uyku Apnesi

Uyku ilişkili Hipoventilasyon Bozukluğu

Obezite Hipoventilasyon Sendromu

Konjenital Santral Alveolar Hipoventilasyon Sendromu

Hipotalamik fonksiyon bozukluğu ile birlikte Geç Başlangıçlı Santral Hipoventilasyon

İdiyopatik Santral Alveolar Hipoventilasyon

İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu uyku ilişkili Hipoventilasyon

Tıbbi durumun neden olduğu uyku ilişkili Hipoventilasyon

Uykuyla ilişkili Hipoksemik Bozukluk

Uykuyla ilişkili Hipoksemi

İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar

Horlama

Katathreni

HİPERSOMNOLENSİN SANTRAL BOZUKLUKLARI

Narkolepsi Tip 1

Narkolepsi Tip 2

İdiyopatik Hipersomni

Kleine-Levin Sendromu

Tıbbi durumun neden olduğu Hipersomni

İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu Hipersomni

Psikiyatrik bozuklukla ilişkili Hipersomni

Yetersiz uyku sendromu

İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar

Uzun uykucular

SİRKADYEN RİTİM UYKU UYANIKLIK BOZUKLUKLARI

Gecikmiş Uyku Uyanıklık Faz Bozukluğu

Erken Uyku Uyanıklık Faz Bozukluğu

Düzensiz Uyku Uyanıklık Ritim Bozukluğu

24 saat olmayan Uyku Uyanıklık Ritim Bozukluğu

Vardiyalı alışma Bozukluğu

Jet Lag Bozukluğu

Başka türlü belirlenmemiş Sirkadyen Uyku Uyanıklık Bozukluğu

PARASOMNİLER

NREM İlişkili Parasomniler

- Uyanma bozukluğu (NREM uykusundan)
- Konfüzyonel uyanmalar
- Uykuda yürüme
- Uyku terörleri
- Uyku ile ilişkili Yeme Bozukluğu

REM İlişkili Parasomniler

- REM Uykusu Davranış Bozukluğu
- Tekrarlayan İzole Uyku Paralizi
- Kabus Bozukluğu

Diğer Parasomniler

- Patlayan Kafa Sendromu
- Uyku ile ilişkili Halüsinasyon
- Uyku Enürezisi
- Tıbbi durumun neden olduğu Parasomni
- İlaç ya da Madde kullanımının neden olduğu Parasomni
- Parasomni, Belirlenmemiş

İzole semptomlar ve Normal Varyantlar

- Uykuda konuşma

UYKU İLE İLİŞKİLİ HAREKET BOZUKLUKLARI

Huzursuz Bacaklar Sendromu (*Willis-Ekborn hastalığı*)

- Periyodik Ekstremitte Hareket Bozukluğu
- Uykuyla ilişkili Bacak Krampları
- Uykuyla ilişkili Bruksizm
- Uykuyla ilişkili Ritmik Hareket Bozukluğu
- Bebeklik döneminin Benign Uyku Miyoklonusu
- Uyku başlangıcında Propriospinal Miyoklonus
- Tıbbi durumların neden olduğu uykuya ilişkili hareket bozuklukları
- İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu uykuya ilişkili hareket bozuklukları
- Uykuyla ilişkili hareket bozuklukları, belirlenmemiş

İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar

- Aşırı Parçalı Miyoklonus
- Hipnagogik Ayak Tremoru ve Alternan Bacak Kas Aktivasyonu
- Uyku İrkilmeleri (Hipnik sıçramalar)

İNSOMNİ

Hikmet Yılmaz^a, Ayşin Kısabay^a, Utku Ogan Akyıldız^b, Ebru Ergin Bakar^c

PSİKOFİZYOLOJİK İNSOMNİ^a

Psikofizyolojik ve akut insomnia genellikle bir stress sonrasında başlayıp devam eden ya da şiddetlenebilen özelliğindedir. Akut insomnianın temel özelliği; tanımlanabilir bir stresörle ilişkili olarak ortaya çıkmasıdır. Kısa sürelidir. Tipik olarak birkaç gün ile birkaç hafta arasında sürer ve üç ayı geçmez. Stresörün ortadan kalkması ya da bireyin stresöre uyum sağlaması ile uyku yakınmaları azalır ve kaybolur.

Psikofizyolojik insomnianın temel özelliği; artmış uyarılmışlık durumu ve uykuyu engelleyen öğrenilmiş düşünceler ile karakterizedir. Kronik insomniyakların büyük bir kısmını oluşturur. Bu hastalar anksiyöz ve gergin bireylerdir. İnsomnia hakkındaki yoğun endişeleri, başlatıcı nedenlerin ötesinde yakınmalarının daha da artmasına neden olur. Bir kısır döngüye dönüşen durum ile problemle ilgili endişeleri giderek artar. Bu özelliklerinden dolayı öğrenilmiş insomnia, koşullandırılmış insomnia, primer insomnia gibi adlar da alır.

Öğrenilmiş insomni, koşullanmış insomni, işlevsel olarak otonom insomni, kronik insomni, primer insomni, kronik somatize gerginlik, psikopatoloji olmadan içsel uyarılmışlık gibi isimler de kullanılır. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırmasında (ICSD-2) yer alan psikofizyolojik insomni, DSM-IV'de tanımlanan primer insomninin içinde değerlendirilir. Kronik insomniyakların büyük bir grubunu bu hastalar oluşturur. Başlangıçta akut bir stresörden sonra oluşan insomni, çoğu birey için geçici durum iken, bu hastalarda oluşan uyuyamama ile ilgili gerginlik ve kaygı giderek kısır bir döngüye dönüşerek sorunun süregelenleşmesine neden olur.

Bu hastalar sıklıkla gergin anksiyöz kişilerdir. Çoğu kez hasta uykusuzlukları hakkında ve bunun yaşamlarını nasıl etkilediği üzerine odaklanmıştır. Uyumak üzere yatağa yattıklarında, hastalar tipik olarak akıllarındaki konular hakkında uzun uzun düşünür, bir önceki günün uğraşlarını gözden geçirir veya ertesi gün karşılaşacakları sorunlar için stratejiler geliştirirler. Genellikle uyumak için uğraştıklarını, ancak çabalarının boşa çıkması sonucunda bunaldıklarını söylerler. Uykuya dalmakta güçlük olmasına rağmen televizyon seyretme gibi tekdüze işler sırasında uykuya rahatça dalınabilir. Bu hastaların evden uzak olduğu zaman daha iyi uyumaları da tipiktir. Kendisine sorulduğunda hasta uyumak için çaba harcamadığında, örneğin televizyon seyredirken, uyuyabildiğini söyler. Hasta oturma odasında televizyon karşısında uyuyordur; daha sonra, hasta kalkıp pijamalarını giyip, yatağa yattığında, tamamen uyanık olduğunu hisseder ve bir türlü uyuyamaz. Uyku bozukluğunu düşündürecek başka tıbbi ve psikiyatrik hastalık yoktur.

Uykusuzluk yakınmalarıyla başvuranlarda; fiziksel ve psikiyatrik hastalıkların belirtileri, ilaç kullanım öyküleri ayrıntılı olarak sorgulanmalı ve özellikle alkol vemaadde kötüye kullanımı özellikleri araştırılmalıdır. Genel popülasyonda %1-2, uyku merkezlerinde %12-15 oranında görülmektedir. Akut insomnialar; genelde; 1 ila 2 gün arası sürebilmekle beraber 4 haftayı bulabilen vakalarda vardır.

Sıklıkla 20-40 yaşları arasında genç erişkin döneminde başlar. Erkeklere göre kadınlarda daha sık görülür. Polisomnografi çalışmaları yapıldığında insomnide görülen; uzamış uyku latansı, fragmente uyku, ve sabah erken uyanmadır. Fakat normal olgularda gece (adaptasyon gecesi) çalışmalarında uyku kalitesi düşük iken, psikofizyolojik insomni olguları aksine birinci gece etkisinin tersi daha iyi uyurlar. Yatak odasına ya da uyku ile ilişkili etkinliklere koşullanma nedeni ile evde rahat uyuyamazken, evden uzakta ya da yatma zamanı yapılması gerekenleri yapmayınca daha rahat uyurlar.

TEDAVİ

Tedaviye başlamadan önce uykusuzluğu hazırlayan, başlatan, devam ettiren faktörler, diğer uyku bozuklukları, psikososyal, psikopatolojik ve genel tıbbi öykü dikkate alınmalıdır. İyi bir değerlendirme ile tedavi şekillenir.

Kronik uykusuzluğun tedavisinin dört temel alanda yürütülmesi önerilir: 1) Depresyon, ağrı, artmış uyarılmışlık ve tıbbi bozukluklar gibi gece uykusunu bozan ikincil nedenlerin ortadan kaldırılması, 2) uyku ve uykuya geçiş konusunda hastanın eğitimi, 3) uykuya geçişi ve devamı sağlayan veya uyku-uyanıklık ritmi üzerine rol alan merkezi mekanizmaların kullanılması 4) uykusuzluk hakkında aşırı kaygı gibi uykusuzluğun olumsuz sonuçlarını hedef alan yöntemler. Uygun tedavi bu yaklaşımların kombinasyonu ile oluşturulur.

Saptanan uykusuzluk nedenlerinin tedavisi, uyku hakkında bilgilendirme, uyku-uyanıklığın düzenlenmesi ve uyku hijyeni eğitimi başlangıçtaki tedavi yaklaşımı olmalıdır. Gerekirse uykusuzluğun oluşturduğu kaygıyı azaltmak ve uykuya başlama ve devamı kolaylaştırmak amaçlı kısa süreli farmakolojik yöntemler kullanılabilir. Ancak hiçbir zaman semptomatik bir tedavi ile kalınmamalıdır. Başlangıçta uykusuzluktan sorunlu patolojik mekanizmaların tedavisi yeterli olabilir. Eğer sonuç alınmaz ise hasta tekrar değerlendirilerek olası nedenler tekrar incelenir ve tanı tekrar gözden geçirilir. Eğer mümkünse polisomnografi çalışması yapılır. İkinci aşamada nedenlerin ortadan kaldırılması ve tedavisi sağlanır. Altta yatan nedenler ortadan kaldırılmadıkça tedavinin başarılı olması beklenemez. Eğer tedaviye rağmen uykusuzluk devam ediyor ise bilişsel, davranışsal tedaviler, kronoterapi, farmakolojik tedaviler gibi ek tedavi yöntemleri kullanılır.

Farmakolojik Tedaviler

Uykusuzluğun farmakolojik tedavisinde hedef, gece uykusuzluğundaki bozulmanın giderilmesi ve uykusuzluğun gün içindeki olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak olmalıdır. Farmakolojik tedaviye başlamadan önce hekimin uyku ile ilgili solunum bozuklukları, huzursuz bacak sendromu, psikiyatrik

bozukluklar ve diğler tıbbi bozukluklar gibi uykusuzluğa neden olan ikincil nedenleri tespit etmesi ve bunlara yönelik tedavilere öncelik vermesi gerekir. Uyku hijyeni eğitimi, bilişsel ve davranışsal tedavi yöntemleri gibi farmakolojik olmayan tedavilerde öncelik verilmelidir.

Hipnotik ilaçlar öncelik olarak akut stres veya sirkadiyen ritim bozuklukları gibi geçici uykusuzluk durumlarında tercih edilmelidir. Ancak kronik insomnide, farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımlarına rağmen cevap alınamayan hastalarda, ikincil insomnide altta yatan nedenin tedavi edilemediği olgularda kullanılabilir.

Bu ilaçların üç ana farmakodinamik etkileri vardır. GABA cevabının modülatörü, melatonin reseptör agonisti ve histamin reseptör antagonisti. Tümünün özellikle insomnide kullanım endikasyonu vardır. Bazıları ise spesifik olarak uyku başlangıcında, uykunun devam ettirilmesinde veya uyanıklığı takiben tekrar uykuya dönülmesi için önerilmektedir.

BENZODİAZEPİNLER:

Benzodiazepinler gastrointestinal sistemden hızlı absorbe olan ilaçlardır. Gıdalar ve antiasitler absorpsiyonu yavaşlatır. Çoğu lipofilik olup, kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer ve vücutta geniş dağılım gösterirler. Klinik etkilerini genellikle bir saat içinde gösterirler. Alımlarından sonraki 1-3 saat içinde genellikle en yüksek plazma değerine ulaşırlar. Benzodiazepinlerin hepsi karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından metabolize olur ve glukuronik asitle konjuge olarak idrarda atılan suda çözünür metabolitlerine ayrılır. Triazolam ve midazolam gibi benzodiazepinler birkaç aktif metabolite sahiptir. Oysa diazepam yarılanma ömrü 50-100 saat olan desmetildiazepam aktif metabolitini oluşturarak uzun süreli etki gösterir. Lorezepam, oksazepam ve temazepamda bu metabolit oluşmaz. Yaşlılarda benzodiazepinlerin metabolizması yavaştır. Ayrıca bu kişilerde beyindeki yaşlanma süreci nedeni ile de daha fazla nörolojik duyarlılık söz konusudur.

Hızlı absorbe olan ilaçlar hızlı eşik düzeyine ulaşır ve erken etki gösterirler. Triazolam ve diazepam en hızlı absorbe olan ve hızlı etki gösteren benzodiazepinlerdir. Oysa oksazepam en yavaş absorbe olan ilaçtır ve bu yüzden hipnotik etkileri de yavaş yavaş ortaya çıkar. Benzodiazepinlerin dağılım oranları da önemlidir. Diazepam gibi kan beyin bariyerini kolaylıkla geçerek hızlı beyin ve plazma konsantrasyonlarını dengeleyen ilaçlar, hızlı etkilerinin yanı sıra beyin ve plazma düzeyleri de hızlı olarak eşik düzeyinin altına düşer. Bu özellik nedeniyle etkisi kısa sürer. Oksazepam, lorazepam ve klonazepam gibi lipofobik ilaçlar daha düşük hacimde dağılım gösterir ve etkileri de uzun sürer. İlaçların eliminasyonunu metabolize edilmeleri ve atımları belirler. Hızlı elimine edilen ilaçlar bir sonraki dozdan önce kan düzeyleri düşer ve bu ilacın birimini engeller. Yarılanma ömrü uzun olanlar bir sonraki doza kadar atılamadıkları için giderek birikir ve bu ilaca bağlı gün boyunca sedasyon yan etkisini arttırır.

Uyku yapısındaki etkileri; toplam uyku süresini azaltır, uykuya geçiş süresini kısaltır. Uyanıklık sayısını azaltır, REM uykusunu geciktirir ve REM uyku süresini azaltır. REM uykusundaki hızlı göz hareketlerini ve rüyaları azaltır. Ancak triazolam gibi kısa etki süreli benzodiazepinlerde gecenin sonlarında etkisini kaybederek REM rebaunduna neden olabilir. Uykudaki dönem değişikliklerini azaltarak daha konsolide bir uykuya neden olur. Fakat dönem 3 ve 4 uykusunu azaltırken, dönem 2 uykusunu arttırmaları. Benzodiazepinlerin kesilmesi halinde REM rebaund ortaya çıkar ve hastalarda birkaç hafta devam eden canlı rüyalar ve gece kâbusları görülür.

Bunlar hızlı benzodiazepin alınımı yapanlar (flurazepam, temazepam, triazolam, quazepam, estazolam), hızlı non- benzodiazepin salınımı yapanlar (zolpidem, zaleplon, eszopiclone) ve uzamış non-benzodiazepin salınımı yapanlar (zolpidem ER), non-benzodiazepin alternan boşalımı yapanlar (zolpidem oral sprey, zolpidem sublingual), selektif melatonin reseptör agonisti (ramelteon), selektif histamin H1 reseptör antagonisti (doxepin) olarak sıralanabilir.

Uzun etkililer (Diazepam, Flurazepam, Clorazepate, Chlordiazepoxide), orta etkililer (Oxazepam, Lorazepam, Alprozolam, Clonazepam) ve kısa etkililer (Triazolam, Temazepam) olarak 3 gruba ayrılır.

Benzodiazepin reseptör agonisti hipnotikler iyi tolere edilmekle birlikte çok uzun potansiyel yan etki listesi bulunmaktadır. En sık olanlar uyuşukluk, baş ağrısı, baş dönmesi iken ataksi, anterograd amnezi, ani kesilmesinde rebound insomni de gözlenebilir. Benzodiazepin reseptör agonistlerinin tamamı kısa dönem kullanım için endikedir.

Kısa etkili ajanlar uykuya dalmakta güçlük çeken hastalar için çok uygundur. Hasta eğer uykuya dalmakta ve uykuyu sürdürmekte güçlük çekiyorsa orta etkili ajanlar verilmelidir. Sonuçta uzun etkili ajanlar, flurazepam ve quazepam gibi ajanlar gündüz anksiyetesi olan ve sabah erken kalkan hastalarda faydalı olur, bununla birlikte etkilerinin uzun sürmesi ilacın birikmesine ve gündüz performans yetmezliğine neden olur. Bundan dolayı bu ajanların özellikle yaşlılara verilmesinden kaçınılması önerilmektedir.

Genellikle sedatif hipnotik grubun kısa dönem kullanılması önerilmektedir. Buna rağmen bu ajanlar uzun süre kullanılırlar, endikasyonlar düzenli kullanım temelinde yeniden değerlendirilmelidir. İlacın etkinliği açısından izleme, ilaç yan etkileri, ilaç dozunda kendiliğinden artma ve tıbbi ve psikiyatrik durumda değişiklikler mutlaka oluşur.

Benzodiazepin ve nonbenzodiazepin agonist ajanlar–GABA-benzodiazepin reseptör kompleksi üzerinden etkili olurlar. Benzodiazepinler selektif olmadan iki santral reseptör alanına bağlanır, bunlar omega-1 ve omega-2'dir. Benzodiazepinlerin sedatif etkisi omega-1 reseptörü ile ilişkilidir. Buna karşın omega-2 reseptör ilacın bellek ve bilişsel fonksiyonları etkilenmesinden sorumludur.

Benzodiazepinler çeşitli yan etkileri olmasına karşın iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Kısa etkili ajanlar gündüz anksiyetesinde rebounda sebep olabilir. İlacın kullanımının kesilmesini izleyerek büyük

geri çekilme semptomları gözlenebilir. Uzun etkili ilaçların ertesi güne uzayan etkilerinin olduğu gözlenir, hastalarda uyukuluk, koordinasyon bozukluğu ve bilişsel fonksiyonlarda yetmezlik görülür.

Hipnotik bileşenin seçiminde; hipnotik etkinliği, absorpsiyon, eliminasyon, etkisinin başlama süresi, etkisini devam ettirme süresi, uyku dönemlerine etkisi, tolerans ve bağımlılık riski, çekilme bulguları, gündüz artık etkileri, diğer ilaçlara etkileşimi ve maliyeti dikkate alınmalıdır. Her ne kadar tüm bu özelliklere sahip ideal bir hipnotik olmasa da, hastanın bireysel özelliklerine göre (tıbbi veya psikiyatrik öyküsü, yaşı, gebelik ve emzirme ve mesleği gibi) hipnotik seçimi yapılmalıdır.

Benzodiazepinler genellikle hamile ve emziren kadınlarda sakınılması gereken ilaçlardır. Benzodiazepinlerin teorik olarak solunum merkezi baskılaması tehlikesi vardır, bu nedenle dikkatle verilir.

Benzodiazepinlerin diğer etkileri; anksiyolitik etkileri düşük dozda ortaya çıkar, ancak uzun etki sürelerinde gün boyunca gerektiğinde bu etkiden faydalanılabilir. Oksazepam diğer benzodiazepinlere göre göreceli olarak daha fazla anksiyolitik ve daha az hipnotiktir. Bu ilaçlara ayrıca hipnotik etkiyi oluşturan mekanizmalardan farklı bir etki ile ve sedasyon düzeyinden bağımsız geçici global anterograd amneziye neden olurlar. Triazolam ve flunitrazepam gibi kısa sürede etkili ilaçlarda belirgindir. Ayrıca kaslarda gevşeme, antikolvasan etki ve santral sinir sisteminde depresyon etkileri sayılabilir. Solunum depresyonu oluşturabilmeleri nedeni ile solunum yetmezliği veya obstruktif uyku apnesi olanlarda dikkat edilmelidir.

Kullanımda çıkan sorunlar; genellikle birkaç hafta içinde tolerans ortaya çıkar. Bu nedenle istenen etkiyi elde etmek için doz artırmaya ihtiyaç duyulur. Bağımlılık diğer istenmeyen etkidir. Hastalarda kompulsif ilaç alma davranışı görülür. Alındığında öforik etki oluşturan temazepam gibi ilaçlar aşırı doz ile ölüm riski taşırlar. Özellikle yüksek dozdan ve uzun süreli tedavinin kesilmesi sonrasında orijinal semptomların tekrar ortaya çıktığı rebound insomni ve kâbuslar ortaya çıkar. Aşırı terleme, taşikardi, hipertansiyon gibi otonomik sinir sistemi etkileri ve deliryum, psikoz görülebilir. Benzodiazepinler plasentadan ve süttten çocuğa geçer, bu yüzden gebelerde ve emziren annelerde kullanılmazlar.

Kronik insomnide kullanımları bir ay ile sınırlı tutulmalıdır. Bu sürenin sonunda ilaçların kesilmesi de yavaş azaltarak yapılmalıdır. Uzun süreli kullanım gerektiğinde aralıklı kullanım tarzında devam edilmelidir.

İnsomniada Hipnotik İlaç Tedavisindeki Genel İlkeler:

- a) etkili en düşük doz kullanılmalı
- b) düzenli kullanımla dört haftayı aşmamalı
- c) daha uzun süre için aralıklı kullanılmalı
- d) ilaç kesimi aşamalı yapılmalı
- e) ilaç kesimine bağlı oluşan insomni kontrol edilmeli

f) ilaca bağı gün içi sersemlik etkisini azaltmak için düşük dozda ya da yarılanma ömrü kısa ilaçlar kullanılmalı

BENZODİAZEPİN OLMAYAN BENZODİAZEPİN RESEPTÖR AGONİSTLERİ;

Klasik benzodiazepinlerden farklı olarak zolpidem, zopiclon ve zaleplon gibi hipnotik ilaçlar ise daha güvenli etki profiline sahiptirler. Genellikle benzodiazepinlere göre uyku yapısını daha az bozarlar. GABA-A reseptör kompleksinin α -1 alt tipi üzerindeki etkileri klasik benzodiazepinlere göre daha seçicidir. Psikomotor ve bellek sorunları, çekilme bulguları, tolerans, rebound insomnia, bağımlılık ve kötüye kullanım daha az sıklıkla görülür. Klinik uygulamada, temelde asıl benzodiazepinlerden ayırt edilemezler. Zolpidem ve zaleplon kısa etki süreli ilaçlar olup, kısa etki süreli benzodiazepinlerin kullanımının gerektiği durumlarda tercih edilirler. Benzodiazepinlere göre aralıklı kullanımlar için daha uygun gözükmektedirler. Genelde uzun süreli kullanım önerilmemekle beraber hızlı tolerans gelişmemesi ve daha düşük kötüye kullanım potansiyeli nedeniyle daha iyi bir seçenek olabilir. Ayrıca solunum sistemi üzerindeki etkilerinin daha az olması nedeni ile solunum bozuklukları olan hastalarda daha güvenli görünmektedirler.

Zopiclon (imovane);

Benzodiazepinlerden farklı bir yapıya sahip bir siklopirolondur. En yüksek plazma seviyesine 2 saat içinde ulaşır. 4-6 saat ile kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Etki süresi 6-8 saat sürer. Karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılır. Genel tedavi doz aralığı 7.5-15 mg'dır. Yaşlılarda ve karaciğer hastalığı olanlarda 3.75mg'a düşürülmelidir. Zopiclon benzodiazepinler kadar etkili bir hipnotiktir. Fakat uyku yapısına etkisi farklıdır. REM uykusunu etkilemez. Dönem 1 uykusunu azaltır. Dönem 3-4 uyku süresinde belirgin bir değişiklik yapmaz.

Zopiclon kısa etki sürelidir. Fakat özellikle yüksek dozlarda belirgin olan gün içinde sedasyon yapabilir. Anksiyolitik, kas gevşetici ve antikonvülsan etkileri benzodiazepinlere benzer. Sıklıkla ağızda metalik ya da acı bir tat bırakır. Başağrısı da diğer sık görülen yan etkisidir. Obstruktif uyku apnesi sıklığını arttırmaz. Tolerans ve kesilme bulguları benzodiazepinlere göre oldukça azdır. Rebound insomni de daha azdır.

Eszopiclon;

Zopiclonun l-enantiomeridir. Uykuya geçişi hızlandıran bir siklopirolondur. Karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılır. Başlangıç tedavi dozu yatma saatinden hemen önce 2 mg ile başlanır. Yaşlılarda veya güçlü CYP3A4 inhibitörü etki gösteren ilaçlarda doz 1 mg ile sınırlı tutulur. Maksimum önerilen doz yatma saatinden önce 3 mg'dır. Tabletlerin kırılmadan alınması önerilir. Etki süresi kısadır ve nadiren sabah sersemlik gibi artık etki oluşturur. REM uykusu rebaunduna neden olmaz. Zopiclon gibi ağızda hoş olmayan bir tat, başağrısı oluşturur. Ayrıca kserostomi oluşturabilir. Kesilme bulguları ve tolerans yaptığı bildirilmemiştir. Özellikle uykuya başlama güçlüğü olan hastalarda ve gün

içi sedasyon etki istenmeyen yaşlı hastalarda tercih edilir. Karaciğer bozukluğu olanlarda, ilaca hipersensivite gösterenlerde, depresyonda ve gebelik ve emzirme döneminde önerilmez. Kronik primer insomninin uzun süreli farmakolojik tedavisinde kabul görmüş (FDA tarafından) bir ilaçtır.

Zolpidem;

İmidazopridin derivativesidir, hızlı absorbe olur. Yarılanma ömrü sağlıklı erişkinlerde 1,5-2,5 saat gibi kısadır. Yaşlılarda ve karaciğer hasarı olanlarda bu süre uzar. Etkisi 15-30 dakikada başlar. En yüksek plazma seviyesine alındıktan sonra 1-2 saatte ulaşır. Klinik etkisi 5-7 saat sürer. Karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılır. Tedavi doz aralığı 5-10mg'dır. Yatma saatinden önce 10 mg önerilen dozdur. Ancak yaşlı, düşkün ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda 5 mg kullanılmalıdır.

Benzodiazepinlerin aksine uyku yapısı üzerine etkisi oldukça azdır. Uykuya geçişi kısaltmanın yanı sıra, uyanıklık sayısını azaltır. Toplam uyku süresini artırır. REM uykusunu geciktirir. Dönem 3-4 uykusunu artırır. Anksiyolitik, kas gevşetici ve antikonvülsan etkiye sahip değildir. Kısa etki süreli olması nedeniyle nadiren gündüz sedasyonuna neden olur. Bulantı, kusma, ishal, başağrısı ve başdönmesi gibi yan etkiler yapabilir. Tolerans, kesilme bulgularının benzodiazepinlere göre oldukça az olduğu bildirilir. Hafif solunum depresyonu etkisi olduğu bu nedenle obstruktif uyku apnelerini artırtabileceği söylenmektedir. Kısa etki süresi nedeni ile uykuya başlamada güçlük yakınması olan hastalarda ve gündüz sedasyon etkisinin olmaması nedeni ile yaşlılarda kullanılabilir.

Zaleplon;

Pirazoloprimidin bileşenidir. Hızlı absorbe olur ve alındıktan 1 saat içinde en yüksek plazma düzeyine ulaşır. Yarılanma ömrü 1 saattir. Etki süresi kısadır. 5 saatten kısadır. Karaciğerde metabolize olur. Metabolitenin çoğu inaktiftir. İdrar ve feçesle atılır. Küçük miktarda oluşan desmetilzaleplon metaboliti hipnotik etkiye sahiptir. Tedavi doz aralığı 5-10mg'dır. Başlangıç dozu olarak 10mg yatma saatinden önce önerilir. Yaşlılarda, düşkünlere, düşük kilolularda ve karaciğer bozukluğu olanlarda 5 mg gibi düşük dozda başlanmalıdır. Maksimum 20 mg kullanılabilir.

Uyku yapısına etkisi azdır. Dozla bağlantılı uykuya başlama süresini kısaltır. Etki süresinin kısa olması nedeni ile toplam uyku süresini artırmaz. Yüksek dozlarda (40-60 mg) REM uykusunun süresini azaltabilir. Anksiyolitik, kas gevşetici ve antikonvülsan etkiye sahiptir. Başağrısı, başdönmesi ve solunum depresyonu yapabilir. Nadiren gündüz sedasyonuna neden olur. Tolerans ve kesilme bulguları nadirdir. Bağımlılık bildirilmemiştir. Oldukça kısa olan etki süresi nedeni ile uykuya başlama güçlüğü olan hastalarda önerilir.

İndiplon;

Kimyasal olarak zaleplona benzer hızlı absorbe olur ve en yüksek plazma düzeyine 0,75-1,5 saatte ulaşır. Yarılanma ömrü 1,5-2 saattir. Karaciğerde metabolize olur ve idrar ve feçesle atılır. Önerilen doz aralığı 10-20mg'dır. Uykuya başlama güçlüğü olan hastalarda önerilir. Ayrıca uykuyu

devam ettirme güçlüğü olanlarda gece uyandıktan sonrada kullanılabilir. Tolerans ve kesilme bulguları gösterdiğine dair veri bildirilmemiştir.

ANTİDEPRESANLAR;

Pekçok antidepressan, antipsikotik, antiepileptik, diğer sedatizan psikotropik ilaçlar insomni semptomlarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Antipsikotiklerden ketiapin, antiepileptiklerden gabapentin, pregabalin, tiagabine gene bu amaçlarla kullanılmaktadır. Duruma göre bu yaklaşımlar etkili olmakla birlikte insomnili hastaların tedavisinde sağlık çalışanlarını yönlendirmek açısından kanıtlar yetersizdir. Daha fazla sedasyonun gerektiği ve bu ilaçların kullanıldığı komorbid durum varlığında problem yoktur. Ancak kronik insomninin olduğu komorbid durumların olmadığı ve bu ilaçların ilk basamak tedavide tercih edildiği zamanlar oldukça sorunludur. Bu durumda kar/zarar oranı çok farklı olmaktadır.

Sedasyon özelliği olan antidepresanlar da yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu antidepresanlardan bazıları, antikolinerjik-antihistaminik etkilerinden dolayı sedatiftir. Trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, klomipramin, imipramin, doksepin) etkin bir şekilde kullanıldıklarında aslında istenmeyen bir etki olan sedasyon uykusuzluk sorunu olan depresyon hastalarında avantajlı gözükmektedir.

Sedasyon özelliği olan antidepresanlar içinde en sık reçete edilen ise trazodondur. Sık reçete edilmesinde düşük maliyeti, uzun süreli kullanılabilmesi ve benzodiazepinlere göre kötüye kullanımrisinin düşük olması etkilidir. Hastalarda derin (yavaş dalga) uykuda artmaya neden olur. REM uykusunda bir azalma yapmaz. Depresifsemptomu olan hastalarda uykuya başlama güçlüğü olanlarda ve serotonin geri alım inhibitörü gibi uykuyu engelleyen bir ilaç olması gerektiği durumlarda tercih edilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 8 saattir. Ancak postsinaptik alfa antagonistik etkisi nedeni ile ortostatik hipotansiyon yapabilir. Yaşlılarda ve antihipertansif alan hastalarda dikkat edilmesi gerekir. Bu hastaların düşmelerine ve istenmeyen kazalara sebep olabilir. Ayrıca başdönmesi, görme bulanıklığı, ağız kuruluğu, baş ağrısı bilinen diğer yan etkileridir. Nadiren erkek hastalarda priapizme neden olur. Trazodon tedavisinin kesilmesi sonrası rebound insomni oluşabilir. Trazodon uyku etkinliği, total uyku süresi, yavaş dalga (derin) uyku ve REM latansını artırır ve hızlı göz hareketleri (REM) uykusunu düşürür. Trazodon tolerans ve bağımlılık potansiyeli göstermez. Diğer antidepresanlarla birlikte verildiğinde depresif insomnili hastaların uykularını düzelttiğine ilişkin sınırlı bilgi vardır. Trazodone kullanıldığında yan etki olarak atrial, ventrikuler aritmiler ve priapizm görülür. Serotonin sendromu, benzer serotonin spesifik ajanla birlikte kullanıldığında gelişebilir.

FDA'nin insomni tedavisinde onayladığı tek selektif histamin reseptör antagonisti doxepin yıllardır antidepressan olarak kullanılmaktadır. Çok düşük dozlarının insomnide etkili olduğu

gösterilmiştir. Spesifik olarak uykuyu sürdürme zorluğu olanlarda endikedir. Yan etkileri sedasyon, somnolans, bulantı, üst solunum yolu enfeksiyonu olarak sıralanabilir.

Mirtazapin, noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresan olup, santral alfa-2-adrenerjik, 5HT(2) ve 5HT(3) reseptörleri antagonize ederek etkisini gösterir. Uykuya dalış süresinde, uyku etkinliğinde önemli iyileşmeler ve majör depresyonu olan insomni hastalarında mirtazapin eklendikten sonra, uyku yerleştikten sonra uyanmalar gözleendiği rapor edilmiştir. Bazı hastalarda kilo alma ve gündüz sedasyonu problem oluşturmaktadır.

KETİAPİN:

Antihistaminerjik, antidopaminerjik ve antiadrenerjik özelliği olan atipik bir antipsikotiktir. Sağlıklı olgulara verildiğinde toplam uyku süresini, uyku etkinliğini, dönem 2 uykusunu artırır. Genellikle psikiyatrik bozukluğu hastalarda uykuya yardım amaçlı kullanılmaktadır. Ancak böyle bir endikasyon tanımlanmamıştır. Ketiapin, antihistaminerjik, antidopaminerjik ve antiadrenerjik etkileri olan atipik antipsikotik ajandır.

ANTİHİSTAMİNİKLER;

Yüksek dozlarda alerjik reaksiyonlar gibi farklı endikasyonlarda kullanılırlar. Hidroksizin difenhidramin en sık kullanılan antihistaminiklerdir. H1 antihistaminikler orta derecede sedatif özelliğe sahiptirler. Yanılanma ömürleri göreceli olarak uzundur. Etki süreleride ortalama 6-8 saattir. Hidroksizinin 6-24 saattir. Bu yüzden geç saatlerde kullanıldığında sabah sersemlik gibi artık etkiler gösterirler. Bu ilaçların belli bir derece sedatif etkilerine karşı tolerans gelişebilmektedir. Merkezi sinir sistemi ile beraber bütün vücuda dağılım gösterirler. Ancak süte geçtiklerine dair bir veri elde edilememiştir. Bu yüzden emziren kadınlarda da kullanılabilir. Bu ilaçlar muskarinik antagonistik etkileri nedeniyle antikolinerjik yan etkiler de gösterirler. Bu yüzden özellikle yaşlılarda ve aynı zamanda antikolinerjik etkisi olan başka bir ilaç (antidepresanlar, antipsikotikler gibi) alan hastalarda dikkat edilmesi gerekir.

Bunların tamamını antihistaminikler oluşturmaktadır. Çoğunun içinde difenhidramin olmasına rağmen bazısı doksilaminde içermektedir. Bunlar tek veya bir analjezikle kombine edilmiş olarak satılmaktadır. Antihistaminik etki istenen etki olmasına rağmen bu ilaçlar başka reseptörlerle etkileşerek istenmeyen ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Örneğin antikolinerjik yan etkilere bağlı üriner bağlı üriner retansiyon etkileşerek istenmeyen ciddi yan etkilere neden (örneğin antikolinerjik yan etkilere bağlı üriner retansiyon, konfüzyon, deliryum olabilir. Eliminasyon yarı ömürleri çok uzun olduğu için sabah sersemliği sabah sersemliği olabilir. Ayrıca bu ilaçların sedatizan etkilerine tolerans gelişmektedir.

MELATONİN;

Aslında zayıf bir hipnotiktir, ancak sirkadiyen ritmin bozulduğu hastalarda ritim düzenleyici gibi kullanılır. Hipofiz bezinden salgılanan bir nörohormon olan melatoninin gece sekresyonu ve parlak ışıkta oluşan süpresyonu ile sirkadiyen ritim ve uyku düzenlenmektedir. Melatonin salınımındaki düzensizlik de uyku bozukluklarına neden olmaktadır. Yaşla beraber melatonin sekresyonu azalır ve bunun yaşlılarda uyku bozukluğunun sık görülmesinin nedeni olabileceği düşünülmektedir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri, benzodiazepinler, fluoksetin, streoidler gibi ilaçlar, alkol ve sigara melatonin üretimini düşürmektedir. Melatonin 0,3 ila 5 mg dozlarında kullanılır. 1 mg'ın üzeri fizyolojik düzeyin üstündedir. Yarılanma ömrü 30 ila 50 dakika arasındadır. Ertesi sabah artık etkileri oldukça düşüktür. Uzun süreli kullanımlarının endojen melatonin üretimini suprese edip edemeyeceği konusunda bilgi yeterli değildir. Luteinleştirici hormon ve prolaktin düzeyini düşürmesi ve ovaryan işlevi engellemesi nedeniyle püperste öncesinde ve gebe kadınlarda kullanılmaması önerilmektedir. Gecenin başında alındığında sirkadiyen siklusu öne çeker. Böylece uykuya dalmakta güçlük çeken hastalarda bu doz zamanı faydalı olur. Ancak sabah erken uyandıklarından yakınan yaşlılarda ise yatmadan önce alınan doz şikâyetlerinin daha da kötüleşmesine neden olur. Sabah alınan doz ise sirkadiyen siklusu geciktirerek, erken uyuyan ve erken kalkan hastalarda daha faydalı olabilir. Bazı çalışmalar melatonin kullanımının uykunun kalitesi ve miktarında olumlu bir etkisi olmadığı, hatta yanlış kullanımlarda uyku bozukluğunu artırabileceğini bildirmektedir.

FDA tarafından onaylanan tek melatonin reseptör agonisti ramelteon selektif MT1 ve MT2 reseptör agonistidir. Uykuyu başlatmada zorlanmanın olduğu insomnilerde endikedir. Ciddi karaciğer hastalığı olan veya fluvoksamin kullananlarda kontrendikedir. En sık yorgunluk, baş dönmesi yan etki olarak gözlenir. Rameleton melatonin reseptör agonisti olup suprakiazmatik nucleus hücrelerinde görülen ML1 reseptörlerine çok seçici olarak bağlanır. Melatonin sirkadyen ritmi üzerine etkide aracılık ettiği ileri sürülmektedir. Rameletonun uykuyu destekleyici etkisi vardır. Bu etki uyku latansını kısaltır. Total uyku süresini ve uyku etkinliğini artırır. İlacın etki süresi çok kısadır, (bir saat gibi). Bu nedenle uykuya başlama problemi olan olgularda kullanılmaktadır.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ DIŞINDAKİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ:

İnsomniyak hastalara genellikle uykusuzluklarında rol alabilen psikolojik, davranışsal faktörler hedef alınmadan semptom odaklı farmakolojik tedaviler verilmektedir ve genellikle tek başına yeterli ve başarılı sonuç alınamamaktadır. Stres, hastanın yaşam stili, çevresel koşullar, uyku-uyanıklık düzenindeki değişiklikler, tıbbi ya da psikiyatrik hastalıklar gibi birçok faktör uykusuzluğa neden olabilmektedir. Ayrıca bu başlatıcı faktörlerin yanı sıra hastaların uykuyu düzeltmek yerine daha da bozan çözüm çabaları, inanışları ve artan anksiyeteleri gibi devam ettirici faktörler de önemlidir. Bu

faktörlerin de dikkate alındığı tedaviler daha sağlıklı sonuçlar verir. Farmakolojik tedavilerin dışındaki bu tedavi yaklaşımlarındaki hedef uykusuzluğun özellikle süregelenleşmesinde ve daha da artmasında rol alan bu bilişsel, davranışsal, psikolojik faktörleri düzeltmek ve sağlıklı uyku-uyanıklık işlevini kazandırmayı sağlamaktadır.

Uyku Hijyeni Eğitimi;

Uyku hijyeni eğitimi hangi tedavi yöntemi seçilirse seçilsin hastalara başlangıçta uygulanması gereken bir yöntemdir. Uyku hijyeni eğitiminin iki amacı vardır; (1) sağlıklı uyku alışkanlıkları ve çevresel koşullar hakkında hastanın bilgisini ve farkındalığını artırmak ve (2) daha doğru ve sağlıklı uyku hijyeni alışkanlıkları kazandırmak. Bu amaçla uykuyu olumlu ya da olumsuz etkileyebilecek yaşam stili (diyet, egzersiz, alkol, madde kullanımları gibi) ve çevresel faktörler (aydınlatma, gürültü, ısı gibi) hakkında hasta bilgilendirilir ve daha iyi uyuyabilmesi konusunda önerilerde bulunulur.

Yetersiz kötü uyku hijyeni nadiren tek başına kronik insomni nedenidir. Ancak diğer faktörler nedeni ile oluşan tablolarla mevcut durumun daha olumsuz hale gelmesine neden olabilmekte ya da tedavi sürecini bozarak yetersiz sonuç alınmasına neden olmaktadır. Hafif insomni olgularında yardımcı olabilir, fakat kronik ve ağır olgularda nadiren yeterli olur. Bu olgularda daha etkin olan diğer yöntemleri kullanmak gerekir.

Hastanın Yaşam Şeklinde Uykusunu Etkileyebilecek Faktörler:

Kafein; oldukça yaygın olarak kullanılan, kolaylıkla ulaşılabilen, merkezi sinir sistemi uyarıcısı bir maddedir. Sıklıkla uyanıklığı artırmak amaçlı kullanılır. Sosyal alışkanlıklar içinde de sık kullanılmaktadır. Kafeinin sadece çay ve kahvede olduğu sanılır, fakat çoğu ürünlerde kafein bulunur. kola, çikolata, karbonatlı içecekler (soda), enerji içecekleri farklı oranlarda kafein içerir. Yatma saatinden 30-60 dakika önce alındığında; uykuya geçişi geciktirir, uyanıklık sayısını artırır, toplam uyku süresini ve derin uykuyu azaltır. Sübjektif uyku kalitesini bozar. Bu etkileri alınan dozla orantılıdır. Her ne kadar duyarlılığı bireysel değişkenlik gösterebilir uzun yarılanma ömrü nedeni ile yatma saatinden en az 4-6 saat öncesine kadar kafeinli ürünlerin alınmaması önerilmelidir.

Nikotin; nikotin de merkezi sinir sistemi üzerine uyarıcı etki gösteren bir maddedir ve kafein gibi etkiler gösterir. Her ne kadar çoğu insan sigara ile gevşediklerini söylese de gevşemeden çok uyarıcı etki belirgindir. Düşük kan konsantrasyonlarında hafif, kısa süreli sedasyon görülebilir. Ama yüksek konsantrasyonlarda fizyolojik uyarılmışlığa (kalp hızında, kan basıncında, katekolamin konsantrasyonunda artmaya) neden olur. Otonomik aktivasyon sonucu uykuya başlama ve devam ettirme güçlüğü görülür. Sigara içenlerde uykuya geçiş daha güç ve uyku etkinliği daha düşüktür. Hastalarda ideal yaklaşım bu alışkanlıklarını tamamen kaldırmalıdır. Ancak bırakamayanlara en azından yatma saatine yakın kullanmamaları önerilmelidir.

Alkol; kafein ve nikotinden farklı olarak, alkol santral sinir sistemi depresanıdır. Ancak sosyal içici olarak kabul edilebilir sınırlarda alınsa bile uykuyu bozmaktadır. Yatma saatlerinde alınan alkol

uykuya geçişi hızlandırır ve gecenin ilk yarısı uykuyu derinleştirir. Fakat uykunun fragmente olduğu da görülür. Alkol metabolize olduktan sonra çekilme bulguları ortaya çıkar. Uykuda bölünmelere ve kısalmalara neden olur. Uyku ncesi alınan alkol, gecenin ilk yarısında REM uykusunu baskılar, gecenin ikinci yarısında REM rebaunduna neden olur. REM uykusunda artma ile beraber REM aktivitesi artar. Gece kabusları ile uyanmalar ortaya çıkar.

Sosyal içicilerde veya uyanmak için sadece alkol kullananlarda, alkol her ne kadar uykuya geçişi kolaylaştırsa da özellikle gecenin yarısında çekilme bulgularının ortaya çıktığı ve uykunun devamlılığının bozulduğunu bilgilendirmek gerekir. Bu kişilerde en iyi öneri alkol en azından yatma saatinden 4-6 saat önce kullanmalarını önermektir.

Diyet; Diyet alışkanlıklarının uyku üzerine etkisini araştıran sistematik araştırmalar oldukça azdır. Klinik gözlemler yüksek karbonhidratlı yemeklerin uykuluğu artırdığı, yüksek proteinli yemeklerin ise uyanıklığı artırdığı gözlenir. Ancak yatma saatinde ağır yemek yemenin ise sindirim sistemini aktive ederek uykuyu bozmaktadır. Araştırmacılar, gıda alımının kendi başına gerek zamanlaması gerekse kalori miktarı ile ilişkili olarak uykuyu uyarıcı etkisi olabileceğini düşünmektedir. Özellikle ğleden sonra yaşanan uykuluk halinin gıda alımından çok, sirkadiyen faktörlere ilişkili (vücut ısısında hafif düşme) olduğu kabul edilir.

Klinik veriler süt ve süt ürünlerinin uykuyu sağlayıcı özelliği olduğunu gösterir. Bu ürünlerde serotonin prekürsörü, doğal bir aminoasit olan L-triptofan bulunur. teorik olarak uykuyu artırıcı özelliği olduğu kabul edilir. Ancak süt rnlerindeki L-triptofan düzeyi hazır preparatlara göre daha düşük miktarlarda olmasına rağmen, deneysel çalışmalarda L-triptofanın uykuyu artırıcı etkisi olduğuna dair tutarlı sonuçlar elde edilmemiştir. Bu nedenle süt ve süt ürünlerinin uyku üzerine etkisi halen bilinmemektedir.

Mevcut bilgiler içinde bazı kişilerde yatma saatinden önce hafif birşeyler atıştırmanın uykuyu artırıcı etkisi olabilir. Uyku hijyeni yönünden yatağa a karına geçilmemesi, ancak aşırı ve ağır yemek de yenmemesi gerekir. Ayrıca yatma saatinden önce aşırı sıvı gıdaların alımının da gece sık idrara çıkmayı engelleme yönünden kısıtlanması önerilmelidir.

Egzersiz; alışmalar aerobik egzersizin uykuya geçiş süresini kısalttığını, uykunun toplam miktarını ve derin uykuyu artırdığına göstermektedir. Harcanan enerji miktarı artıkça uyku yapısında olumlu değişiklikler olmakla beraber maraton gibi aşırı enerji harcatan egzersizler uykuyu bozmaktadır. Gece yatma saatlerine yakın yapılan egzersizlerin stres etkisi oluşturduğu ve otonomik aktiviteyi artırarak huzursuz bir uykuya, uyanıklıklarda, dönem 1 uykusunda artmaya, derin uykuda azalmaya neden olduğu görülür. Sabah yapılan fiziksel egzersizlerin uykuya az bir etkisi olurken, akşam saatlerine yakın, öğleden sonra yapılan egzersizler uyku kalitesini daha olumlu etkiler. Düzenli spor alışkanlığı olan ve fiziksel formu kazanmış kişilerde egzersiz uyku kalitesini artırmaktadır. Ancak

düzensiz yapılan ve fiziksel formu kazanamayanlarda stresör etki oluşturabilir ve uyku yapısını bozabilir.

İnsomniyak hastalarda uyku hijyeni yönünden düzenli bir egzersiz programı uygulamaları gerek uyku kalitelerinin artmasına gerek genel stresi azaltma yöntemi olarak önerilmelidir. Ayrıca bu egzersiz programını otonomik uyarılmışlığa ve huzursuz bir uykuya neden olabilmesi nedeni ile yatma saatlerine yakın yapmamaları; en iyi zamanlama olarak öğleden sonra, akşam saatlerine yakın yapılması önerilmelidir.

Çevresel faktörler; gürültü, oda ısısı, aydınlatma ve yatağın özellikleri uykuyu etkileyen faktörlerdir. Her ne kadar bu faktörlere bireylerin duyarlılığı değişse de, bu faktörler uykuyu parçalayabilmekte ve uyku kalitesini bozabilmektedir. Bebek ağlaması, eşin horlaması, sokaktaki araba sesleri gibi gürültüler uykuyu geciktirmekte ve sık uyanıklıklara neden olmaktadır. Uyanma eşiği yaşa göre değişir. Yaşlılar bu uyaranlara karşı daha çabuk uyanırken, gençlerde eşik daha yüksektir. Uykunun dönemlerine göre de eşik değişir. Dönem 1 uykusunda eşik düşüktür. Ama dönem 3-4 uykusunda eşik yüksektir. REM uykusunda uyanıklık eşiği değişkendir. Bireyler zamanla bu seslere alışabilirler. Ama uykuları hafif ve parçalıdır.

Herkes için ideal bir oda ısısı olmamasına rağmen, aşırı sıcak bir oda normal uykuyu bozar. 24°C'nin üzerinde uyanıklık sayısı, beden hareketleri artar, dönem geçiş sayısı artar, derin uyku ve REM uykusu azalır. Düşük oda ısısı daha az etkilemekle beraber 12°C'nin altında rahatsız bir uyku ve daha fazla emosyonel rüyalar görülür. Oda ısısının yaklaşık 18°C olması tavsiye edilir. Vücut ısısı da uykuyu etkiler. Artan vücut ısısı uykuyu bozar. Egzersizlerden sonra veya sıcak bir banyodan sonra vücut ısısı artar. Egzersizden sonra vücudun soğuması, banyoya göre daha geç olur. Bu yüzden hastalara yatma saatinden 3-4 saat öncesine kadar egzersiz yapmamaları veya en az 2 saat öncesine kadar banyo yapmamaları önerilmelidir.

UYARAN KONTROL TEDAVİSİ:

Uyaran kontrol tedavisi; çevresel (yatak ve yatak odası) uyaranlar, yatma zamanı uyaranları ve uyku ile uyumlu olmayan davranışları düzenlemeyi amaçlar. Bu uyaranlar ve aktiviteler uyku-uyanıklık düzenini bozucu ve uykusuzluğun süregelenleşmesine neden olan faktörlerdir. Bu amaçla Bootzin bir sıra uyaran kontrol kuralları geliştirmiştir.

İnsomniyak hastalar akşam yorgun olduklarında uykuları gelmediği halde yatağa geçebilir ve uykularını getireceği umuduyla yatakta kitap okuma veya televizyon seyretme gibi aktivitelerde bulunurlar. Oysa yatakta uzun süre kalma uyarılmışlık durumlarını ve uyku güçlüklerini sadece artırır. Aynı zamanda devam eden bu davranışlar ile yatak ve yatak odasına ipuçlarına karşı uyuyamama üzerine koşullanmaya neden olur. Bu nedenle yorgun olduğunda değil, uykuları geldiğinde yatağa geçmeleri anlatılmalıdır.

Uykuları geldiği halde 15 dakika içinde eğer uyuyamazlarsa, yataktan çıkmaları ve başka bir odaya gitmeleri, uyarıcı özelliği olmayan kitap okuma veya müzik dinleme gibi sakin aktivitelerde bulunması, ama bu odada koltukta uyumamaları, uykuları tekrar geldiğinde yataklarına geçmeleri önerilmelidir. Hastaların bu süre içinde performans anksiyeteleri artabilir. Hekim hastalara güven vermeli ve anksiyetelerini daha da artırabilecek saati kontrol etme alışkanlıklardan vazgeçmelerini istemelidir.

Hastalara, hafta sonu dahil sabah düzenli olarak aynı saatte kalkmaları, bunun vücudun biyolojik saatini ve uyku-uyanıklık ritmini senkronize etmeyi düzenlemekte yardımcı olduğu, kalkış saatlerindeki düzensizliğin gece uykuya geçişlerini de değiştireceği anlatılmalıdır.

Çoğu insan yatak odalarını yaşamlarının merkezi gibi kullanırlar. Günlük aktivitelerini düzenleme, yemek yeme, çalışmak, kitap okumak, telefon görüşmelerini yapma, televizyon seyretmek gibi uyku ile uyumlu olmayan aktiviteler, yatak ve yatak odasının sadece uyku ve cinsel yaşantı için olduğu anlatılmalı, mutfağın yemek yemeyi hatırlatması gibi, diğer aktivitelerle yatak odası koşulları ilişkilendirilerek uyanıklığa koşullanılabileceği öğretilmelidir.

Uyaran kontrol tedavisinde en önemli noktalarından biri gündüz uyuklamalarından kaçınmaktır. Gün içinde uyanık kalındığında gece uykuluk hali daha belirgin hale gelir. Gündüz uyuklamaları doğal uyku-uyanıklık ritmini ve gece uykusunu da bozar. Bazı hastalarda gündüz uykuluğunu azaltmak amaçlı, bir saati geçmeyen ve öğleden sonra saat 3.00'den sonra olmayacak şekilde kısa süreli şekerlemeye izin verilebilir. Öğleden sonra saat 3.00'den sonra yapılan uyuklamalar sabahkilere göre gece uykusunu daha fazla bozar. Bu saatlerde dönem 3-4 uykusu olarak adlandırılan derin uyku belirginleşir ve gecenin ilk yarısında beklenen derin uykuyu da azaltır ve daha hafif uykuya yol açar. Hastalara mümkün olduğunca gündüz uykularından kaçınmaları tavsiye edilmelidir.

Uyaran kontrol tedavisi, uykuya başlama ve devam ettirme güçlüğü olan hastalarda tercih edilir. Yaygın olarak tercih edilen ve uygulaması basit görünen bir yöntemdir. Ancak hastaların uyumu artırmak ve istenen sonucu elde etmek için birkaç haftalık takipler gerekir.

UYKU KISITLAMA TEDAVİSİ;

Spielman'ın uyku kısıtlama tedavisi; temelde yatakta geçirilen süreyi kısaltarak daha sonra aşamalı olarak olağan uyku süresine ulaşmaya kadar aşamalı artırmayı içerir. Bu tedavi yöntemi insomniyak hastaların yetersiz olan uykularını alabilmek için yatakta daha fazla kalmaları gözlemine dayanır. Toplam uyku süresini istedikleri miktara çıkarmak için daha fazla yatakta kalırlar. Gece erken saatte uykuları gelmediği halde erken yatar, sabah uyanık olmalarına rağmen yatakta kalmaya devam eder veya gündüz uykuları için yatarlar. Kısa süreli uykusuzluklarda yatakta istirahat etmek geçici olarak tavsiye edilebilir. Ancak kronik insomniyaklarda yetersiz olmakla beraber uykusuzluğu daha da

artıran bir yöntemdir. İnomniyak hastalar daha fazla uyumak için amacıyla yatakta daha fazla zaman geçirirler ve uykusuzlukla ilgili kaygılarını da artırırılar.

Yatakta geçmesi gereken süre uyku etkinliğine (uyku etkinliği: toplam uyku süresi/yatakta geçen toplam süre x 100) göre hesaplanır. Bu amaçla uyku günlüğü ile hastaların yaklaşık iki hafta süreli tahmini uyku süreleri çıkartılır. Uykuya geçiş süreleri, gece uyanıklık süreleri ve sabah uandıktan sonra yaktan kalkış sürelerine göre uyanıklıkta ve uykuda geçen süreleri çıkarılarak ortalama uykuda geçen süre hesaplanır. Hastanın ortalama toplam uyku süresi 5 saattir. Bu süre uyku kısıtlamasında önerilecek uyku süresidir. Hastaların çoğu mevcut uyku sürelerini olduğundan daha düşük tahmin etme eğilimindedirler. Ancak uyku yapısını korumak için ve hastanın gün içi uykuluk halini engellemek amaçlı uyku kısıtlamasında önerilecek süre 5 saatten az olmamalıdır. Hastanın ortalama uyku süresi haftada 15-20 dakika artırılarak uyanıklıkta geçen süre azaltılarak uykunun daha parçalı ve bütün bir uyku olması sağlanır. Bir hafta sonrasında uyku günlüğü ile takip edilen hastanın eğer uyku etkinliği %85 üzerinde ise uyku süresi 15-20dakika artırılır. Eğer uyku etkinliği %80 altında ise uyku kısıtlamasındaki ortalama uyku süresi 15-20 dakika azaltılarak devam edilir. %80-85 ise değişiklik yapılmadan bir hafta daha aynı ortalama süresi ile devam edilir. Uygulama uyku etkinliğinin %90-100'e veya istenen uyku süresine kadar devam edilir. Hesaplanan ortalama uyku süresinin her ne kadar uyku günlüğü ile hesaplanan süre olsa da hastanın tolere edebilmesine göre ayarlanmalıdır. Hastaları uygulamaları istedikleri ortalama uyku süresi için ya yatağa geçişlerini geciktirerek ya da sabah kalkış sürelerini değiştirerek düzenlemeleri sağlanabilir. Ancak tercih edilen uyan kontrol tedavilerinde istendiği gibi sabah hafta sonu dahil aynı saatte uyanmalarını düzenlemeleri tercih edilir. Uyan kontrol tedavisinde kullanılan talimatlar da kullanılır. Hastaların uykuları geldiğinde yatağa geçmeleri istenir. 15 dakika içinde uykuları gelmediğinde yaktan çıkarak başka bir odaya geçmeleri, ancak uykularının geldiğini hissettiklerinde yatağa geçmeleri önerilir. Gündüz uykularını kaldırmaları, uyku ihtiyaçlarını geceye biriktirmeleri ve yatak odalarını sadece uyku ve cinsel yaşantıları için kullanmaları; televizyon seyretme, radyo dinleme, kitap okuma gibi aktiviteler için kullanmamaları istenir. Ancak tedavide gündüz uykuluğun artabilmesi nedeniyle dikkatli olmak gerekir. Araç sürücüleri gibi kişilerde gündüz uykuluğun mesleki kazaları artırabilme riski söz konusudur. Bu hastalarda planlanan ortalama uyku süresi dikkatli düzenlenmelidir. Hastalar tedavi süresince uykuluk ölçekleri ile de takip edilebilir. Tedavide diğer bir sorun hastaların uygulamaya uyum güçlükleridir. Hastalara yaşayacakları gündüz uykuluğun normal ve geçici olduğu bilgilendirilmelidir. Ayrıca uyku kısıtlama tedavisi, uykusuzlukla gelen hastaların uykularını daha da kısıtlamaları istenerek, aslında bir şekilde paradoksal bir tedavi yöntemidir. Bu nedenle hastaların kaygıları artabilir. Uygulamanın bir haftalık sürelerle uygulanan geçici bir tedavi yöntemi olduğu, devamlı bir uygulama olmadığı anlatılmalıdır.

Aşırı sert ya da aşırı yumuşak yatak uyku yapısını bozar. Özellikle artrit ya da bel ağrısı olanlarda bu sorun daha da belirginleşir. Aydınlatmada uykuyu geciktirerek, uykuda bozucu etki gösterir. Hastaların uykuyu bozabilecek bu çevresel faktörlere karşı yatak odalarında alacakları basit önlemler önerilir.

Uyku kısıtlama tedavisi hafif insomni olgularında tercih edilir. Uygulama ile hastalarda oluşturulan uyku yoksunluğu ile uykuya geçişleri hızlanır. Uykunun devamlılığı artarak, daha az parçalanmış, daha bütün bir uyku uyumaları ve dönem 3-4 uykusu da artarak daha derin uyku sağlanır. Çalışmalar uyku kısıtlama tedavilerinin farklı nedenli insomni olgularında oldukça etkili olduğunu göstermektedir. Uyku kısıtlamasına eklenen uyaran kontrolü yöntemleri ile yapılan uyku planlaması daha etkili olmaktadır.

GEVŞEME YÖNTEMLERİ;

Anksiyete ve gerginlik uykusuzlukta sıklıkla ortaya çıkan ve devam ettirici rol oynayan bir faktördür. Gevşeme yönteminde amaç yatma zamanında veya gece uyanıklarında ortaya çıkan uyarılmışlığı ve performans anksiyetesini azaltmaktır. Progressif kas gevşeme teknikleri, otojenik eğitim gibi bedensel uyarılmışlığı hedef alan yöntemler kullanılabilir gibi, vücuda odaklanma ile yapılan pasif yöntemler, sakinleştirici görsel teknikler, meditasyon, düşünceleri durdurma gibi zihinsel uyarılmışlığa yönelik yöntemlerde kullanılmaktadır.

Bu gevşeme yöntemlerinde seçilen yöntem için başlangıçta profesyonel yardım gerekebilir. En az iki haftalık pratik ile günlük uygulamaya geçilir. Bu yöntemde yatma zamanındaki uyarılmışlığı azaltmak hedef alınır. Amaç uykuya geçmeye yardım değildir. Ancak bu yöntem bazı bireylerde olumlu sonuç vermeyebilir. Özellikle mükemmeliyetçi kişilik özellikleri gösterenlerde aksi sonuç alınabilir. Gevşemeye çalışırken uygulamaya çalıştıkları yöntemin detayları ile anksiyeteleri daha daartabilir.

BİLİŞSEL TERAPİ:

Bilişsel terapi, emosyonel ve adaptif olmayan davranışlara neden olan işlevsel olmayan bilişi (inanımlar, tutumlar, beklentiler, yorumlar) değiştirmeye yönelik psikoterapötik bir yaklaşımdır. İşlevsel olmayan biliş emosyonel huzursuzluk ve uykuda bozulmaya neden olur. Bunlar birbirlerini artırarak bir kısır döngüye neden olur. Uykusuzluğu devam ettiren bir faktör olarak görürüz. Bilişsel terapide altta yatan işlevsel olmayan düşünce süreci ya da afektif cevabı değiştirmek yerine, yeniden yapılandırmaya odaklanır.

Geçici uyku güçlüğünde yanlış anlam yüklemeler kronikleşmeye neden olan yaygın nedenlerden biridir. Bozulan uykunun, geçici durum olarak görülmek yerine bireyin kontrolünü kaybettiği bir durum olarak algılanması daha fazla stres oluşturan bir durum haline alır. Daha sonra bu

yorum performans anksiyetesine ve öğrenilmiş çaresizliğe neden olarak uykusuzluğun daha da artmasına neden olur. Kötü uykunun gündüz oluşturduğu olumsuz sonuçların hatalı yorumlanması sorunu kendi kendine biraz daha pekiştirir. Yorgunluk, düşük enerjileri, performans kayıpları sıklıkla kötü uykuları nedeni ile olduğunu yorumlarlar. Uyku ihtiyaçları hakkında gerçekçi olmayan beklentilerde önemlidir. Oysa insomniyaklar uyku ihtiyaçları konusunda daha güçlü ve katı inanişaya sahiptirler. İşlevselliklerini devam ettirebilmek için 8 saat gibi uykuyu almaları gerektiğine inanırlar. Bu katı standartları nedeni ile performans anksiyeteleri ve uyku sorunları artar. Ayrıca aşırı ruminasyonlar, sorunu büyütme, aşırı genelleştirme, katastrofikleştirme, ikircikli düşünme ve seçici hatırlamalar diğer bilişsel hatalardır. Bu hatalı işlevsel olmayan bilişsel yapılanmalar, emosyonel huzursuzluk ve adaptif olmayan davranışlarla birbiri içine girerek karışık bir hal alır.

Tedavide öncelikle hastaların uykusuzlukları hakkındaki düşünceleri, nedensel faktörleri ve bireydeki sonuçları tekrar değerlendirilmelidir. Bilişsel yeniden yapılandırmalarda yeniden değer yükleme, yeniden yorumlama ve katastrofizasyonu kaldırma gibi yöntemler kullanılır. Bilişsel tedavide temel hedefler;

- 1- Uyku ve gündüz işlevsellikleri hakkında gerçekçi olmayan beklentiler
- 2- Uykusuzluğun nedenleri hakkında hatalı yorumlamalar ve kanılar
- 3- Uykusuzluğun sonuçları hakkında bozulmuş algılamalar
- 4- Uykuya yardımcı uygulamalar hakkında yanlış inanişlardır. Tedavide yaklaşım hastanın uyku sorununun varlığını inkar etmek ya da yaşantısına etkisini küçümsetmek değildir. Hastaya daha gerçekçi ve rasyonel bir bakış açısı ile uykusuzluklarına ve sonuçlarına yardım edilir. Ayrıca hastaların kendilerini uykusuzluk kurbanı gibigörmeleri nedeni ile tedavide hastaların kontrol hislerini ve baş etme yeteneklerini güçlendirmek de amaçlanır. Bilişsel terapiler eğitim almış terapistler tarafından düzenli görüşmeler ile yapılır.

PARADOKSAL NİYETLENME;

Bu tedavi yaklaşımı anksiyete cevabının, sadece çevredeki ipuçlarına değil aynı zamanda bireyin sahip olduğu davranışlara koşullanmaya bağlı olabileceği düşüncesine dayanır. Hastalar uyumakta başarısız olacakları korkusu ve bu başarısızlığın olumsuz sonuçlarına karşı beklenti korkusu mevcuttur. Bu beklenti anksiyetesi olarak tanımlanır. Paradoksal tedavide, uykuya geçme çabaları yerine pasif olarak uyanık kalma niyeti alması veya uykuya dalma çabasından vazgeçilmesi istenir. Normal uykuya sahip olanların gece uykularının çaba olmadan istemsiz yerine geldiği düşüncesinden destek görür. Hastalara uykunun pasif ve doğal bir süreç olduğu bilgilendirilerek, uyumak için bir çaba gösterilmemesi gerektiği anlatılır. Hastaların yatağa rahatça uzanmaları, ışığı kapatarak gözlerini açık tutmaları istenir. Gevşemiş olarak yatakta gözleri açık kaldıklarından ötürü bir süre sonra kendilerini tebrik etmeleri ve uykunun onları yakalamasını nazikçe direnmeleri istenir. Uykuya direnmek için aktif

bir çaba göstermeden ve uyanık kalmaktan endişelenmeden kalabilecekleri kadar uyanık kalmaları sağlanır. Eğitimlerle bunu uygulamaya geçirmeleri takiplerle kontrol edilir.

Bu yöntem çok sık kullanılmamakla beraber, uykusuzlukları konusunda yoğun uğraşları olan ve performans anksiyeteleri belirgin hastalarda kullanılabilir. Kontrollü çalışmalar tedavi etkinliklerinin orta derecede olduğunu göstermektedir.

BİLİŞSEL KONTROL;

Uyaran kontrol yönteminin aslında geliştirilmiş bir şeklidir. Ancak özellikle başarılı bir uykuya uyumlu olmayan düşünceler ve kaygılar üzerinde durur. İnsomniyakların büyük kısmı zihinlerini boşaltamadıklarından devamlı düşüncelerin ardı sıra birbirini takip ederek yarıştıklarından, kısaca yatakta zihinsel aşırı uyarılmışlık durumu olduğundan yakınır. Bilişsel kontrol yatakta veya yatak odasında bu zihinsel aktiviteyi ortadan kaldırmayı veya uyku üzerine etkisini en azından azaltmayı amaçlayan basit bir uygulamadır.

Hastaların akşam saatinde yatma saatinden önce (örneğin akşam 7:00 gibi) 20 dakika kadar kendilerine zaman ayırarak, istirahat ederken bir kalem ve not defterlerini almaları, gün içinde olan olayların değerlendirmelerini, o günkü duygu ve düşüncelerini, bir sonraki gün planlarını liste halinde yazmaları istenir. Yazdıkları bittikten sonra kapatarak ve istirahate devam ederler. Eğer yatma zamanının yeni düşünceler geldiğinde tekrar not ederler.

Bilişsel kontrol hastalarda uykusuzluğu artıran düşünceleri azaltmak amaçlı bir yöntem olarak kullanılabilir. Uyaran kontrol tedavisine eklenebilir. Bitkisel karışımlarla kendi kendine tedavi girişimleri siktir. Geçici ve kronik insomni tedavisinde bu bileşiklerin rolünü iyi tanımlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAVA biber ailesinin bir psikoaktif ajanı olan kavanın (piper methysticum) insomni tedavisinde etkisi konusunda birkaç çalışma vardır. Kavapironlar, kavanın aktif ürünü olup santral iskelet kası relaksanı ve antikonvulsan özelliklere sahip olduğu kadar GABA reseptörleri üzerine de etkilidir. Yan etkileri arasında kulak çınlaması, gastrointestinal bozukluklar ve alerjik cilt reaksiyonları gözlenir. Marketten alınan kavanın birçok ülkede hepatotoksik olduğu çok sayıda raporla bildirilmiştir.

VALERİYAN Valeriyana, insomni tedavisinde kullanılan bitkisel bileşiklerin içerisinde kullanılan meşhur bitkisel uyku getiren bir preparattır. Valeriyana'nın sedative özellikleri (valeriana officinalis) GABA, adenosine ya da barbutürat reseptörlerine bağlanmıştır. İnsomni tedavisinde valeriyana'nın başarısı tartışmalıdır. Valeriyana'nın aşırı dozda alınması karın ağrısı, göğüs sıkışması, tremor, baş dönmesi, midriazis ve ince el titremelerinin gözlemlendiği bildirilmiştir.

DİĞER BİTKİSEL AJANLAR Diğer doğal ürünler, passionflower(passiflora incarnata) ve skullcap (Scutellaria laterifolia) gibi hafif sedative olarak kullanılan ajanlar vardır. Bu ajanlar kava ve valeriyana gibi piyasadaki bitkisel ürünlerin içinde bulunur. Tıbbi literatürde insomnia tedavisinde passionflower ve skullcapın kullanıldığına ilişkin yayın yoktur.

DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ;

İnsomni tedavisinde uyku kısıtlaması, uyaran kontrol ve uyku hijyeni gibi davranışçı yöntemlerle beraber bilişsel tedavilerin beraber uygulandığı bilişsel-davranışçı terapi kullanılabilir. Ayrıca akupunktur, hipnoz ve uyku-uyanıklık ritmi bozulan hastalarda kronoterapi veya fototerapi de kullanılmaktadır.

GELECEKTEKİ AJANLAR:

Orexin reseptör antagonistleri, alteranan GABA modülatörleri ve melatonin reseptör agonistleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Son dönemlerde; bir Serotonin prokürsörü olan esansiyel aa L-Triptofan'da (doğal hipnotik) akut insomniada kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır.

Akupunktur ile ilgili yapılan çalışmalarda bu tedavi yönteminin farmakolojik tedaviden üstün olduğu belirtilmiştir. Akupunktur ile ilgili yapılan çalışmalarda norepinefrin, melatonin, GABA ve beta endorfin seviyesinde artma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Diğer tedavi yöntemleri kronoterapi ve hipnozdur.

SONUÇ:

Zaman içinde tedaviye başlangıçta yanıt vermeyen hastaya pekçok insomni tedavi yaklaşımı denenebilir. Kognitif ve davranışsal tedavi her zaman tedavi planının içinde yer almalıdır. Farmakolojik tedavi ise ek bir seçenektir. Hipnotik ilaçları reçetelemeyen önce komorbidite, hastalığın kronikliği ciddiyeti ele alınmalı, önce uyku hijyeni ardından kognitif davranışçı tedavi mutlaka düşünülmelidir.

Eğer hasta farmakolojik olmayan tedavilere yanıt vermiyorsa kısa süreli hipnotik ilaçlar sadece önerildiği endikasyon için yazılmalıdır. Ancak ilaçlara dört haftadan uzun devam edilmemelidir.

Bu durumlarda hastayla ilacın kısa sürede kesileceği anlatılarak hipnotiklerin başlanması uygun olabilir. Tedaviyi planlarken tedavinin amacı sübjektif uyku kalitesini düzeltmek uyku latansını kısaltmak, uyku bölünmelerini azaltmak, gün içerisinde işlevselliği artırmak olmalıdır.

Tablo 1: Psikofizyolojik İnsomni-Tanı Kriterleri

İnsomnia en az 1 ay süreli olmalı
Uyku ile ilgili aşırı odaklanma ve anksiyete
Planlanmış zamanda veya yatakta uykuya dalmada güçlük; buna karşılık uyku niyeti olmayan monoton aktiviteler sırasında uykuya dalma
Ev dışında evden daha iyi uyuma
Yatakta uykuya dalmayı etkileyen mental aktivite
Yatakta uykuya dalmayı engelleyen artmış somatik gerginlik.

Tablo 2: Kaliteli Uyku Örüntüsü Oluşturulması

Yatağa sadece uyuyacak derecede yorgun olduğunda gidilmesi
Uykululuk halini belirleyecek bir 'Eşik saati' belirlenmesi
Yattıktan hemen sonra ışıkların söndürülmesi
Kitap okumak ve televizyon seyretmek gibi uyandırıcı aktivitelerin yapılmaması
Gün içerisinde uyumama
Her gün aynı saatte uyanma
İyi bir yapının oluşabilmesi için uygulamaların birkaç hafta düzenli yapılması
Uyanamadığında yataktan tekrar uyku gelinceye kadar çıkılması

Tablo 3: Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Uyaran kontrol tedavisi
Uyku kısaltma tedavisi
Paradoksal niyetlenme
Gevşeme eğitimi ve geri bildirim teknikleri
Bilişsel tedaviler
Parlak ışık tedavisi

Tablo 4: Uyaran Kontrol Tedavisi

Sadece uykulu olduğunuzda yatağa yatmak
Kitap okumak, yemek, televizyon seyretmek gibi aktiviteleri yatakta yapmamak
Yataktayken uyuyamayacağınızı hissettiğinizde yataktan kalkarak başka bir odaya geçmek ve uyuyabileceğinizi hissedinceye kadar orada kalmak
Bir uyku ritmi sağlayabilmek için her sabah aynı saatte kalkmak
Gün içinde uyumamak
Sadece uyku geldiğinde yatağa yat
20 dakika içinde uyuyamazsan yataktan kalk başka bir odaya geçerek rahatlatıcı bazı aktivitelerde bulun
Uykun geldiğinde yatağa dön
Kaçta uyursan uyu her sabah aynı saatte kalk
Gün içinde uyuma

Tablo 5: Uyku Kısıtlama Tedavisi

Uyku etkinliği kişinin bildirimine göre %90'a ulaştığında hasta bir önceki güne göre on beş dakika erken yatması önerilir
Tedavisi uygun süre bulununcaya kadar devam ettirilir
Uyku günlüğü tutarak ortalama uyku süresi belirlenir
Uyku süresi kadar yatakta kalmaya çalışır
Uyku etkinliği %90'nın üzerinde ise yatakta kalma süresi 5 günde bir 15 dakika olacak tarzda arttır
Uyku etkinliği %85 ve altında ise yatakta kalma süresini 5 günde bir 15 dakika azaltır
Uyku etkinliği %85-90 arasında ise değişiklik yapma

Tablo 6: Gevşeme Yöntemleri

Akşamın ikinci yarısında yavaş yavaş gevşemeye başlayın
Yatağa gitme saatinden 90 dakika önce iş ve aktivitelerinizi kesin
Yatakta gevşeme rutini uygulayın
Rutin gevşeme programınızı gün içerisindeki diğer zamanlarda da uygulayın
Uykuya dalmak için fazla uğraşmayın Kendi kendinize 'uyku hazır olduğunda gelecektir
Yatakta yatarak gevşemekte uyku kadar güzel' deyin
Karanlık odada gözlerinizi açık tutmaya çalışın
Gz kapaklarınız doğal olarak kapanmaya çalıştığında kendi kendinize 'buna sadece birkaç saniye daha dayan' deyin
Bu işlem uykunun kontrolünü yavaşça ele geçirmesini sağlar
İlgisiz düşünceleri dikkate almamaya çalışın
Hoş bir manzarayı gözünüzün önüne getirin veya birkaç saniyede bir içinizden nötral bir kelimeyi tekrarlayın
Akşam yemeğinden sonra bir yirmi dakikanızı ayırın Sakin bir odaya oturun Bu seansı günlük aktiviteler ile akşamınız arasında önemli bir nokta olarak kabul edin
Geçen günü iyce düşünün
Amalarınıza göre ulaştıklarınızı değerlendirin
Ulaştıklarınız ile kendinizi cesaretlendirin
Problem alanları ve yarım kalmış işleri düşünün
Bunlarla ilgilenmek için zaman ayırın
İçin kendisini yapmayın
Ulaşılan kararları not edin
Uyku döneminde sizi rahatsız edecek başka sorunları da düşünün
Yatakta aklınıza yeni düşünceler takılırsa bunları yarına erteleyin

PARADOKSAL İNSOMNİ^b

Hastaların uykusuzluk yakınması olmasına rağmen, objektif uyku ölçütlerinde yeterli uyku uydukları durumu tanımlamaktadır. Hastalar tam uykusuzluk ya da şiddetli uykusuzluktan yakınabilir. Ancak polisomnografik incelemelerde hastaların uyku etkinliği ve süresinin normal olduğu görülür. Hastaların “makro” uykusu normal değerlerdedir. Tanı için hastaların en az bir aydır şiddetli uykusuzluktan yakınması gerekmektedir. Hastalar sıklıkla “hiç uyumuyorum” şeklinde yakınır. Bu gibi şiddetli uyku yoksunluğuna rağmen gündüz semptomu tariflemeyiz. Gündüz şekerlemeleri yoktur. İnsidansı tüm insomnilerin %5’i kadardır. Tedaviye direnç fazladır. Tedavide CBT, farmakoterapi ve kombinasyonları kullanılabilir.

İDİOPATİK İNSOMNİ^b

Sıklıkla çocukluk çağından itibaren vardır. Tetikleyici herhangi bir faktör tanımlanmaz. Sıklıkla hiçbir zaman remisyon izlenmez. Tüm insomnilerin %10’unu oluşturur. Polisomnografik incelemede diğer insomnilere benzer şekilde, uyku latansında uzama, WASO’da artma, uyku etkinliğinde azalma ve toplam uyku süresinde azalma gibi değişiklikler izlenebilir. Tedavide kognitif davranışsal tedavi ve/veya farmakoterapi uygulanabilir.

MENTAL DURUMA BAĞLI İNSOMNİ^b

Uykusuzluk yakınması olan hastada DSM-IV’e göre mental (psikiyatrik) hastalık tanısı olması gerekmektedir. Hastalar sıklıkla bu mental hastalıktan şikâyetçi olmayıp uykusuzluk üzerine yoğunlaşmışlardır. Uykusuzluk yakınmaları mental hastalıkları ile yakından ilişkili olup alevlenme ya da sönme dönemleri ile de paraleldir. Özellikle yaşlı depresyonu olan hastalarda uykusuzluk, sıklıkla uykuyu sürdürmekte zorluk ve erken uyanma olarak karşımıza çıkmaktadır. Depresyondaki gençlerde ise klinik uykuya dalmakta zorluk şeklinde olmaktadır. Sıklığı en fazla insomni tipidir. Tanıda özellikle depresyonda REM latansının kısalması önemli bir bulgudur. Tedavi altta yatan mental hastalığın tedavisi ile mümkündür. Zaman zaman mental hastalık tedavi edilse bile uykusuzluk yakınması dirençli olabilmektedir. Bu gibi hastalarda farmakoterapi ve/veya kognitif davranışsal tedavi kullanılabilir.

Tedavi Yaklaşımları

1. Uyku Hijyeni: Hastaların başlangıçta uygulaması gereken bir yöntemdir. Hastanın uyku yapısını bozan çevresel ve edinsel faktörlerin, alışkanlıklarının farkına varması ve sağlıklı bir uyku için olması gereken koşullar hakkında bilgilendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu konuda şu bilgiler hasta ile paylaşılmalıdır:

- a) Yatmadan 4-6 saat öncesinden itibaren stimulanlardan (kafein, nikotin)uzak durulmalıdır.
 - b) Düzenli egzersizler (özellikle akşamüstü yapılan) uyku kalitesini arttırmaktadır. Ancak uykudan 3-4 saat önce fiziksel yorucu aktivitelerden kaçınılmalıdır.
 - c) Yatak odası sadece uyku ve cinsel yaşantı için kullanılmalıdır. Yatak odasında televizyon ya da kitap okunmamalıdır.
 - d) Yatak odası ses, ışık ve ısı yönünden en uygun düzeyde olmalıdır.
 - e) Yatma saatinden 4- 6 saat öncesinde alkol tüketilmemelidir.
 - f) Hasta düzenli uyku günlüğü tutmalıdır.
2. Kognitif ve Davranışsal Tedavi: Uykuya dalma, uykuyu sürdürme ve dinlendirici olmayan uykunun tedavisi için etkili ve güvenilir bir yoldur. AASM kılavuzlarında primerinsomni, sekonderinsomni, yaşa bağlı insomnininve kronik hipnotik kullananların tedavisinde standart olarak belirtilmektedir. Farmakoterapiye eş ya da daha etkili olduğu bilinmektedir. Kognitif ve davranışsal terapi, 4-8 haftalık uygulamaları, farmakoterapiye göre daha etkili olduğu bulunmuştur. İnsomni yakınması olan hastalarda ilk tedavi seçeneği olmalıdır.
- a) Kognitif Tedavi: Amaç hastanın uyku ile ilgili öngörü ve yanlış bilgilerini değiştirmektir. Örneğin hastanın “ilaç olmadan uyuyamıyorum”, “en az 8 saat uyumam lazım”, “beynimde uyku hormonları eksik” ya da “uyumazsam mahvolur” gibi düşüncelerin değişmesi gerekmektedir. Kognitif ve davranışsal tedavide ise kognitif tedaviye ek olarak davranışsal yaklaşımlar eklenir. Davranışsal yaklaşımlar, stimulus kontrol terapisi ve/veya uyku kısıtlama terapisine ek olarak gevşeme terapisi olarak uygulanmaktadır. Uyku hijyeni genellikle bu tedavi basamağında uygulanır. Uyku hijyeni “önerilerde” sunulmasa da genellikle tedavide kullanılmaktadır.
 - b) Gevşeme tedavisi: Progresif kas gevşemesi ve/veya güdümlü imgeleme gevşemesi (guidedimageryrelaxation) şeklinde olabilmektedir. Gevşeme tedavisi ile arousal eşiği yükselmekte ve uykuyu sürdürmek kolaylaşmaktadır.
 - c) Stimulus Kontrol Tedavisi: Amaç hasta ile yatak (yatak odası) arasındaki endişe verici düşünceler ile hayal kırıklıkları gibi kötü önyargıları yok etmektir. Bu amaçla hastaya bazı önerilerde bulunulabilir:
 - ✓ Yatağa sadece uykun geldiğinde git, yorgun olduğunda değil.
 - ✓ Yatağı sadece uyku ve cinsel yaşam için kullan, televizyon izleme, kitap okuma.
 - ✓ Yatakta saate bakma, 15 dk içinde uyumazsan odadan çık, uykun geldiğinde yat.
 - ✓ Her sabah aynı saatte kalk, gece geç uyuyup uykunu almasan bile kalk.

✓ Gündüz uyuma.

- d) Uyku Kısıtlama Tedavisi: Hastanın uyku günlükleri değerlendirilerek yatakta kalma süresini azaltmak ve bu şekilde uykuyu daha konsolide hale getirmeyi amaçlamaktadır. Bu amaçla 1-2 haftalık uyku günlüğü ile toplam uyku süresi belirlenir (TUS). Uyku etkinliği %85 olacak şekilde yatağa yatma ve kalkma zamanı belirlenir. Örneğin hasta 310 dakika uyuyor ise uyku etkinliğinin %85 olacağı yatakta kalma süresi (YKS) 364 dakika (YKS: TUS/0,85) olacaktır. Buna göre örneğin hasta saat 23:00'de yatıp saat 05:04'de kalkacaktır.
- e) Paradoksal Niyetlenme: Hastaya uyanık kalması önerilir ve bu şekilde performans anksiyetesinin önüne geçilebilir.
- f) Biyofeedback (biyolojik geribesleme): Hasta çeşitli işitsel ve görsel uyarılar ile arousal eşiği arttırılmaya çalışılır.

3. Farmakoterapi:

a) Benzodiyazepinler:

GABA_Areseptör kompleksi üzerinden etkilerini gösterirler. Agonist etki ile klor kanallarını açar ve inhibisyon oluşturur. Düşük dozlarda sedatif etki gösterirken artan dozlarda hipnotik etkileri ortaya çıkar. Etki sürelerine göre, kısa etkililer, orta etkililer ve uzun etkililer olarak ayrılırlar. Kısa etkililer uykuya dalma zorluğu ile giden insomnilerde, orta etkililer uykuyu sürdürme zorluğu ile giden insomnilerinde ve uzun etkililer ise erken uyanma ile giden insomnilerin tedavisinde kullanılabilir. Ani kesilmelerde "rebound" insomni ortaya çıkabilir. Flurazepam, triazolam, quazepam, estazolam ve temazepaminsomni tedavisinde kullanılan benzodiazepinlerdir. Triazolam kısa etki süreli benzodiyazepindir.

b) Benzodiyazepin olmayan reseptör agonistleri:

Klasik benzodiyazepilerden daha seçici olarak GABA_Aα1 reseptörlerini etkiler. Bu nedenle uyku yapısını daha az bozarlar. Yan etkileri klasik benzodiyazepinlerden daha azdır. Bu grupta zolpidem, zopiklon, eszopiklon ve zaleplon kullanılmaktadır. Özellikle eszopiklon kronik insomni tedavisinde FDA tarafından onaylanmış bir ilaçtır.

c) Antidepresanlar:

Özellikle psikiyatrik semptomları olan mental duruma bağlı insomni tedavisinde tercih edilirler. Trisiklikantidepresanlar (amitriptilin, klomipramin, imipramin) yan etkileri nedeni ile sık tercih edilmemektedirler. Trazodonsedasyon ve antidepresan özelliği ile sıklıkla tercih edilmektedir.

d) Antihistaminikler:

Uyanıklığı sağlayan histamini bloke ederek etki gösterirler. Hidroksizin ve difenhidramin bunlardan bazılarıdır. Yarılanma süreleri uzundur. Tolerans ve yan etkileri fazladır.

e) Melatonin:

Özellikle sirkadiyen ritim uyku bozuklukları tedavisinde kullanılmaktadır. Hipnotik etkisi azdır. Özellikle yaşlıinsomni hastalarındaendojen melatonin azaldığından faydalı olabilmektedir.

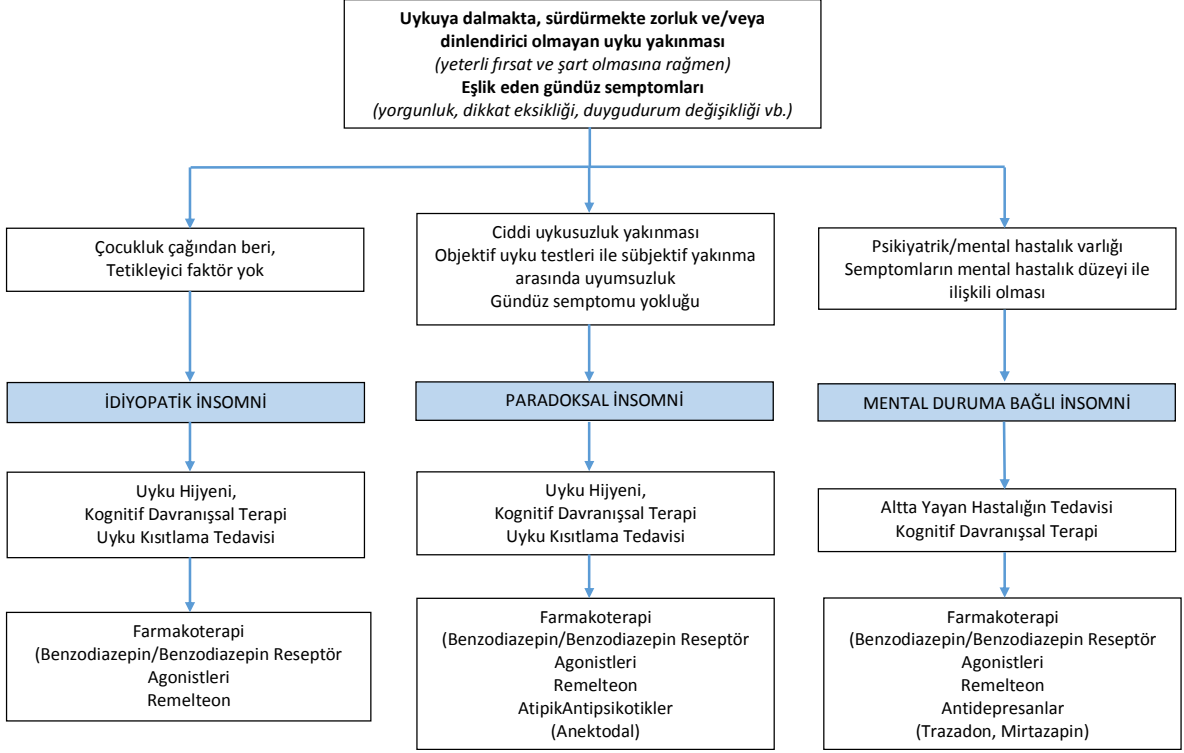
f) Melatonin reseptör agonisti:

Ramelteon, melatonin reseptörü 1 ve 2'nin agonistidir. Özellikle melatonin reseptör 1 suprakiazmatiknükleusta bulunmaktadır. Uyku latansını kısaltıcı etkisi vardır. Yarılanma ömrü kısadır.

Tablo 1. İnsomni tedavisinde kullanılabilen ilaçlar.

İLAÇ	FORMÜLASYON	DOZ	ETKİ BAŞLANGICI	ETKİ SÜRESİ	ENDİKASYON
NON-BENZODİYAZEPİNLER					
Zaleplon (Sonata)	5 mg, 10 mg kapsül	Maksimum 20 mg, Yaşlıda 5 mg doz	10-20 dakika	Kısa etkili, yarıömrü 1 saat	Uykuya dalmada zorluk
Zolpidem (Ambien)	5 mg, 10 mg tablet	Maksimum 10 mg, Yaşlıda 5 mg doz	10-20 dakika	Kısa-orta etkili, yarı ömrü 1,5-4 saat	Uykuya dalma ve sürdürmede zorluk
Zopidem CR (Ambien CR)	6,25 mg, 12,5 mg tablet	Maksimum 12,5 mg, Yaşlıda 6,25 mg	10-20 dakika	Yavaş salınımlı, orta etki süreli Yarı ömrü 3 saat	Uykuya dalma ve sürdürmede zorluk
Zopiklon* (İmovane)	7,5 mg tablet	Maksimum 7,5 mg, Yaşlıda 3,75 mg doz	30-120 dakika	Orta etkili, yarı ömrü 6-8 saat	Uykuya dalma ve sürdürmede zorluk
Eszopiklon (Lunesta)	1mg 2mg, 3mg tablet	Maksimum 3 mg, yaşlıda 1 mg, hepatik yetmezlikte maks. 2 mg	10-30 dakika	Orta etkili, Yarı ömrü 6 saat	Uykuya dalma ve sürdürmede zorluk
BENZODİYAZEPİNLER					
Triazolam (Halcion)	0,125mg, 0,25mg tablet	Maksimum 0,25mg, yaşlı 0,125mg	10-20 dakika	Kısa etkili, Yarı ömrü 2-5 saat	Uykuya dalmada zorluk
Estazolam (ProSom)	1mg, 2mg tablet	Maksimum 2mg, Yaşlıda 0,5mg	15-30 dakika	Orta etki süreli, Yarı ömrü 8-24 saat	Uykuya dalma ve sürdürmede zorluk
Temazepam (Restoril)	7,5mg, 15mg, 30mg kapsül	Maksimum 30mg, Yaşlıda 15mg	45-60 dakika	Orta etki süreli, Yarı ömrü 8-20 saat	Uykuya dalma ve sürdürmede zorluk
Flurazepam (Delmane)	15mg, 30mg kapsül	Maksimum 30mg, Yaşlıda 15mg	15-30 dakika	Uzun etkili, Yarı ömrü 47-100 saat	Uykuyu sürdürmede zorluk
BENZODİYAZEPİNLER (FDA ONAYI OLMAYAN)					
Klonazepam* (Rivotril)	0,5mg, 1mg, 2mg tablet	Yaşlıda maksimum 2 mg	1-3 saat	Uzun etkili, yarı ömrü 18-50 saat	Uykuyu sürdürmede zorluk (FDA onayı yok)
Lorazepam* (Ativan)	0,5mg, 1mg tablet	Maksimum 2-4mg	1-3 saat	Uzun etkili, yarı ömrü 14 saat	Uykuyu sürdürmede zorluk (FDA onayı yok)
MELATONİN RESEPTÖR AGONİSTİ					
Ramelteon (Rozerem)	8mg tablet	Maksimum 8mg	20-30 dakika	Orta etkili, yarı ömrü 1-2,6 saat	Uykuya dalmada zorluk

* Türkiye’de olan ilaçlar.



YETERSİZ UYKU HİJYENİ (Uyku Hijyeni Sağlanması ve Uyarıcı Kontrol Tedavisi) ^c

İyi ve sağlıklı yaşamın 1. şartı iyi uyumaktır. İyi bir uyku hijyeni; kişinin uykusunu düzeltebilir. Uyku hijyeninin sağlanmasına rağmen hala uykusuzluk devam ediyorsa ve bu süre 4-6 haftayı kapsar ya da geçerse; bu konuda uzman bir hekim ve kuruluşa (Uyku Merkezine) başvurulmalıdır.

1: Uyku öncesi aşırı yemek yemek ya da açlıktan kaçınılmalıdır. Her iki durumda metabolizmayı hızlandırır. Açlık hissi durumunda hafif şeyler; örneğin: yoğurt-kraker vb...) atıştırılabilir.

2: Kafein- sigara ve alkol kullanımı uykuyu olumsuz yönde etkiler. Uyku saatinden en az 4 ila 6 saat öncesi; aşırı kahve – tütün – alkol ve asitli içecekler tüketilmemelidir.

3: Uyku öncesi kişiyi strese sokabilecek durumlardan, aşırı zihinsel ve bedensel faaliyetlerden kaçınılmalıdır. Yapılması gereken planlar (ertesi gün veya iş ile ilgili); uykudan önce başka bir odada yapılmalı, uyku öncesi tüm sorunlar yazılarak çözümlenmeye çalışılmalıdır.

Eğer varsa; düzenli olarak yapılan sportif faaliyetler; tercihan sabahları veya öğlen saatlerinde yapılmalı, en geç uyku saatinden 6 saat önce bu aktiviteler tamamlanmış olmalıdır. Haftada 3 kez en az 30 dakika egzersiz hastalara önerilmelidir.

4: Gece uykuya başlamakta zorluk çekiliyorsa; gündüz uykusundan kaçınılmalı, eğer gerekirse saat 15.00 öncesi ve 20 dk. dan fazla uyumamalıdır. 65 yaş üzerindeki kişilerin 30 dakikayı geçmemek üzere gündüz uykularına izin verilebilir. Ancak 30 dk. ı aşan uyku önerilmemektedir. Akşam saatinde yapılan şekerlemelerden ve "güzelleşme" uykularından kaçınılmalıdır.

5: Yatak odası sadece 'uyumak' amacıyla kullanılmalıdır. Loş ışık ve sessiz bir ortam olmalı, aşırı sıcak ya da soğuk olmamalıdır. Yatak odasında; çok fazla parlak ve beyaz ışık; gündüz etkisi yaratarak uyanıklığa yol açar.

6: Yatak odasının havası; yeterli ve temiz olmalıdır. Temiz hava uyku getirir. Aşırı kuru (burun mukozasında kurumaya yol açar), aşırı nemli (terlemeye sebep olur) ve tozlu ortamlardan kaçınılmalıdır.

7: Yatak odasının sıcaklığı; 22-24 derece arasında olmalıdır. 24 derece üzeri sıcak oda; huzursuzluğa yol açarken, soğuk ise uykuya dalmayı zorlaştırır, sık uyanmalara ve rahatsız edici rüyalara sebep olur.. 12 derece altındaki ortamlar rahatsız edici soğuk olarak kabul edilir.

8: Uykuyu engelleyebilecek ya da uyku yapısını bozma ihtimali olan ilaçlardan (diüretikler- psikostimülan ilaçlar) uzak durulmalıdır.

9: Uykudan en az 1 saat öncesi bir gevşeme periyodu oluşturulmalıdır. Bunun sağlanmasında; gevşeme egzersizleri, ılık duş alma, uykuya dalmayı kolaylaştırmak için uyku öncesi farklı bir odada kitap okumak, klasik müzik dinlemek etkili olabilir. Gevşeme; bir günlük programın parçası olmalı ve düzenli uygulanmalıdır.

10: Uyku saatlerine mümkün olduğunca sadık kalınmalı, hafta sonları ve tatillerde dahi aynı saatlerde yatıp- aynı saatlerde kalkmaya özen gösterilmelidir.

11: Yalnızca uyku geldiği zaman uyumaya çalışılmalı, eğer uyunamıyorsa yataktan kalkmalı ve uyku gelinceye kadar da yatağa geri dönülmemelidir.

12: Uykunun uyunacağı ortam (yatak-yastık-yorgan 3'lüsü) rahat olmalıdır. Kullanılan materyallerin hijyenik olması, çok sert veya yumuşak, çok kalın ya da ince olmamaları gerekir. Kalın bir yorgan; vücut ısısını arttırarak gece terlemelerine ve uyku bölünmelerine yol açabileceği gibi, ince bir yorgan ile de üşümek ve rahatsız edici rüyalar sebebi ile uykuda sık sık bölünmeler olabilir. Yatak; esnek ve ortopedik olmalı, deforme olmuş olmamalıdır.

ÇOCUKLUK ÇAĞI DAVRANIŞSAL İNSOMNİSİ^c

Uyku başlangıcına bağlantılı tip: Çocuğun özgül bir durum ya da nesne olmadan uykuya dalamamasıdır (TV izleme, sallanarak uyuma, anne – babayla uyuma gibi)

Sınır koyamama tipi: Çocuğun uykuya gitmekte direnmesi, oyun oynamak istemesidir. Anne – baban veya bakıcı sınır koyarsa birkaç hafta yaşanan zorlanma döneminin ardından atlatılır. Sınır konulamadığı durumlarda; çocuklar anne-babalarından bir takım davranışlar bekler..Yatağa gitmeyi reddedebilirler ve eğer ebeveyn çocuğun isteklerini yerine getirirse uyku düzeni bozulur. Çocuklarda ayrılma korkusu (seperasyon anksiyetesi) de davranışsal uykusuzluğu başlatabilir. Çocuk ayrı yatakta yatmayı reddedebilir, saldırganlaşabilir, ağlayabilir, tepki gösterir.

İLAÇ VE MADDE KULLANIMINA BAĞLI İNSOMNİ^c

Uykusuzluk yapan birçok ilaç ve bağımlılık yapıcı madde vardır:

- Kafein
- SSS uyaranları
- Amfetamin Türevleri
- Kokain
- SSS depressanları
- Nazal dekonjestanlar (Psödoefedrin)
- Antidepresifler
- Antihipertansifler
- Kortikosteroidler
- Antiparkinson ilaçlar (Dopamin ve türevleri)
- Alkollü içecekler

TIBBİ DURUMLARA BAĞLI İNSOMNİ (Organik Uykusuzluk)^c

Uykuyu başlatma güçlüğü ve sürdürme güçlüğü, gece sık sık bölünmeler izlenir. Tıbbi durumun ortaya çıkması ile başlar.

1: Metabolik Hastalıklar

2: Endokrin Hastalıklar

3: Kardiovasküler Hastalıklar (KKY, MI, HT, taşikardiler)

4: Solunum Sistemi Hastalıkları

5: GIS Hastalıkları (GÖR gibi...)

6: Romatizmal Hastalıklar (Kronik ağırlı durumlar ve Firomyalji)

7: Nörolojik Hastalıklar

- Uykuda solunum bozuklukları: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalıkları (KOAH), astım atakları, hırıltılı solunum, solunum durmaları (santral apneler), zorlu nefes alma, öksürmeler ve OSAS (sık uyanma)

- Nörolojik Hastalıklar: Huzursuz bacak sendr, uykuda periyodik hareket bozukluğu, epileptik nöbetler, Parkinson Hastalığı, Tortikollis, Blefarospazm, Demanslar gibi...

(Huzursuz bacaklar sendromu: Tipik olarak hastaların adlandırmakta zorlandıkları; bacak veya ayaklarda nadiren kollarda, huzursuzluk, ağrı, sıkıntı, karıncalanma, ürperme, çekme, kaşınma gibi hisler vardır. Ve bu hisler; sadece istirahatte geceleri ortaya çıkarak uykuya dalmayı zorlaştırır.

Uykuda periyodik hareket bozukluğunda ise; tekrarlayan seğirmeler, çekilmeler nedeniyle ayak ve bacak hareketleri artar ve bu da sık uyanma ile uykuyu sürdürme güçlüklerine neden olur)

- Premenstruel dönem sıkıntıları
- Menapoz sıkıntıları (terleme, ateş basması vb...)
- Gebelik
- Loğusalık sıkıntıları ve emzirme
- Sirkadiyen ritm bozuklukları (Uyku ile uyunmak istenen zaman arasındaki uyumun ortadan kalkması durumudur. Uyku istendiği ve ihtiyaç duyulduğu zamanda uyunamamaktadır. Gecikmiş uyku fazında; gece uykusu daha geç bir zamana kayar. Uykunun 24 saatte 3 veya daha fazla kesintiye uğradığı zamanlar olabilir.

SONUÇ OLARAK:

Sirkadyen faktörler

Psikolojik Faktörler **Psikofizyolojik değişmeler = İNSOMNİA**

İlaç & Alkol & Madde kullanımı (akut etki, tolerans ve kesilme)

Tıbbi Hastalıklar

TANI ve İNCELEME:

1: Görüşme: Öncelikle uykusuzluk yakınmasının başlangıcı, gidişi, şiddeti, süresi ve eşlik eden etmenlerle bağlantısı tanımlanmalı ve görülmeye çalışılmalıdır. Sorunların başlamasından önceki uyku düzeni soruşturulmalıdır. Uyku hijyeni, alışkanlıkları, uykuyu algılayışı ve beklentileri görüşme sırasında ele alınarak hatalı inanışlar ve tutumlar ortaya konmalıdır. Mümkünse eşle de görüşülmeli ve uyku sırasında ortaya çıkan hareketler, horlama, apne gibi uykuyu bozabilen belirtiler konusunda bilgi alınmalıdır. Tıbbi öykü içerisinde geçirilen hastalıklar, ameliyatlar, kazalar, kullanılan ilaçlar ve ailede uykusuzluk yakınması olan başka bireyler araştırılır.

2: Biyolojik tetkikler

3: Psikolojik İnceleme

4: PSG- Polisomnografi

5: Formülasyon

İNSOMNİ'lerde TEDAVİ PLANLANMASI VE PSİKOTERAPİLER

1: Depresyon, ağrı ve tıbbi bozukluklar gibi ikincil nedenlerin ortadan kaldırılması

2: Uyku Hijyeni Sağlanması: Uyku ve uykuya geçiş hakkında hasta eğitimi

3: Uykuya geçişi ve devamlılığını sağlayan, uyku-uyanıklık ritmini etkileyen merkezi mekanizmaların kullanılması

4: Bilişsel Davranışçı Terapi- : Uykusuzluk konusunda (aşırı kaygı duymak, beklenti anksiyetesi gibi) uykusuzluğun olumsuz sonuçlarını hedef alan yöntemler

5: İlaç Tedavileri: Hipnotik İlaç tedavisi

- Etkili olan en düşük doz kullanılmalı
- Tedavi düzenli kullanımda 4 haftayı aşmamalı
- Daha uzun süre için aralıklı kullanılmalı
- İlaç kesimi aşamalı yapılmalı
- İlaç kesimi sırasında oluşan insomnide kontrol altına alınmalı
- İlaça bağlı yan etkileri azaltmak için (günüçi sersemlik gibi); düşük dozda ya da yarılanma ömrü kısa olan ilaçlar tercih edilmeli.
- Çocuklarda rutin kullanılmaları tavsiye edilmemektedir.

6: Işık Tedavisi (Light Therapy) : Uyku bozukluklarının tedavisinde erişkinlerde ve sirkadyen ritim bozukluklarında kullanımında faydalar bildirilmiştir. Ancak çocuklar üzerindeki kullanımları konusunda çalışmalar yetersizdir.

7: Melatonin Tedavisi: ABD'de çocuklardaki insomniaların tedavisinde %34.1--% 24.9 sıklığında tavsiye edilmektedir. 0.3 mg- 20 mg arasında değişen dozlarda kullanılmakla beraber ortalama 2-5 mg dozda önerilmektedir.

NOT: a, b, c: yazarlar ve konuları

UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI

Sevda İsmailoğulları^a, Selda Korkmaz^b, Asuman Nebioğlu^c, Murat Aksu

OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS); TEDAVİ^b

- Non-invaziv mekanik ventilasyon
- Davranışsal tedavi
- Ağız içi araç
- Cerrahi
- Oksijen
- Farmakolojik

Non-invaziv mekanik ventilasyon

Pozitif havayolu basınç (PAP) cihazları OSAS tedavisinde temel seçenektir. PAP tedavisindeki temel etki mekanizması üst havayolu açıklığının sağlanmasıdır. PAP tedavisi ile OSAS hastalarında uykuda anormal solunum olaylarında düzelleme ile birlikte OSAS komplikasyonlarında da azalma olduğu gösterilmiştir. Günümüzde kullanılan 3 çeşit PAP cihazı vardır;

CPAP

APAP

BPAP

CPAP: Hem inspiriyum hem de ekspiriyum sırasında sabit bir basınçta hava desteği sağlanır. Orta ve ağır şiddette OSAS tedavisinde (apne-hipopne indeksi 15 üzerinde) altın standart tedavi seçeneğidir. Ayrıca; gündüz aşırı uykululuğu, yaşam kalitesinde bozulma saptanan, iskemik kalp hastalığı, inme, hipertansiyonu olan hafif şiddette OSAS hastalarında (apne-hipopne indeksi 5-15 arasında) da tedavide kullanılmaktadır.

Kompleks uyku apne sendromu; OSAS hastalarında, CPAP tedavisine bağlı olarak ortaya çıkan santral apnelerin varlığı olarak tanımlanır. % 10-20 sıklıkta gözlenir,²bu yeni durum bazı hastalarda CPAP tedavisinin devamı ile kendiliğinden düzelebilirken kalan hasta grubunda ASV (adaptive-serve ventilasyon) kullanımı gereklidir.

BPAP: Ekspiriyum (EPAP) ve inspiriyum (IPAP) sırasında farklı basınçta hava desteği sağlar. Bu nedenle yüksek basınçta (15 cm H₂O üzerinde) CPAP ihtiyacı olan hastalarda kullanılır. Ayrıca OSAS yanısıra, morbid obezite, obstruktif ve restriktif kronik akciğer hastalığı ve nokturnal hipoventilasyonu olan hastalarda uygun seçenektir.

APAP: Havayolunda parsiyel ya da total tıkanıklık varlığında değişken basınçlarda havayolu açıklığını otomatik olarak sağlar. CPAP'a üstünlüğü yoktur. CPAP uyumunun olmayacağı öngörülen hastalarda ve pozisyonel farklı basınç ihtiyacı olan hastalarda kullanılabilir. Ayrıca, bariatrik cerrahi uygulanan hastalarda ihtiyaç duyulan PAP basıncı oldukça azalmış olduğundan bu hasta grubunda önerilebilir.

OSAS yanı sıra konjestif kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, santral uyku apne sendromu, hipoventilasyon sendromları olan hastalarda, OSAS dışında nokturnal desaturasyona neden olan obesite hipoventilasyonu olan hastalarda ve horlaması olmayan OSAS hastalarında APAP önerilmez.

PAP kullanımı

PAP kullanımı sırasındaki sorunlar sıklıkla ilk ayda görülür, bu nedenle hasta ile yakın ilişkide olunmalıdır. En sık karşılan sorun, maske ile ilişkili olanlardır. Nazal, oral ya da oronazal maske tipi kullanılabilir. Maske seçimi sırasında hasta uyumu ve tedavi etkinliği göz önüne alınmalıdır. Maske kaçağı, cilt hasarı, konjonktivit, klostrorobi maske ile ilişkili sorunlardır. Uygun maske seçimi ve nazal havayastıkçıkları, antihistaminik, nazal steroid, nemlendirici unite eklenmesi ile bu sorunlar giderilebilir.

PAP basıncı ile ilgili sorunlar, mevcut basıncı azaltmaya da artırma, cihaz değişikliği (BPAP, APAP), kilo verme ve tenis topu uygulaması ile düzeltilebilir.

PAP tedavi uyumu; tedavi başlangıcının ilk 1 ayında en az %70 gece oranında ve en az 4 saat süre ile PAP kullanımı olarak tanımlanır. Etkin tedavi için, PAP titrasyonu ile AHI 5 altına düşürülmüş olmalıdır. Gündüz uykululuğunda düzelme, yaşam kalitesi değerlendirmelerinde düzelme, hasta tatmini, yeterli süre ve kalitede uykunun sağlanması, uygun uyku hijyeninin sağlanması ve obez hastalarda kilo kaybının gözlenmesi etkin tedavinin klinik sonuçlarıdır. Etkin PAP tedavisi OSAS klinik semptom ve bulgularındaki düzelmeyi yanı sıra OSAS'ın kardiyolojik, nörolojik ve metabolik komplikasyonlarında da anlamlı oranda azalma sağlar.

Davranışsal Tedavi

- Kilo verme

En etkili davranışsal tedavi seçeneğidir. Kilo kaybı, hastalık şiddetinde azalmaya neden olmaktadır.^{1,9} Non-invaziv mekanik ventilasyon tedavisi alan hastalarda % 10 kilo kaybı sonrasında ihtiyaç duyulan basınç eniden belirlenmelidir.

- Sigara ve alkol kullanımının önlenmesi;

Sigara, üst havayolu inflamasyonuna neden olur. Alkol, apne süre ve sıklığında artma, oksijen desaturasyonu ve uyku bölünmesine neden olur. Bu nedenle, sigara ve alkol kullanımının önlenmesi hastalık şiddetinin azaltılmasında önemlidir.

- Pozisyonel tedavi

Uyku pozisyonu üst havayolu açıklığını etkiler, özellikle sırtüstü pozisyon havayolunda daralmaya neden olur. Pozisyonel tedavi, nadiren birincil tedavi olarak kullanılmaktadır, genellikle PAP tedavisine ek olarak uygulanmaktadır. Birincil tedavi olarak önerilecekse; hastada anormal solunum olaylarının pozisyona bağlı olarak ortaya çıktığı ve pozisyon değişikliği ile ortadan kalktığı PSG ile ortaya konmalıdır.

- Yatmadan önce sedative-hipnotik ajan alımından kaçınılması
- Uyku hijyeni

Ağız içi araç

Temel amaç, uykuda üst havayolu açıklığını artırmaktır. Bu amaçla, mandibulaya da dilpozisyonu değiştirilir.¹³PAP tedavisi kadar etkin olmamasına rağmen PAP tedavisini kabul etmeyen, PAP ve davranışsal tedavi ile başarı sağlanamayan hafif ve orta şiddetli OSAS hastalarında tedavi seçeneği olarak uygulanır. Şiddetli OSAS olgularında ilk seçenek PAP tedavisidir. Ağız içi araç tedavi kararını vermeden önce hasta diş hekimi tarafından değerlendirilmelidir; temporomandibuler eklem hastalığı, periodontal hastalık, diş sayısındaki yetersizlik, mandibular protrüzyon kısıtlılığı (<6 mm) ve eklem hareket açısındaki darlık ağız içi araç için görece kontrendikasyon oluşturur. Yapılan bir çalışmada OSAS hastalarının% 34 oranında ağız içi araç kullanımı için uygun olmadığı gösterilmiştir. Ağız içi araç tedavisi önerilen hastalarda, OSAS tedavi etkinliği yakından takip edilmelidir. Etkin tedavi kararı vermek için, hastalık klinik semptom ve bulguları değerlendirilmeli ve tedavi sırasında PSG çekimi tekrarlanmalıdır. Diğer yandan, hastanın ağız içi ve dental yapılar ıdiş hekimi tarafından yeniden değerlendirilmelidir. Takipte, ilk yılı için 6 ayda bir sonrasında yıllık değerlendirme önerilmektedir.

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi kararı vermeden önce hasta OSAS şiddeti ve üst hava yolu anatomik yapısı açısından değerlendirilmelidir. Hafif şiddette OSAS hastalarında, üst hava yolunda tıkanıklığa yol açan anatomik bozukluk varlığında cerrahi tedavi birincil tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Genellikle; PAP ve ağız içi araç tedavisi alan hastalarda etkin tedavi sağlanamadığı ve hastanın PAP tedavi uyumunun olmadığı durumlarda ikincil ya da ek tedavi seçeneği olarak uygulanır.

OSAS tedavisinde kullanılan farklı cerrahi işlemler;

Üst hava yolu by-pass işlemi

Trakeotomi

Nazal işlemler

Septoplasti

- Fonksiyonel rinoplasti
- Nazal polipektomi
- Endoskopik işlemler
- Oral, orofaringeal ve nazofaringeal işlemler
 - Uvulopalatofaringoplasti ve eşdeğerleri
 - Palatal ilerletme, faringoplasti
 - Tonsillektomi, adenoidektomi
 - Palatal implant
- Hipofaringeal işlemler
 - Dil küçültme
 - Dil ilerletme/stabilizasyon
- Laringeal işlemler
 - Epiglottoplasti
 - Hiyoidaskısı
- Geniş hava yolu işlemleri
 - Maksillomandibuler ilerletme
 - Bariatrik cerrahi

Trakeotomi, obstruktif tipte apne tedavisinde etkin olmakla birlikte santral tip apneye etkili değildir. Maksillomandibuler ilerletme cerrahisinin, OSAS hastalarının çoğunda polisomnografik verileri düzelttiği gösterilmiştir. Diğer cerrahi seçeneklerin, OSA için tedavi edici olmadığı gösterilmekle birlikte hastalığın klinik semptom ve komplikasyonları üzerine olumlu etki gösterebildiği ortaya konmuştur.

Bariatrik cerrahi, vücut kitle indeksi (VKİ) > 40 olan ya da VKİ > 35 ve ek hastalığı olan OSAS hastalarında önerilmektedir. Bariatrik cerrahi uygulanan OSA hastalarında tam ya da kısmi düzelme olmakta, PAP ihtiyacı ortadan kalkabilmektedir.

Oksijen Tedavisi

OSAS tedavisinde birincil seçenek değildir. Nokturnal hipokseminin tedavisinde PAP'a ek olarak önerilir. Hipoksemiye düzeltmekle birlikte, eşlik eden akciğer hastalığı varlığında apne süresini uzatarak nokturnal hiperkapniye neden olabilir.

Farmakolojik Tedavi

OSAS oluşumuna neden olan ya da kolaylaştıran hipotiroidi, akromegali gibi medikal bir durumun varlığı dışında, OSAS tedavisinde farmakolojik tedavinin yeri yoktur. Serotonin geri alım inhibitörleri, metilksantin deriveleri, protriptilin, östrojen ve kısa etkili nazal konjestanlar OSAS tedavisinde önerilmez. Lokal nazal dekonjestanlar, OSAS'a eşlik eden rinit varlığında ek tedavi seçeneği olarak önerilebilir.

Modafinil, etkin OSAS tedavisine rağmen devam eden gündüz uykululuğu varlığında ek tedavi olarak önerilir. Ancak, hastada uykululuğa neden olabilecek diğer nedenler dikkatle gözden geçirilmesi gerekir. Uygunsuz PAP basıncı, maske hava kaçağı, diğer uyku bozukluklarının varlığı uykululuğun sık görülen nedenleridir.

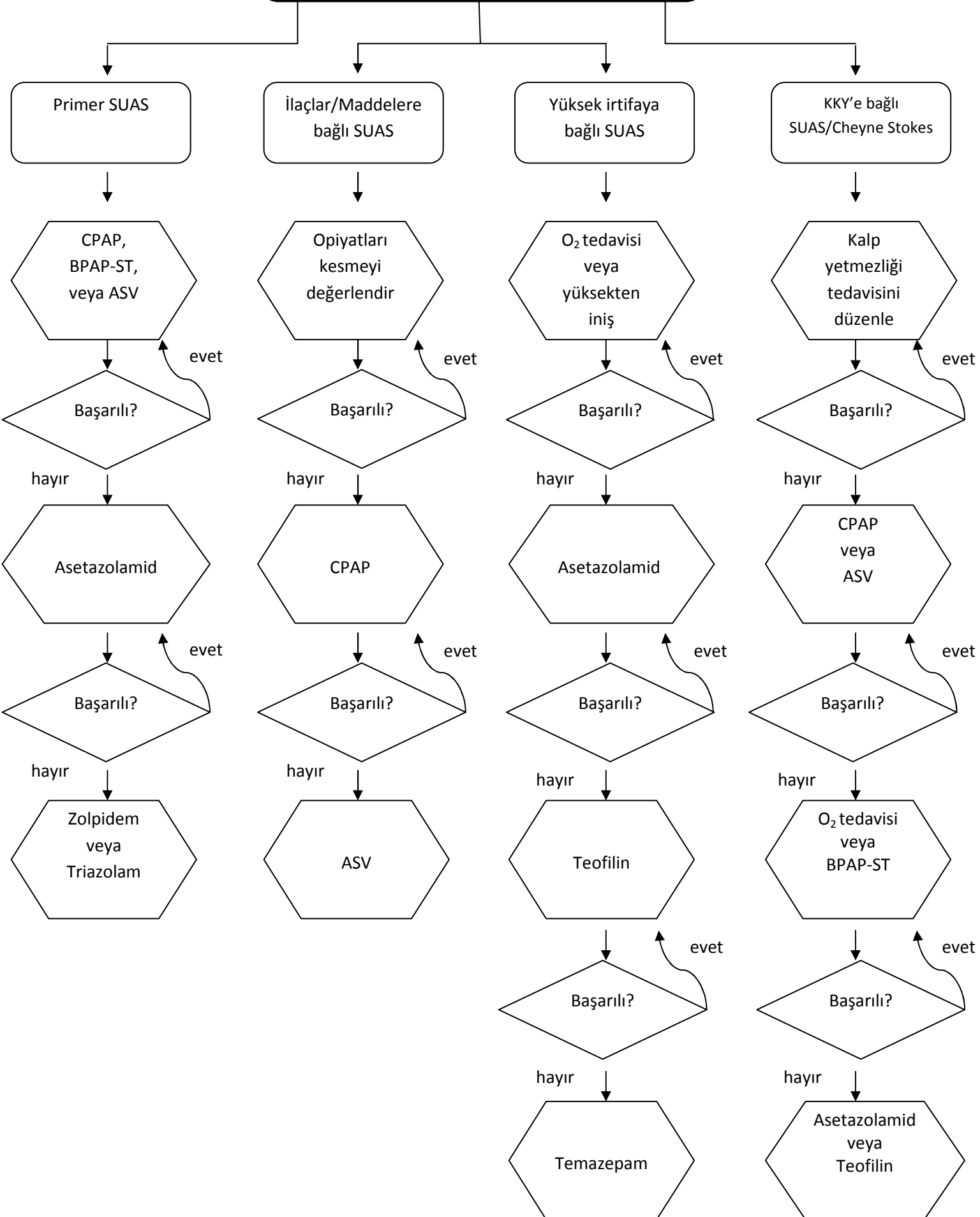
SANTRAL UYKU APNE SENDROMLARI TEDAVİSİ^a

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD) -2 erişkin popülasyonu etkileyen beş santral uyku apne sendromu (SUAS) tanımladı. Bunlar: (1) Primer SUAS; (2) Cheyne-Stokes solunum paternine bağlı SUAS; (3) Yüksek-irtifa periyodik solunumuna bağlı SUAS; (4) Cheyne Stokes harici tıbbi duruma bağlı SUAS; ve (5) ilaç veya madde kullanımına bağlı SUAS.

SUAS tedavisi konusunda yapılan çalışmaların çoğu devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) kullanımını desteklemektedir. Delillerin çoğu konjestif kalp yetmezliği (KKY) ilişkili SUAS çalışmalarından gelmesine rağmen, diğer SUAS tipleri de CPAP tedavisine cevap veriyor gibi görünmektedir. Diğer alternatif tedaviler ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi'nin SUAS tedavisi önerileri aşağıdaki şekildedir:

- KKY ilişkili SUAS başlangıç tedavisinde apne hipopne indeksi (AHI) ni normale getirmek amaçlı CPAP tedavisi endikedir. (STANDART)
- KKY ilişkili SUAS tedavisinde nokturnal oksijen tedavisi endikedir. (STANDART)
- KKY ilişkili SUAS tedavisinde apne hipopne indeksi (AHI) ni normale getirmek amaçlı Adaptif Servo Ventilasyon (ASV) tedavisi endikedir. (STANDART)
- KKY ilişkili SUAS tedavisinde, CPAP, ASV, ve oksijen tedavilerine cevap alınmadığı durumlarda, apne hipopne indeksi (AHI) ni normale getirmek amaçlı spontan zamanlı (ST) BPAP tedavisi değerlendirilebilir. (OPSİYON)
- Aşağıdaki tedavilerin destekleyici delilleri yetersizdir fakat KKY ilişkili SUAS tedavisinde standart medikal tedavi en iyi duruma getirildikten sonra PAP tedavisi tolere edilemiyorsa ve yakın klinik takiple beraber: asetazolamid ve teofilin. (OPSİYON)
- Pozitif hava yolu basıncı tedavisi primer SUAS tedavisinde değerlendirilebilir. (OPSİYON)
- Asetazolamid'in destekleyici kanıtları yetersizdir fakat primer SUAS tedavisinde değerlendirilebilir. (OPSİYON)
- Eğer hastanın solunum baskılanması için risk faktörleri yoksa zolpidem ve triazolam primer SUAS tedavisinde değerlendirilebilir. (OPSİYON)
- Son-dönem böbrek yetmezliği ilişkili SUAS tedavisinde aşağıdaki tedavi seçenekleri değerlendirilebilir: CPAP, destekleyici oksijen, diyaliz esnasında bikarbonat takviyesi, ve nokturnal diyaliz. (OPSİYON)

Santral Uyku Apne Sendromları (Uyku-ilişkili PaCO₂ normal)



UYKU İLE İLİŞKİLİ HİPOVENTİLASYON/HİPOKSEMİK SENDROMLAR (OBEZİTE HİPOVENTİLASYON SENDROMUNA BAĞLI ALVEOLER HİPOVENTİLASYON)^c

1. Diyet ve yaşam tarzı değişikliği:

Kilo kaybı, OHS' nun uzun dönem tedavisinde önemli bir amaçtır ve medikal veya cerrahi/bariatrik olarak gerçekleştirilebilir. Ancak hipoventilasyondaki düzelmelere rağmen, obstrüktif uyku apnesi çoğu kez devam etmekte ve sürekli PAP tedavisine ihtiyaç göstermektedir.

2. Yardımcı cihazlar:

PAP, nokturnal hipoventilasyon için birinci tedavi seçeneğidir.

CPAP

Özellikle artmış üst hava yolu obstrüksiyonu (örtüşen sendrom ve yüksek obstrüktif AHİ ile seyreden OHS) saptanan olgular gibi bazı hastalarda faydalı olabilir. BPAP-S veya ST tedavisi öncesi CPAP denemesi endikedir.

BPAP

OHS'nun ilk 1 aylık takibinde, kan gazlarının yanı sıra uyku mimarisini de düzenler (hiperkapni ve hipokseminin azalması), fakat enflamatuvar (interlökin, sitokin), metabolik (glukoz ve lipid metabolizması), ve kardiyovasküler belirteçler (endoteliyal fonksiyon, arteriyel sertlik) üzerinde değişiklik yaratmaz, (Sınıf I). Yayınlanmış data, kontrollerle karşılaştırıldığında non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon tedavisi ile mortalitenin azaldığını gösterse de, bu konuda henüz prospektif kontrollü çalışmalar mevcut değildir, (Sınıf IV).

AVAPS

AVAPS™ ile ilişkili yayınlamış data sınırlıdır. AVAPS™ kullanan OHS hastalarında, her ne kadar nokturnal hipoventilasyon daha iyi kontrol edilse de, hastaların objektif ve subjektif uyku kalitesi yanında ventilasyon konforu da, BPAP tedavisi altında olanlara göre hafifçe azalmıştır, (Sınıf I).

3. Oksijen tedavisi:

Oksijen tedavisi, kontrolsüz OHS vaka serilerinde altta yatan hastalık ciddiyetini yansıtabilecek şekilde artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur, ancak yeni çalışmalar güvenli olduğunu ortaya koymuştur, (Sınıf I).

Endikasyonlar

Oksijen tedavisi sadece, PAP cihazları ile hiperkapninin kontrolüne rağmen kalıcı oksijen desatürasyonları ile seyreden alveoler hipoventilasyon sendromu vakalarına sınırlıdır.

Standart dozaj

Nokturnal oksijen saturasyonu ve / veya arteriyel oksijen basıncını sağlayacak şekilde nazal kanül yoluyla 0.5–4 L / dakika aralığında uygulanır.

Kontrendikasyonlar

Karbondioksit retansiyonunu artırabileceğinden, alveoler hipoventilasyonlu hastalarda monoterapi olarak büyük bir dikkatle kullanılmalıdır, (Sınıf I).

Yan etkiler

Yüksek dozlarda hiperoksi veya alveoler hipoventilasyon ile ilişkili tıbbi koşullarda hiperkapni yapabilir.

4. Diğer tedaviler:

Trakeostomi: Non-invaziv mekanik ventilasyon başarısız olduğunda trakeostomi gerekebilir. Bu prosedür, invaziv ve hayat kurtarıcıdır, fakat granülomatöz oluşumlardan trakeofistüle kadar çoklu uzun dönem komplikasyonlara yol açabilir.

**TIBBİ DURUMLARA BAĞLI UYKU İLE İLİŞKİLİ HİPOVENTİLASYON/HİPOKSEMİK SENDROMLAR
(NÖROMUSKÜLER HASTALIK VEYA GÖĞÜS DUVARI HASTALIKLARINA BAĞLI ALVEOLER
HİPOVENTİLASYON)^c**

1. Diyet ve yaşam tarzı değişikliği:

Nöromusküler hastalığı olan hastalarda beslenme ve fizik tedaviye dikkat edilmesi önerilmektedir ancak hipoventilasyondaki rolleri ise henüz gösterilemedi.

2. Yardımcı cihazlar:

PAP, nokturnal hipoventilasyon için birinci tedavi seçeneğidir.

BPAP

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi nöromusküler hastalığı olan hastalarda BPAP-ST, fonksiyonel veya hafif olarak bozulmuş bulbar fonksiyonlu hastalarda 1. ve 6. aylarda medyan sağ kalımı (48 gün, $p = 0,0062$, % 95 CI, 12-91 gün), ve bunun yanı sıra yaşam kalitesini artırır. Ayrıca, orta ile ciddi bulber disfonksiyonu olan hastalarda uyku ile ilişkili semptomları düzeltir, ancak bu durum sağ kalımı uzatmamaktadır ($p=0.92$), (Sınıf I).

AVAPS

Ortalama hacim garantili basınç desteği (AVAPS) ile ilgili sınırlı veri vardır. Bununla beraber, hastalığın progresyonu sırasında ventilasyonu korumak için ihtiyaç duyulan kendi ayarlanabilir özelliğinden dolayı, nöromusküler hastalıklara bağlı gelişen alveolar hipoventilasyon için BPAP-ST'e çekici bir alternatif olabilir.

3. Oksijen tedavisi:

Endikasyonlar ve dikkat edilmesi gereken noktalar, OHS'na bağlı alveolar hipoventilasyondakine benzerdir.

4. Pediatrik hususlar

Nokturnal pozitif basınçlı ventilasyon, serebral palsi veya progresif nöromusküler hastalığı olan çocuklarda hipoventilasyonun tedavisi için çoğu kez kullanılmaktadır, (Sınıf III).

NOT: a, b, c: yazarlar ve konuları

HİPERSOMNOLENSİN SANTRAL BOZUKLUKLARI

Nida Taşçılar^a, İrsel Tezer^b, Barış Baklan

KATAPLEKSİLİ VE KATAPLEKSİSİZ NARKOLEPSİ (NARKOLEPSİ TİP 1 VE NARKOLEPSİ TİP 2)^a

Gündüz aşırı uykululuk (GAU), katapleksi, uyku paralizi, hipnagogik/hipnopompik halüsinasyonlar klasik klinik tetradı oluşturmaktadır. Son zamanlarda beşinci semptom olarak korkulu rüyalar, kısa uykularla gece uykusunda objektif bozulma, uyanmadan tekrar uyuyamama, erkenden uyanma, sabah dinlenmemiş uyanma, komorbid periodik bacak hareket bozukluğu, tıkayıcı uyku apne sendromu, REM davranış bozukluğu ve nokturnal yeme bozukluğunu içeren bozuk nokturnal uyku eklenmiştir.

Narkolepsinin sebebi bilinmediğinden tedavi stratejisi semptomların geçirilmesine dayanmaktadır. Çünkü narkolepsi semptomları kişinin hayat kalitesini düşürür, eğitim ve öğrentimini engeller, iş performansını düşürür, terfi almasını engeller, kazancını düşürür, yaratıcılığını engeller. Bunlara ilaveten hayatı tehdit edici kazalara yol açabilir.

Tedaviden amaç hastanın işte, okulda, evde, sosyal ortamlarda olabilecek en normal fonksiyonlarını yapabilir hale gelmesidir Doktor hastayı tedavi ederken kar-zarar analizini yapmalı, ilacın fiyatını, uygulanabilme kolaylığını, hali hazırda devam eden tedavinin maliyetini (yapılacak testler dahil) düşünmelidir. Bazı semptomların yıllar içinde spontan geçebileceğini bilerek tedavi planlanmalıdır. Şöyle ki GAU, dayanılmaz uyku atakları emeklilikten sonra azalsa da ömür boyu devam eder, bozuk nokturnal uyku hiç geçmez, yaşla birlikte artar, bazılarında katapleksi spontan düzelir, hipnagogik halüsinasyonlar ve uyku paralizi ise sıklıkla geçicidir. 1994'ten 2007'e kadar Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin (AASM) yayınladığı kılavuzlarda tedavi sebebe değil semptomlara yöneliktir (11, 16). Bu kılavuzda, hem AASM 2007 kılavuzundan hem de son literatürlerden yararlanılarak katapleksili ve katapleksisiz narkolepsili hastalarının tedavisi anlatılacaktır.

GAU Tedavisi (Tablo)

Amfetaminler ve metilfenidat: Yıllardır GAU'un tedavisinde en sık kullanılan stimülan ilaçlardır. Amfetamin, metamfetamin, dekstroamfetamin ve metilfenidat narkolepsiye bağlı GAU'ta etkilidirler ve AASM 2007 tedavi kılavuzunda da etkili olduklarının kesin olduğu söylenmekte, ancak kar-zarar oranıyla ilişkili bir bilgi olmadığından bahsedilmektedir. Ciddi uykululuğu olan ve diğer tedavilerin etkisiz olduğu hastalarda kullanılmaktadır. Monoaminerjik aktiviteyi arttırarak etkili oldukları için ciddi kardiyovasküler yan etkileri vardır, ani ölüm yapabilirler. Hipertansiyonu, kalp hastalığı, semptomatik hipertiroidisi ve ateroskleroza olanlar dikkatle kullanılmalıdır. Dopamin seviyesini arttırdıkları için amfetaminlerin ve metilfenidatın bağımlılık yapma potansiyeli yüksektir.

Bazı hastalarda ise ko-morbid psikiyatrik komplikasyonları (anksiyete, mani hatta psikoz) arttırlar veya oluşumuna neden olurlar. İnsomni yaptıklarından dolayı alınacakları saat iyi ayarlanmalıdır. İştah kaybı yaparak kilo kaybına neden olurlar, ayrıca motor tik yapabilirler. Diğer yan etkileri arasında bulantı-kusma, baş dönmesi, baş ağrısı, taşikardi, libido kaybı, empotens, tremor, konvulsif nöbet, bruksizm, kas kuvvetsizliği sayılabilir.

Modafinil ve armodafinil (modafinilin uzun etkili (R)-enantiomer formu): AASM 2007'de standart tedavide önerilmektedir. Modafinilin etki mekanizmasının hipotalamustaki dopaminerjik, adrenerjik, histaminerjik sistemler üzerinden olduğuna inanılmaktadır. Bu nedenle uyarıcıdan çok uyanıklık-arttırıcı olarak ele alınmaktadır. GAU'un yanı sıra kataplekside de yararı olduğu görülmüştür. Kullanım şekli: 100 mg sabah başlanıp 5 günde bir 50-100 mg arttırılır (mak. 600 mg/g). Bölünmüş dozlar rezidüel uykululuğa iyi geldiği için tercih edilir. Şöyle ki saat 07.00'de 200 mg veya 400 mg, saat 12.00'de 200 mg şeklinde verilebilir. Uyum ikinci günlük dozdan sonra başlar. Özellikle tedavinin ilk 3 haftasında doz hızlı arttırılırsa başağrısı gelişir. Bu nedenle doz yavaş arttırılmalıdır. Yan etkileri; ağız kuruluğu, başağrısı, asteni, insomni, bulantı, anksiyete, sinirlilik, diare, seksüel disfonksiyon, taşikardi, palpasyon, göğüs ağrısı, ciddi cilt reaksiyonları, Steven-Johnson sendromunu ve toksik epidermal nekrolizi içeren hipersensitivite, multipl organlarda sistemik inflamatuvar yanıt (myokardit, hepatit, eozinofili, trombositopeni,vb), konsantrasyon güçlüğü, depresyon, parestezidir. İntihar düşüncelerinin gelişebildiğine, manisi olan kişilerde vizüel hallusasyonlar yaptığına dair olgu sunumları da vardır. Diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında bağımlılık potansiyeli düşüktür. Oral kontraseptif (OK) kullanan kadınlarda plazma östrojen konsantrasyonunu azalttığı için OK'lerin dozunun ayarlanması gereklidir, fazladan 50 µgr estradiol önerilir, ilaç kesildikten sonra 2 ay daha aynı ek doza devam edilmelidir. Sitokrom CYP-450'nin CYP2C19 izoenzimini reversibl inhibe ettiği için kalsiyum kanal blokürlerinin, statinlerin, omeprazolün, klomipraminin, klozapinin, SSRI'ların, buspironun, midazolamın, diazepamın, propranololün, fenitoinin, warfarinin yarılanma ömrünü uzatır.

Armodafinil (Türkiye'de yok) modafinile göre uyanık olunan günün ilerleyen saatlerinde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur, gün boyu uyanıklığı sağlar ve yan etki profili ise modafinile göre aynıdır.

Hamilelerde, emzirenlerde, 16 yaşın altında, kontrolsüz hipertansiyonda, sol ventrikül hipertrofisinde, iskemik EKG değişikliklerinin varlığında, kardiyak aritmide, tipik veya unistabil anginada, yakın zamanda MI'da, mitral valf prolapsusunda modafinil ve armodafinil kontrendikedir.

Amfetaminden modafinile geçilecekse uzun süreli wash-out uygulanmalı ve modafinil çok yüksek dozda verilmelidir. Bu şekilde uygulanan çalışmalarda amfetaminle modafinil arasında farka rastlanmamış, hatta kişilerin modafinil ile hayat kalitelerinde, mizaçlarında, memnuniyet düzeylerinde stimülanlara göre daha fazla düzelme olmuştur. Ancak bu şekilde yapılmayanlarda

modafinilden tekrar amfetamine geri dönüş olduğu gözlenmiştir. Çocuklarda kullanımı hala onaylanmamış olsa da kullanıldığında etkili olduğu görülmüştür. Modafinil, sodyum oksibatla birlikte kullanıldığında additif etki gözlenir.

Sodyum oksibat (SO); hem GAU'ta hem de kataplekside etkili olan gamma-hidroksibütirik asitin (GHB) tuz formudur. SO, AASM 2007'de GAU, katapleksi ve narkolepsiye bağlı uyku bölünmesinde *standart* tedavi olarak önerilirken, hipnagojik halüsinasyonlar ve uyku paralizisinde *tercihi* tedavi olarak önerilmektedir. GHB anlamlı bağımlılık, kötüye kullanım ve çekilme sendromu yapmaktadır. İlegal formları: "Sıvı ecstasy" olarak öfori yaptığı için gece klüplerinde, libido arttırıcı etkisi nedeniyle cinsel saldırılarda ve human growth hormonu (NREM Evre 3'ü arttırarak) stimüle ettiği için vücut geliştiriciler tarafından kullanılmaktadır.

İlaç olarak 4,5 gr/g gece dozuyla başlanır. İki eşit doza bölünerek uygulanır; birinci doz (2,25 gr) yemekten en az 2-3 st sonra gece yatarken, ikinci doz (2,25 gr) ise uyanmadan 3 saat önce veya ilk dozdan 2,5-4 st sonra verilir. İki haftada bir 1,5 gr arttırılarak maksimum 9 gr/g'e kadar çıkılır. Optimal cevap 8-12 haftada gözlenir. 20-30 mg/kg dozlarda derin uykuyu arttırır, gece uyanmalarını azaltır, fragmente REM uykusunu birleştirir, ancak 50 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda sedasyon, koma, solunum depresyonu yapar. Diğer santral sinir sistemi depressanları ve sedatif hipnotiklerle birlikte kullanımı kontrendikedir, alkol ile kullanımı ise sinerjistik etki yapmaktadır. Aniden KESİLMEMELİDİR. Kesilirse hayatı tehdit edici çekilme semptomları ortaya çıkar. Agonistik etki nedeniyle çekilme olduğunda baklofen verilebilir.

SO, içerdiği sodyumdan dolayı (9 gramında 1638 mg Na bulunur) su dengesini etkileyerek önemli kardiyovasküler yan etkiler yapar. Hipertansiyonu, kalp yetmezliği ve böbrek bozukluğu olan hastalara başlamadan önce ek incelemeler yapılmalıdır. Karaciğerde ilk geçiş metabolizması belirgin olduğu için karaciğer bozukluğu olanlara normal dozun yarısı oranında başlanmalıdır.

Sık yan etkileri; baş ağrısı, bulantı, kusma, baş dönmesi, nasofarenjit, somnolans, üriner inkontinens olarak sayılabilir. Hastaların %4'ünde somnambulizm görüldüğü saptanmıştır. Uzun süreli kullanımda somnambulizm %32'ye kadar yükselmektedir. Bu nedenle hastalar mutlaka uyarılmalı ve parasomniye karşı ev güvenli hale getirilmelidir. Kişi gece uyanırsa baş dönmesi ve konfüzyonel durum yaşayabilir, bir sonraki gün rebound insomni-benzeri durum da gözlenebilir. Diğer yan etkilerse: Anormal koordinasyon, amnezi, apati, asteni, libido azalması, depresyon, hipestezi, metalik tad, sinirlilik, somnolans, kilo kaybı, psikoz olarak sayılabilir. Bazı çalışmalarda laboratuvar tetkiklerinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, üriner PH'ta yükselme ve fosfor/kalsiyum değişiklikleri gözlenmiştir.

Reboksetin (Edronax): Selektif norepinefrin gerialım inhibitörü olan reboksetinin narkoleptiklerde hem stimülan hem de antikataplektik etkisi saptanmıştır.

Ritanserin: 5-HT₂ reseptör antagonistidir. GAU ve kataplekside AASM 2007 kılavuzunda *tercihi* tedavide yer almaktadır. Subjektif uyku kalitesinde artış yaptığından dolayı tercihen verilebilir. Ancak MSLT'deki ort uyku latansında anlamlı bir değişiklik yapmamıştır.

Selejilin: MAO-B'nin irreversible inhibitörü olan Selejilin karaciğerde amfetamin ve metamfetamine metabolize olur. Doz 5-20 mg/g'dür. Doz arttıkça MAO-A ve B selektivitesini kaybedebilir. Uyanıklık-arttırıcı özelliği vardır ve büyük olasılıkla REM uykusunu baskılayıcı özelliğinden dolayı katapleksiye de azaltabilir. Dezavantajları: Tiraminden fakir diyete ihtiyaç göstermesi, pek çok ilaçla etkileşime (kataplekside kullanılan antidepresanlar dahil) girmesidir. Bu nedenle katapleksi için ilaç başlanmadan önce bu ilacı kullanan bir kişide uzun süreli wash-out yapılmalıdır. Bu tür dezavantajlardan dolayı AASM 2007'deki tedavi klavuzunda bu ilaca GAU ve katapleksi tedavisinde şüpheyle yaklaşmış ve *tercihi* tedavi olarak kılavuzda yerini almıştır.

Kafein 450 mg/g üzeri dozlar uyanıklığı arttırır, ancak tremor, irritabilite ve gastrointestinal sistem intoleransı yapar.

Pemoline: AASM 2007 kılavuzunda narkolepsi tedavisinde nadir ancak ölümcül hepatatoksiste yaptığı için önerilmemektedir. Sempatomimetik stimülandır. Amfetamine göre daha iyi tolere edilmektedir. Hem dopamin gerilim blokajı, hem de dopamin salınım stimülasyonu yapar, fakat baskın etki geri alım blokajıdır. Uzun süreli ve yavaş etkilidir. Sadece Japonya'da reçetelenmektedir.

Mazindol: Bu ajan da yan etkilerinden dolayı (pulmoner hipertansiyon, valvüler rejürjitasyon) piyasadan çekilmiştir. Ancak bazı kişiler bu ilaca başka ilaçlara göstermedikleri düzeyde iyi yanıt vermektedir. Bu nedenle, bu kişilere mazindol çok iyi monitorize edilerek verilebilir.

Yüksek affiniteli bir şekilde dopamin ve norepinefrin gerilimini bloke eder, dopamin salınımı açısından ise zayıf bir ajandır.

Günlük pratik açısından bakıldığında tedaviye konservatif yaklaşımlar GAU'ta bölünmüş dozlarda 100-400 mg/g modafinil ± metilfenidat/SO; ciddi önlenemez GAU'ta deksamfetamin tercih ederken, son dönem tedaviyi uygulayanlar SO ± modafinil tercih etmektedir.

Bazı hastalarda örneğin uyanıklığın hızlı ve uzun süreli sağlanmasının gerekli olduğu kişilerde: kısa etkili (örn.metilfenidat) ve uzun etkili (örn. Modafinil, yavaş salımlı amfetamin, vs) birlikte verilebilir.

Tablo. GAU tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar

İlaçlar	AASM 2007 Kılavuz önerisi	Terapotik doz	Maksimum doz	Yarı ömür
Amfetamin, dekstroamfetamin	Kesin etkili Kar/zarar oranı?	5-60 mg/g	100 mg/g	16-30 st
Metilfenidat	Kesin etkili Kar/zarar oranı?	10-60 mg/g	100 mg/g	2-5 st
Modafinil	Standart	200-600 mg/g	400-800 mg/g	12-14 st
Sodyum oksibat	Standart			
Reboksetin		4-8 mg/g	10 mg/g	13 st
Ritanserin	Tercihi	Türkiye’de yok		
Selejilin	Tercihi	10-40 mg/g	50 mg/g	1 st
Kafein		100-200 mg/g	500-600 mg/g	3-6 st

Katapleksi Tedavisi

SO: Katapleksi tedavisinde sodyum oksibat AASM 2007 kılavuzunda “*standart tedavi*”dir. Buna ek olarak yukarda da bahsedildiği gibi nokturnal uykuyu düzeltir ve GAU’luğu ortadan kaldırır.

Antidepressanlar: Yıllardır etki mekanizmaları tam bilinmemekle birlikte kataplekside antidepressanlar kullanılmaktadır. Buna rağmen etkili olduğunu ve hayat kalitesini arttırdığını gösteren iyi kalitede bir kanıt yoktur. Bunların etkileri REM uykusunu baskılayıcı etkilerine bağlı olabilir. AASM 2007 kılavuzunda *tercihi* tedaviler içinde yer almaktadırlar.

*Trisiklik antidepressanlar (TSA): Hem katapleksiye hem de diğer REM uykusuyla ilişkili semptomlara (uyku paralizi ve hipnagogik halüsinasyonlar) TSA’lar (protriptilin, desimipramin, imipramin) iyi gelmektedir. Maksimum serotonerjik blokajı klomipramin (Anafranil) yaptığı için REM süpresyonu en fazla bu ilaçla gözlenmektedir. 10-20 mg/g yeterli olmaktadır. Protriptilin (Türkiye’de yok) ise asıl norepinefrin uptake inhibitörüdür ve 2,5-10 mg/g yeterli olmaktadır. Antikolinerjik, antihistaminik etkilerine bağlı ciddi yan etkiler görülebilir. Ciddi çekilme komplikasyonlarının olması (rebound katapleksi) kullanımlarını sınırlamaktadır.

*Selektif serotonin reseptör inhibitörlerinin (SSRI-fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, femoxamine, zimelidine, trazodone) de katapleksiye azalttığı gösterilmiştir. Özellikle fluoxetine TSA’lara alternatif olarak önerilmektedir. SSRI’lar, TSA’lar gibi REM uykusunu baskılamaktadırlar. Gerek TSA’lar gerekse de SSRI’lar, AASM 2007 tedavi kılavuzunda kullanımı önerilmektedir.

*Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) olan venlafaksin ve duloksetin katapleksi de çok başarılı bulunmuştur. Ancak venlafaxinle tolerans gelişmekte ve semptomlar geri dönmektedir. Duloksetinin bir yıllık kullanımı ise tolerans yapmamaktadır. TSA'lara karşı üstünlükleri yan etkilerinin az olmasında yatmaktadır. Adolesanlarda kullanırken dikkat edilmelidir. Baş ağrısı, gastrointestinal değişiklikler, uyku değişiklikleri cinsel yan etkiler yapabilirler, Venlafaxin hipertansiyona neden olabilir. TSA'larla ve MAOI'leri ile ilaç etkileşimleri vardır. Venlafaksin ve SNRI olan reboksetinin kataplekside etkili oldukları AASM 2007 kılavuzunda da belirtilmektedir. Antikataplektik etkiye tolerans gelişebilir o zaman doz artışı veya ilaç değişikliği yapılmalıdır. Bu hastalara antihipertansif olarak prazosin ve klonidin verilmemelidir.

Ritanserine ve *Selejiline* katapleksi tedavisinde AASM 2007 kılavuzunda *tercihi* tedaviler içinde yer almaktadır.

Modafinil de kataplekside kullanılmaktadır.

Uyku paralizi ve Hipnagogik Halüsinasyonların Tedavisi

REM uykusunu baskılayan TSA, SSRI ve SO'tan yarar sağlanmaktadır. AASM 2007 kılavuzuna göre TSA'lar, SSRI'lar ve SNRI'lardan sadece venlafaksin *tercihi* tedavi içinde yer almaktadır.

Katapleksi, uyku paralizi ve hipnagogik halüsinasyonların tedavisinde konservatif yaklaşım ilk basamakta venlafaksin (37,5-300 mg/g) veya atomoksetin 40-60 mg/g, ikinci basamakta klomipramin (10-60 mg/g) veya SSRI iken son dönemdeki yaklaşım SO'tır.

Bozuk Nokturnal Uyku Tedavisi

Modafinil, uyku yoğunluğu sağladığından ve uyku etkinliğini düzelttiğinden, bu etkilerinin ortaya çıkması için bir süre beklenip sonra başka ilaç tedavisine geçilmelidir.

İyi uyku hijyeni sağlanmalı (gündüz kısa uykulara izin verilerek), kafein/alkol öğleden sonra geç saatlerde alınmamalı, sigaradan uzak durulmalı, yavaş-salınımlı veya uzun etkili stimülanlar çok yüksek dozda veya çok geç saatlerde alınmamalıdır. Tedaviye konservatif yaklaşanlar tedavide benzodiazepin veya benzodiazepin olmayan hipnotikleri yatarken tek doz tercih ederken, son dönem tedaviyi benimseyenler SO kullanmaktadır.

Farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları

İş ve okul yaşamına programlanmış kısa uykuların sokulması: Okul yönetimi ve işverenle konuşularak öğle tatilinde ve geç öğleden sonra kısa uyku planlanabilir. AASM 2007 tedavi kılavuzunda da primer tedavinin yerini tutmasa da programlanmış kısa uykuların (2 kere öğlen ve geç öğleden sonra 15 dakikalık uyku) stimülanlara rağmen aşırı uykuluğu olan kişilerde yararlı olduğu belirtilmiştir. Uyuma eğilimini azaltırlar, reaksiyon süresini kısaltırlar.

Narkolepside iyi uyku hijyeni (kısa gündüz uykularına izin verilerek) mutlaka sağlanmalıdır. Erken yaşlarda başladığından ve ömür boyu sürdüğünden hastalara iş seçiminde yardımcı olunmalıdır. İleri düzeyde uzun süreli uyanıklık, dikkat, konsantrasyon gerektiren işler bu hastalar için uygun olmayabilir. Narkoleptikler için vardiyalı işler veya çağrılı işler de problem yaratacaktır. Araba kullanmalarında bazı kısıntılar yapılmalıdır. İlaçları kesince rebound katapleksi olduğundan araba kazalarını önlemek açısından ilaç uyumu sağlanmalı, bu açıdan hastalar mutlaka uyarılmalıdır. Araba sürerken uyanıklığı arttırıcı önlemler alınmalı, uykulu iken araba kullanmaması hususunda sürekli uyarılmalıdır.

Tanı konulunca hastalara hastalıkları, kullanılan ilaçlar, bunların olası yan etkileri anlatılmalı, bu zor hastalıkla başa çıkmalarına yardımcı olunmalıdır.

Hastalar tanı almadan önce arkadaşları ve ailesi tarafından duygusal açıdan tutarsız, tembel, sorumsuz olarak tanımlandıklarından şüpheli ve sinirli olurlar. Hasta yakınlarına bu tür suçlamalardan kaçınılması gerektiği anlatılmalıdır.

Stimülan ilaçlarla stabilize olmuş kişiler en az yılda 1, tercihen 6 ayda 1 kere ilaç yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve tedaviye bağlı kalmalarını sağlamak açısından kontrole edilmelidir.

Narkolepsiye eşlik eden diğer uyku hastalıkları [Huzursuz bacak sendromu, tıkayıcı uyku apne sendromu (TUAS), REM uykusu davranış bozukluğu ve nokturnal yeme bozukluğu] araştırılmalı ve bunlar uygun şekilde tedavi edilmelidir. Kullanılan tedavi de TUAS'ı etkileyebilir. SO'nun TUAS üzerine negatif bir etkisi olmamakla birlikte yani bazal AHI ve SaO₂'de değişiklik yapmamasına rağmen bazı hastalarda santral apneleri arttırabilir ve dikkatle kullanılmalıdır. TUAS'ı olan CPAP kullanan narkoleptik hastalara kesinlikle CPAP kullanmayı bırakmamaları ve periodik olarak oksimetrik testten geçmeleri öğütlenmelidir.

Hamilelere yetersiz klinik çalışmalar nedeniyle stimülanlar ve anti-kataplektik ilaçlar önerilmemekte, ilaçların 3-4 günde bir azaltılarak çok yavaş kesilmesi önerilmektedir. Modafinil dahil narkolepside kullanılan çoğu ilacın gebelik ilaç kategorisi C iken SO'nun B'dir. Status kataplektikus gelişmemesi için normal doğum değil C/S uygulanmalıdır.

İDİYOPATİK HİPERSOMNİ^b

İdiyopatik hipersomni, esas olarak gündüz aşırı uykululukla (GAU) karakterize; gün içinde ve gece, uzun uyku periyoduna rağmen, sonrasında uyku ihtiyacının devam ettiği, sabah uykululuğun belirgin olduğu bir uyku bozukluğudur. Bu hastalarda, GAU'ya neden olan diğer primer ve sekonder nedenler dışlandıktan sonra idiyopatik hipersomni tanısı doğrulanabilmektedir.

İdiyopatik hipersomnin, altta yatan patofizyolojisi bilinmediği için tedavisi de ancak semptomatik olarak planlanabilmektedir. Davranışsal tedavinin yanısıra ilaç tedavisi de önerilir.

Davranışsal yaklaşımlar; genel olarak uyku hijyeni kurallarına uymayı içermektedir. Narkolepside olduğu gibi uygun ortamda gündüz uykularını (şekerlemeleri) planlama önerilebilir. Ancak gündüz şekerlemeleri, narkolepsideki gibi tazelenme hissi yaratmadığından etkili olmayabilir. Aynı şekilde yatakta kalınan süreyi uzatma da bu hastalarda etkili sonuçlar oluşturmamaktadır.

Gündüz aşırı uykululuğa yönelik farmakolojik tedavi narkolepsidekine benzerdir. Stimülanlar ve uyanıklığı sağlayıcı ajanlar (Metilfenidat, Amfetamin, Modafinil) önerilmektedir (Malhotra & Kushida 2013-Tablo 1). Ancak bu bilgiler narkolepside olduğu gibi, geniş hasta popülasyonunun bulunduğu vaka-kontrol çalışmaları ile desteklenememiştir.

İdiyopatik hipersomnili hastaların iyi tanımlanabildiği fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Açıkkuçlu 18 idiyopatik hipersomnili ve 24 narkolepsili hastada yapılan çalışmada, ikiye bölünmüş 200-500mg/gün dozundaki modafinille, idiyopatik hipersomnili hastalarda GAU'das ubjektif bir düzelme olduğu ve gün içindeki uyku ataklarının sayısında azalma olduğu bildirilmiştir (Bastuli et al. 1988). Bir başka çalışmada da idiyopatik hipersomnili 3 çocukla, narkolepsili 13 çocuğun modafinile cevabı değerlendirilmiştir. Ancak az sayıda idiyopatik hipersomnili çocuğun bulunduğu bu çalışma, modafinilin etkinliği hakkında yetersiz bilgi vermektedir.

Daha çok hastanın yer aldığı son dönemlerde yayınlanan bir çalışmada da modafinilin, narkolepside (126 hasta) etkili olduğu kadar idiyopatik hipersomnide (104 hasta) de etkili olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu çalışmada özellikle idiyopatik hipersomnili hastalarda sinirlilik, çarpıntı ve başağrısı gibi yan etkilerin dozdan bağımsız olarak, daha sık ortaya çıktığı not edilmiştir.

Bu klinik çalışmaların yanısıra, anektodal olarak bildirilen klinik deneyimlere göre de geleneksel stimülan ajanların farklı etkinlikler gösterdiği, sıklıkla uykululukta orta derecede düzelme sağladığı savunulmaktadır.

Bunlardan farklı olarak, antidepresanların, klonidinin, levodopanın, bromokriptinin, selejilinin ve amantadinin içinde yer aldığı pek çok ilaç idiyopatik hipersomnide kullanılmaktadır. Ancak bunlarda da anlamlı cevap kaydedilmemiştir. Ek olarak, melatonin ve levotiroksinin de kısmen etkili olduğunu bildirilen yayınlar bulunmaktadır ancak modafinil kadar kullanım sıklıkları artmamıştır.

TEKRARLAYAN (REKÜRREN) HİPERSOMNİLERDE TEDAVİ PRENSİPLERİ KLEİN LEVİN SENDROMU (KLS) VE MENSTRUASYONLA İLİŞKİLİ HİPERSOMNİ^b

Klein Levin Sendromu; hipersomni, hiperfaji, iritabilite, agresyon, anormal davranışlar, kognitif değişiklikler ve hiperseksüalite ile karakterize ataklarla ortaya çıkan bir tablodur. Genellikle adölesan erkeklerde sıklıkla görülür. Hipersomni atakları birkaç günden birkaç haftaya kadar uzayabilir. Yılda en az bir kez ataklar tekrar eder.

Menstruasyonla ilişkili hipersomni ise menarj sonrası ilk aylarda ortaya çıkan, periyodun son haftasında gelişen hipersomni ile karakterizedir.

Tekrarlayan hipersomnilerin tedavisi ile ilişkin kontrollü çalışma bulunmamaktadır (Wise et al.2007). Az sayıda olan çalışmaların sonucunu da dikkatle değerlendirmek gerekmektedir. Çünkü kendi kendini sınırlayan ataklar, yanlışlıkla tedavinin etkisi olarak yorumlanabilir.

KLS ile ilişkili az sayıdavadakadan oluşan serilerinden elde edilen bilgilere göre, lityum karbonat ile atak tekrarının engellenememesine rağmen, sürelerinde belirgin kısalma olduğu, atakların şiddetinde azaldığı bildirilmiştir. Atak sıklığını ve şiddetini azaltmaya yönelik valproik asit, amantadin, karbamazepin veya lamotrijinin etkinliği, kısıtlı sayıda hastada araştırılmıştır. Çeşitli düzeylerde iyileşme bildiren raporlar olsa da hiç etkinliğinin olmadığını bildiren yazılar dabalunmaktadır. Atakları önlemeye yönelik tedavi,1-3 ayda bir en az 1 hafta süreli atağı olanlarda, lityum ve valproik asitin etkin dozda tutulması ile önerilmektedir.

Ataklar arasında uyku hijyenine dikkat edilmesi, alkol ve enfeksiyondan uzak durulması da bazı merkezlerce önerilmektedir. Buna ek olarak atak başlangıcında amantadin ve atak süresince anksiyeteye yönelik risperidon gibi nöroleptikler reçete edilmektedir. Bunun yanısıra, atak sırasında, amfetamin gibi stimülanların kullanılması ile 75 hastada %40 oranında uykululuğun azaldığı rapor edilmiştir. Ancak diğer stimülan ve uyanıklığı artırıcı ajanlarında kullanılabileceği önerilmektedir.

Menstruasyonla ilişkili hipersomnide bazı vaka raporlarında oral kontraseptiflerin etkili olduğu bildirilmektedir. Bunlarda hipersomninin progesteron nedeni ile geliştiği, anovulatuvar siklusların progesteron inhibisyonu ile artırılarak, hipersomninin engellenebileceği savunulmaktadır. Ancak bu hipotetik yaklaşım yeterli kanıt içermemektedir. GAU'a yönelik ihtiyaca göre belirlenen doz ve sürede narkolepside kullanılan ilaçlar (Tablo 1) tercih edilebilmektedir.

Tablo 1: Gündüz aşırı uykululuğa yönelik tedavi önerileri

İLAC	DOZ	YAN ETKİ
Stimülanlar		
a. d-Amfetamin	5-10mg/gün (1-2X, sabah-öğlen) Maksimum: 60mg/gün	Çarpıntı, kan basıncında artış, anoreksi, kilo kaybı, insomnia, psikoz, suistimal riski
b. Metamfetamin	5-10mg/gün (1-2X, sabah-öğlen) Maksimum: 60mg/gün	Çarpıntı, kan basıncında artış, anoreksi (daha belirgin), kilo kaybı, insomnia, psikoz, yüksek suistimal riski
c. Metilfenidat	10-20mg/gün (1-2X, sabah-öğlen) Maksimum: 60mg/gün	Çarpıntı, kan basıncında artış, anoreksi, kilo kaybı, insomnia, psikoz, suistimal riski
Uyanıklığı Artırıcı İlaçlar		
a. Modafinil	100-200mg/gün (1-2X, sabah-öğlen) Maksimum: 400-600mg/gün	Baş ağrısı, bulantı, kusma
b. Armodafinil	150-250 mg/gün	Baş ağrısı, bulantı, kusma
Diğer		
Sodyumoksibat	Uyku başlangıcında 1.5gr, 2-4 saat sonar tekrar aynı doz. (4,5-6 gr/gece dozu) Maksimum: 9 g/gün	Baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi, enürezis, uykudaki solunum bozukluğunda kötüleşme

NOT:

a,

bc:

yazarlar

ve

konuları

SİRKADYEN RİTİM UYKU UYANIKLIK BOZUKLUKLARI

O. Oğuz Erdiñç^a, Deniz Tuncel^b, Kezban Aslan^c, Caner Feyzi Demir^d

GEÇİKMİŞ UYKU FAZI BOZUKLUĞU^c

Gecikmiş uyku fazı bozukluğu, intrensek SRUB içerisinde en sık gözlenen tipidir. Kişiler uyku saatlerini devamlı erteleterek uyurlar ve sosyal yaşam standartlarının dışında, geç kalkarlar. Bu olguların büyük bir çoğunluğunun (~% 90) semptomları ergenliğe geçiş ya da ergenlik döneminde başlar. Hastalar sabaha karşı uyuma eğilimindedirler. Sabah geç saatlerde ya da öğleden sonra uyanırlar. Uyku süreleri ve kaliteleri normal sınırlardadır. Ancak kişilerin iş ve okul hayatlarına göre uykularını düzenlemeye çalıştıklarında gece uyuyama ve gün içinde de özellikle sabah saatlerinde uykululuk tarzında yakınmaları olur.

Tanı yöntemleri: 1) Uyku günlüğü: Jet –Lag dışında bütün SRUB tanısından önerilen yöntemdir. 2) Aktigraf: Aktigraf ile ilgili pratik parametreler yayınından sonra SRUB tanısı konusunda öneriler içerisinde bulunmaktadır. 3) Subjektif testler: SRUB tanısı için “morningless-eveningless questionnaire (MEQ)” kullanılmış ancak tanı için spesifik bulunmamıştır. 4) Sirkadiyen faz belirteçleri: Plazma ve tükürük salgısında melatonin miktarının zamansal dağılımının ölçülmesi önerilmiştir. Ancak tanı açısından spesifiye edilmemiştir. 5) Polisomnografi: SRUB’na neden olabilecek diğer uyku bozukluklarının dışlanması için yapılması önerilen bir incelemedir.

Gecikmiş Uyku Fazı Bozukluğu Tedavisi:

1. Sabah ışık terapisi:

Sabah saatlerinde (saat sabah 6-9 arasında) ışık terapisi, sirkadiyen ritmi erken saate çekme kaydı ile patolojik faz gecikmesini düzeltir. İki önemli çalışmada, sabah saatlerinde düzenli zamanlanmış ışık tedavisinin uyku başlangıcını ve sirkadiyen ritmi düzelttiği belirlenmiştir. Ayrıca gündüz uyanıklığını objektif olarak arttırmaktadır. Parlak ışık kor vücut ısı ritminin düzelmesini sağlamaktadır. İki -3 saat süre ile 2500 lux ışık tedavisin etkin olduğu gösterilmiştir.

2. Kronoterapi:

Kronoterapi, hastanın mevcut ritminin, normal sirkadiyen ritme göre düzenlemesi için yapılan programlamadır. Bu hastaların uyku saatlerini daha erken saate çekmeleri oldukça güç olduğu için bu tedavi tarzında uyku saati her seferinde biraz daha ileri saate alınarak normale getirilmeye çalışılır. Bu yöntemle göre aslında sirkadiyen ritmi asıl belirleyen şeyin gün ışığından çok uyku saati olduğu iddia edilmektedir. Bu şekli ile uyku saati bir kez düzenlenirse, sirkadiyen ritimde normal şekline gelmektedir.

Olgu sunumları düzeyinde yapılan bildirimlerde kronoterapinin etkili olduğu vurgulanmıştır. Ancak kontrollü çalışmalar olmadığı için bu yöntemin etkinliği ve güvenilirliği hakkında kesin bilgi bulunmamaktadır.

3. Melatonin:

Öğleden sonra saatlerinde ya da akşamın erken saatlerinde melatonin verilmesi ile ritmin daha erken saate kayması planlanır (10). Açık uçlu bir çalışmada, 5 mg melatonin 6 hafta süre ile verildi. Altmış bir hastanın katıldığı bu çalışmada, hastalar ilaç kullandıkları sürece yakınmalarının kontrol altına alındığı, ancak ilaç kestikten sonra tekrarladığı belirlenmiştir. Geijlswijk ve ark. yaptığı çalışmada eksojen melatonin uyku latansını 23.27 dk kısalttığını belirlenmişlerdir.

4. Hipnotik sedatifler:

Gecikmiş uyku fazı sendromunda hipnotik sedatiflerin kullanıldığı sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle bu grupta etkinlik konusunda bilgi yetersizdir (9).

5. B12 vitamini:

Bir dönem kullanılmış, ancak etkili olmadığı belirlenmiştir.

6. Stimülan ilaçlar:

Gecikmiş uyku fazı olan hastaların gün içinde yaşadıkları uykululuk için stimülanların kullanılması tartışılmış ancak yeterli bilgi sağlanmamıştır.

7. Diğer yöntemler:

Uyku bozukluğu olan hastaların yaşam şekillerinde dikkat edilmesi gereken bazı hususlar burada da geçerlidir. Uyanıklığı sağlayan mavi ışığın yayılmasına neden olan teknolojik aletlerin kullanılması akşam saatlerinde önerilmemektedir. Yine hastaların akşam uyku saatlerine yakın dönemde, televizyon izlememeleri, mesajlaşma için bilgisayar ve tablet tarzında kompüterize sistemlerinin kullanılmaları önerilir.

Hafta sonları geç saatte kalkmaması önemlidir. Gençler hafta içi okul ve benzeri sosyal yaşam gerekliliği nedeni ile erken uyandırılırken, hafta sonları geç kalkmaya eğilim göstermektedirler. Ailelerin, Cumartesi en geç sabah saat 9, Pazar günü ise çocuklarını saat 8'de uyandırmaları istenir.

Yine bu olguların akşam saatlerinde kafein ve enerji içerikli içecekleri almamaları uygun olacaktır. Normalde ekzersiz hemostatik süreci tetikleyerek uykuyu güdüler. Ancak hastalar ve özellikle ergenler, ekzersizi uyku saatine yakın dönemde yaparlarsa vücut ısıları arttığı için uyanıklık süreleri artmakta ve uykuya dalmaları gecikmektedir. Bu nedenle uyku saatine yakın saatler ekzersiz yapmamaları önerilir.

Bununla birlikte bu hastaların psikiyatrik açıdan değerlendirilerek altta yatan depresyon ve anksiyetelerinin tedavi edilmesi önerilir.

ERKEN UYKU UYANIKLIK FAZI BOZUKLUĞU^a

Erken uyku fazı bozukluğu (Advanced Sleep Wake Phase Disorder: ASWPD) alışılmış normal kabul edilen süreçten önce uyanan uyku süreciyle karakterizedir. Sıklığı Gecikmiş Uyku Fazı Bozukluğundan daha seyrekdir.

Tanıda depresyon ve insomni dışlanmalıdır.

Sabah erken uyanma, (sabahçılık) yaş ile birlikte artar. Uykunun son 2 saatinde uyanma, toplam uyku süresinde ve uyku kalitesinde azalmaya neden olur.

Faz Bozukluğu Belirteçleri:

Faz kaymalarının klinik veta tedavilerinin izlenmesinde bazı belirteçler göz önüne alınır.

Karanlıkta Melatonin salgılanma başlangıcı (Dim Light Melatonin Onset: **DLMO**): Tükrük veya plasmada ölçülebilir. ASPD'de salgılama daha erken başlar.

İdrarda 6-sulfateoksimelatonin (**aMT6**) akrofazı: ASWPD'de daha erkene kayar. aMT, melatoninin yıkım ürünüdür.

Minimum vücut çekirdek ısısı (minimum Core Body Temperature: **minCBT**) ASWPD'denormale göre daha erken oluşur.

Faz Yanıt Eğrisi (Phase Response Curve-**PRC**): Sirkadiyan ritm çalışmalarında tedavinin uygulama zamanı ve tedavinin sirkadiyan ritme etkisini gösteren eğridir. Tedavi, kişinin uyku/uyanıklık ritmini ileri veya geri almak için uygulanır. PRC grafiğinde x ekseninde kişinin endojen gününü, Y eksenine ise faz kayma miktarını saat cinsinden gösterir. Eğrinin her 24 saat için bir pik bir de alt noktası vardır. Sirkadiyan zaman faz kaymasına göreceli olarak çizilir.

ERKEN UYKU UYANIKLIK FAZ BOZUKLUĞU TEDAVİSİ

1. Uyku ve Uyanıklığı düzenleme: Kronoterapi

Kronoterapi; erken uyku fazı için uygun saatlerde yatıp uygun saatlerde uyanmayla sonuçlanabilen ve her gün birkaç saatlik ileri almalarla ayarlama yapma tedavisidir. Daha sonra hastanın özenle bu şemaya uyması beklenir. Gerektiğinde ayarlama yeniden yapılabilir.

Literatürde ASWPD olduğu düşünölmüş bir hastaya 2 hafta süreyle ve her 2 günde bir 3'er saatlik faz geciktirmeleriyle istenilen fazda 5 aylık sürede başarı sağlanmıştır. ¹Yine de ASWPD'li hastaların kronotedavisinin etkinliği ve pratikliği konusunda daha fazla araştırma yapılmalıdır.

2. Zaman ayarlı aydınlatma: Fototerapi

Akşam saatlerinde uygulanan ve insan PRC'sine göre ayarlanmış fototerapinin çeşitli uygulamaları yapılmıştır.

Bugüne kadar yapılan en geniş çalışmada ASWPD tanılı 47 yaşlı hastaya (bu belirlemeyi yapmak için kullanılan özel ölçütler net olmasa da), evlerinde ışık terapisi (ortalama 265 lüks) 4 hafta süreyle uygulanmış fakat plaseboya göre aktigrafi ile gösterildiği kadar daha etkili bulunmamıştır. Bu

çalışmada uygulanan 265 lüks ışık tedavisi, pek çok çalışmada uygulanan dozdan (2000-10.000 lüks) daha düşüktür ve fototerapinin zamanlaması genel olarak kullanılandan 2-3 saat (15:00-17:00 arası) daha erkendir.

Bir başka çalışmada hiçbir fizyolojik faz belirteçi kullanılmamasına rağmen sabah erken uyanma şikayeti olan hastalar akşam saatlerinde parlak ışığa maruz bırakılmış ve anlamlı olmayan sonuçlar ortaya konmuştur. Parlak ışık 3 hafta boyunca kişilerin alıştığı yatak vaktinden yaklaşık 1 saat önce 30 dakika süreyle uygulanmıştır.³Plasebo ile karşılaştırıldığında, tedavi edilen hastalar sabah erken uyanıklarında yatakta bir önceki sabaha göre 20 dk kadar az süre geçirmişti. İlave sübjektif ve/veya aktigrafik değişkenlerden herhangi birine göre farklılık tespit edilmemişti.

ICSD-1-tanımlı ASWPD hastalarının dahil edildiği bir çalışmada⁴akşamlarıarka arkaya 12 gün ışık tedavisi (saat 20:00 ila 23:00 arası 2 saatlik süreyle4000 lüksparlaklığında) uygulandı ve aktif tedavi grubunda 3 saatlik faz gecikmesi ve yatma zamanında 30 dk gecikmeler elde edildi. minCBT'de 2 saatin üzerinde gecikme, uyku veriminde yaklaşık% 13 artış ve uykunun başlaması sonrası oluşan uyanıklık (WASO) değerinde göreceli azalma saptandı. Kontrol grubunda anlamlı sonuçlar elde edilememişti. Tedavi sonrasında REM latansında gecikme, N1 uykusu oranında azalma, N2 uyku oranında artma gibi uyku mimarisinde değişiklikler oluştu. Kontrol grubunun uyku veya sirkadiyen parametrelerinde anlamlı değişiklik gözlenmemişti.

Ancak aynı grubun daha sonraki çalışmasında araştırmacılar aynı protokolleri kullandıkları halde önceki değerlerin çoğunu elde edemedi. Tedavi sonrası her iki grupta uyku başlangıcı ve minCBT değerlerinde anlamlı gecikmelerin, minCBT faz açısında belirli ve uyku orta noktası değerinde 1 saatin üzerinde anlamlı artışların bulunmasına rağmen PSG'ye ilişkin uyku parametrelerinde anlamlı düzelmeler yoktu. Hastalar sırayla 3 aylık süreçte (idame tedavi fazı) haftada iki kez ışık tedavisi aldı ve daha sonra tedavi öncesi minCBT değerine doğru geri dönüşüm eğilimi ve kontroller ile karşılaştırıldığında değerlendirilen herhangi bir parametre arasında anlamlı bir farkın olmadığı gözlemlendi. İdame tedavisi sırasında aktif grubun sübjektif uyku kalitesinde düzelmeye gözlenirken kontrol grubunda bir değişiklik olmamıştı. Yazarlar ikinci çalışmanın sonuçlarındaki tutarsızlığı (ilk çalışmada olduğu gibi ASWPD teşhisi gerekli değildi) yer alan hastaların heterojenitesine ve / veya tedaviye uyumun izlenmemesine bağladı.

Son olarak bir başka grup izole erken uyanmaları bulunan kişilerden oluşan bir çalışma düzenledi. Arka arkaya uygulanan 2 gece ışık terapisinin (saat 20:00'den 01:00'e kadar 4 saat süreyle2500 luks) etkilerini değerlendirdi.⁶Hem aktif hem de plasebo tedavi gruplarında bazal minimum vücut çekirdek ısı değeri, fizyolojik belirteçlerin mevcut olduğu diğer çalışmalardan daha erkendi. Çalışmada idrarda 6-sulfateoksimelatonin (aMT6) düzeyi ile değerlendirilen "Loş ışıkta Bazal Melatonin Salınım Başlangıcı" (Dim Light Melatonin Onset: DLMO) değeri sadece bir şekilde (ham veri değerleri olmaksızın) refere edilirken aktif grupta tedavi sonrası ortalama yaklaşık 2 saatlik

gecikmegöstermişti. Aktif tedavi grubunun 1 ve 4. haftalık izlemlerinde aktigrafi ve uyku günlükleri ile değerlendirilen uyku parametrelerinde “aktigrafi ile ilişkiliWASO” değerinde anlamlı azalma saptandı. Ayrıca 4 haftanın sonunda total uyku süresinde objektif düzelme (90 dk ile bazal düzeyler ve 45 dk ile kontrol değerleri arasında) gözlemlendi.

Uyku sırasında kapalı gözlere uyarı veren “parlak ışıklı maske” kullanımı bir çalışmada Gecikmiş Uyku Fazı Sendromu hastalarında tolere edilebilir bulunmuştu.⁷Bu aparatın kullanımı piyasada henüz hazır değildir.

Sonuç olarak ASWPD (ve fototerapi tedavisi uygulanan insomni) hakkında mevcut veriler sadece akşam saatlerinde uygulanan ışık tedavisiyle sınırlıdır. Objektif sonuçlar genel olarak çelişkili olsa da sürekli olarak subjektif gelişmelerin de olduğu gösterilmektedir.

Tedavi etkilerinin karşılaştırılması hasta popülasyonunun heterojen doğası nedeniyle sağlıklı olmayabilir.

Mavi ışığın kullanımı da tedavi faktörlerini etkileyebilmektedir. Kolay bulunabilir mavi ışık kaynakları tedavi faktörlerini etkileyebilir. Bu cihazlar parlak ışıkların kullanıldığı aletler kadar yararlı ve yan etkilerinin daha az olduğu şekilde sonuçlar vermiştir. Bu gibi cihazlar önerilirken hastaların fotosensitivite yaratan ilaçları kullanmadıklarından ve oküler veya retinal patolojilerinin bulunmadığından emin olunmalıdır.

3. Işık ve karanlığa maruz bırakma:

Karanlık (loş ışık) PRC'sine göre saat 19:00-01:00 arasında uyku veya uyanıklıkta karanlık kullanımının erken faza neden olduğu bulundu. Daha doğal bir başka çalışmada akşamüzeri şekerleme yapan yaşlıların telafi uykularının ve melatonin ritmi akrofazının şekerleme yapmayan gruptan daha erkene kaydığı görüldü. Erken fazda akşamüzeri şekerlemeler ve erken uyanmalar birer sonuçtur. Bunların önlenmesiyle erken uyku fazının önüne geçilebilir. Gün ışığının % 15 ve mavi ışığın < %3'ünü geçiren koruyucu gözlükler simülasyonlu vardiyalı çalışanlarda etkili bulunmuştu. Ancak erken uyku fazı hastalarında bu yöntem henüz denenmemiştir.

4. Belirlenmiş Zamanlarda Oral Melatonin Uygulaması

ASWPD hastalarında oral Melatonin uygulanmasının gösterildiği sistemlibir çalışma yoktur. Ancak melatonin PRC'si ışık PRC'sinin neredeyse tamamen ayna görüntüsü şeklinde olması nedeniyle sabah erken veya sabah son uyanmalarda düşük dozda oral Melatonin kullanımihaklı gösterilebilir. Ancak bu tedavinin sabah uykuyu tetiklediği unutulmamalı ve uygulanacaksa gerekli önlemler alınmalıdır.

Melatonin bir ilaç olarak reçete edilememekte, marketlerde vitamin, mineral preparatları yanında bulunabilmektedir. Melatonin, günlük 10 mg veya daha az dozlarda erişkin için uygun olabilir. Ancak çocuklarda ve doğurganlık çağında kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır. Düşük dozlarda bile santral sinir sistemi, kardiyovasküler, gastrointestinal veya dermatolojik yan etkiler

oluşabilmektedir. Verilere göre sirkadian ritm ile ilişkili bozukluklarda fizyolojik dozlarda (0.5 mg veya daha az) kullanımı uygun olabilir.

Yine de ASWPD'da melatonin tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için yeterli veri bulunmamaktadır.

5. Hipnotikler:

Geceleri uzun etkili ajanların (eszopiclone gibi) veya kısa etkili ajanların(zaleplon) belirli aralıklarla verilmesi ASWPD hastaları için mantıklı görünmektedir.

6. Stimülanlar:

Akşam saatlerinde uyanıklığı sağlamak amacıyla aralıklı dozlar halinde stimulanların verilmesi de akla yatmakla birlikte bu konuda bir veri yoktur.

7. Davranışsal yaklaşım:

Akşam şekerlemelerinin önüne geçilmelidir. Olgular insomni olgularından ayırt edilmelidir.

8. Uzun süreçteizlem:

Hangi yöntem uygulandıysa hasta 2 ay sonra mutlaka kontrol edilmeli, uyku günlükleri, aktigrafi ile izlenmeleri gerekmektedir. İstenen uyku uyanıklık programına ulaşıldıktan sonra belirli aralıklarla ve uyku belirteçleriyle birlikte gözlenmeleri uygundur.

DÜZENSİZ UYKU UYANIKLIK RİTMİ BOZUKLUĞU^c

Hasta ya da bakım verenin; gece uyku döneminde insomni, gündüz ise artmış uykululuk ya da ikisinin de birlikte olduğu semptomlarla karakterize, 24 saatlik dönem boyunca kronik ya da tekrarlayan uyku-uyanıklık epizodları bildirdiği, sirkadyen ritim bozukluğudur. Semptomlar en az üç aydır vardır. En az yedi gün, tercihen 14 günlük uyku günlüğü, eğer mümkünse aktigrafiyle, 24 saatlik dönemde, başlıca bir uyku periyodunun olmadığı en az üç tane uyku dönemi olduğu gösterilerek tanı konulur. Düzensiz uyku uyanıklık ritmi bozukluğunun tedavisi oldukça güçtür. Tedavi bireysel olmalıdır. Gündüz uyanıklığı, gece ise uykuyu güçlendirmeye odaklanılır.

American Academy Sleep Medicine (AASM) uygulama parametreleri çevresel ve davranışsal değişimlerin ve süreli parlak ışık tedavisi kombinasyonunu önerir.

1. Davranışsal tedavi:

Uyku kısıtlaması, uyaran kontrolü ve uyku ve uyku hijyeni eğitimini içerir. Bilişsel bozukluğu olmayıp, psikiyatrik eşlik eden hastalığı olanlar, uzun süredir kötü uyku alışkanlıkları olduğu için tedaviye daha dirençlidir. Gün içindeki düzenli uyku-uyanıklık ve yemek yeme zamanlarını korumak, yatakta kalınan zamanın kısıtlanması, yapılandırılmış gündüz sosyal ve fiziksel aktiviteler ile bilişsel zenginleştirilmiş bir ortam sağlamak, şekerlemelerden kaçınma, uyku zamanında yatağa gitme ve yatma zamanında ışık ve gürültüye maruziyeti azaltarak uykuya elverişli ortamın sağlanması temel uygulamalardır. Bilişsel bozukluğu olan hastalarda da; sosyal iletişim, düzenli günlük fiziksel aktivite ve artmış dolaylı ışık maruziyetini içeren zenginleştirilmiş bir çevrenin yaratılması faydalı olabilir.

2. Süreli parlak ışık uygulaması (fototerapi):

Işık en önemli sirkadyen osilatör için zamanlayıcıdır. En sık kullanılan ve etkili tedavilerden biridir. Işık maruziyetinin yoğunluğu ve süresi ile ilgili kılavuzlarda belirlenmiş bir şey yoktur (2000-10000 lux ve 45 dakika ile 3 saat). Güneş ışığı da faydalı olabilir. Işık tedavisinin zamanlaması önemlidir. Işık için insan faz cevap eğrisi (FCE), iç (core) vücut ısısının en düşük olduğu zamandan sonra ışık sinyalinin verilmesi sirkadyen sistemde fazda erkene kaymaya, önce verilmesi ise faz gecikmesine neden olur. İç vücut ısısının en düşük noktasını belirlemek kolay değildir. Tahminen alışılmış uyku süresinin ortasından sonraki 1-2 saattir.

Parlak ışık tedavisi uyku uyanıklık döngüsünün yoğunlaşmasına yardımcı olabilir ve demanslı hastalarda davranışsal bozuklukları (çoğunlukla günbatımı "sundowning") düzeltebilir. Düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu tedavisinde, süreli parlak ışık maruziyetinin, yoğunluğu, sıklığı, süresi ve zamanı konusunda bir görüş birliği yoktur. Günlük hem sabah hem akşam parlak ışık maruziyeti etkili olduğu bildirilmiştir. Işık tedavisinin faydalı etkilerini bu hasta grubunda, düzensiz istirahat ve aktivite durumundan belirlemek zordur. Uykunun sadece sirkadyen değil homeostatik yönü de nörodejeneratif hastalıklarda bozulabileceğinden dolayı, ışık tedavisinin bu hastalarda bozulmuş uykunun tüm yönlerinde iyileştirmesi beklenmemelidir. Orta yoğunlukta ışığın uzun süre verilmesi,

yüksek yoğunlukta ışığın daha kısa süreli verilmesinden daha etkili olabilir. 3000 ile 5000 lux parlak ışık her sabah 2 saat 4 hafta verilmesi gündüz uyanıklığı arttırdığı, şekerlemeleri azalttığı, gece uykusunu güçlendirdiğini ve noktürnal ajitasyonu azalttığı gösterilmiştir.

3. Melatonin takviyesi ve sentetik melatonin agonistleri:

Melatonin hormonu gece pineal bez tarafından üretilir ve sekresyonu sirkadyen zamanlama sistemi tarafından yakından düzenlenir. Melatoninin FCE'ne etkisi ışığın tam tersidir. Melatonin dozu, süresi ve zamanı konusunda tam bir görüş birliği yoktur. 0,3 ya da 3mg verilebilir. FDA onayı yoktur. Olası yan etkileri; kan basıncında yükselme, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı ve uykulu olma halidir. Uzun süre kullanımdan sonra kesilince tekrarlama sıklığı. Üreme ve endokrin sisteme etkisi bilinmemektedir.

Ekzojen melatonin fizyolojik bir dozunun (1 mg'dan az) sirkadyen fazı değiştirdiği bulunmuştur (6). Teorik zeminde, Melatonin bilişsel bozukluğu olmayan ve olanlarda çeşitli yaş gruplarında düzensiz uyku uyanıklık düzeltebileceği umut vericidir, ancak plasebo kontrollü çalışmalarda, yetişkinler ve çocuklardaki veriler çelişkilidir. Yetişkinlerde başarısız olmasının nedeni, melatonin reseptör sunumunun kaybından dolayı, ekzojen melatonine suprakiazmatik nükleusun cevabın azalmasıdır. Nörodejeneratif hastalığın erken döneminde daha etkili olabilir, örneğin ileri Alzheimer hastalığından ziyade, hafif bilişsel bozuklukta daha etkili olabilir. AASM uygulama parametreleri, yetişkinde değil ancak çocuklarda kullanılmasını önerir. Reçetesiz melatonin takviyesinin standardizasyonu ve saflığı bilinmemektedir ve Amerika'da onaylanmış değildir.

Melatonin reseptör agonistlerinden ramelteon, insomni tedavisinde, Amerika'da FDA onayı almıştır. Yüksek derecede selektif melatonin agonistidir, melatonin MT1 ve MT2 reseptörlerine yüksek afinitesi vardır. Diğer melatonin agonisti, tasimelteon, sirkadyen fazın kaymasında ve jet lag benzeri durumda uykunun iyileşmesinde etkili bulunmuştur. Ancak, düzensiz uyku uyanıklık ritim bozukluğunda faydalı olduğuna dair çalışmalar yoktur. Türkiye'de yoktur.

Melatonin yalnız başına yaşlı yetişkinlerde ve Alzheimer hastalığında bu hastalığın tedavisinde sürekli etkin olduğu gösterilememiştir. Ancak, gündüz ışık tedavisi ile birlikte yatma zamanı melatonin verilmesi etkili olabilir. Küçük açık uçlu çalışmalarda 2mg ile 20 mg melatonin dozu kullanımının gelişimsel bozukluğu olan çocuklarda faydalı olduğu gösterilmiştir. Kontrollü salınımlı formu bazı alt gruplarda hızlı salınımlı olanlardan daha etkili olduğu gösterilmiştir.

4. Kronoterapi:

Arzu edilen yatma zamanı başarılan kadar kademeli olarak yatma zamanı ileri alındığı davranışsal bir yaklaşımdır. Sirkadyen saat ilerleyici olarak yaklaşık iki günde bir 3 sa. uyku ve uyanıklık zamanı geciktirilir ve arzu edilen zamana kadar bu sürdürülür. Sonrasında, uyku hijyenin ve uyku-uyanıklık programına bağlı kalınmalıdır. Uygulanabilirliği sınırlıdır ve uzun süreç alır (aylar). Tekrarlama sıklığı ve düzensiz uyku uyanıklık tipte başarısı ile az sayıda bildiri vardır.

5. Hipnotikler:

Gece uykuyu sağlamak için kullanılacak hipnotikler; artmış konfüzyon, paradoksal ajitasyon ve ataksiye neden olabilir. Farmakolojik tedavi kullanılacaksa mümkün olan en düşük dozda kullanılmalıdır. Bilişsel ve hareket etmesiyle ilgili en az yan etkilere sahip olmalıdır. Bu hasta grubunda tercih edilmez.

24 SAAT OLMAYAN UYKU UYANIKLIK RİTMİ BOZUKLUĞU^c

24 saatlik aydınlık-karanlık döngüsü ile uyku uyanıklık eğiliminin sürüklenme olmayan endojen sirkadyen ritmi arasındaki yanlış ayarlanma nedeniyle; insomni, artmış gündüz uykululuk ya da her ikisinin varlığının, değişimli asemptomatik epizodlarının olduğu sirkadyen ritim bozukluğudur. Semptomlar en az üç aydır vardır. En azından 14 günlük uyku günlüğü ve aktigrafiyle, kör kişilerde tercihen daha uzun, uyku-uyanıklık zamanının, her gün, genellikle 24 saatten daha uzun geciktiği gösterilerek tanı konulur. Tedavide, zamanlı melatonin dozu (0,5-5mg gece 21:00 alınması), ışık maruziyeti ve düzenli uyku uyanıklık programlanmasının birlikte uygulanması önerilir.

1. Davranışsal tedavi:

Uyku hijyenini düzenlemek ve yapılandırılmış sosyal ve fiziksel aktivite sağlamak önemlidir. Egzersiz, gevşeme teknikleri ve geç vakitte kafeinden kaçınma, uykunun yoğunlaşmasına faydalı olabilecektir.

2. Süreli parlak ışık uygulaması (fototerapi):

Işık, sirkadyen osilatör için en önemli zamanlayıcıdır..Işık tedavisinin, gören az sayıda hastada, sporadik olarak etkili olduğu bildirilmiştir. Işık tedavisi kör hastalarda da denenebilir, çünkü bu kişilerde sirkadyen fotoreseptör sistemi en azın kısmende olsa sağlamdır. Günlük ışığa maruz kalma dönmeleri, faz kaymasını sağlamak için gereklidir. Orta yoğunlukta ışığın uzun süre verilmesi, yüksek yoğunlukta kısa süre verilmesinden daha etkilidir. Genel kabul alışılmış uyanıklık zamanlarında ışığa maruz kalma, fazın erkene kalmasını ve sürüklenmesini teşvik eder. Melatonin ile birlikte kullanılması bu grup hastada faydalıdır. Ancak ideal zamanı ve dozu konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. Melatonin takviyesi ve sentetik melatonin agonistleri:

Ekzojen melatonin fizyolojik dozu (1mg'dan az) sirkadyen fazı kaydırıldığı bulunmuştur. Akşam günlük 0,5mg ile 7,5mg oral melatonin hem kör hem de gören hastalarda oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. AASM uygulama parametrelerinde, son zamanlarda, melatonin, etkisi yalnızca uygulandığı süre boyunca devam etmesine rağmen, hem kör hem gören hastaların tedavisinde endike olduğu bildirilmiştir. Etkinin gelişmesi haftalar alabilir. En uygun zaman ve dozu gibi önemli konular halen tartışmalıdır.

Melatonin reseptör agonisti ramelteonun ve tasimelteon, kör bireylerdeki 24 saat olmayan uyku uyanıklık sirkadyen ritim bozukluğu tedavisinde kullanımını FDA onayı almıştır. Melatonin takviyesi ya

da melatonin agonistleri genel olarak kabul edilen, her gün yatma zamanından 1 saat önce, aynı saatte düşük bir doz verilmesidir. Diğer önerilen kullanım şekli ise, ilk ay için yüksek bir dozda başlamaktır (3mg ile 10 mg). Yatmadan bir saat önce ya da tahmin edilen loş ışık melatonin başlangıcında birkaç saat önce melatonin alınır. Sürüklenme, genellikle 3 ile 9 hafta içinde ortaya çıkar, ancak tekrarı önlemek için düzenli düşük doz melatonin devam edilmelidir (0,5mg). Başlangıç yüksek doz uygulaması başarısız olursa, alternatif metot olarak, birkaç aydan fazla 0,5mg doz kullanmaktır. Sirkadyen zamanı 24 saate yakın çoğu kör hastada, gece çok düşük 20mg ile 300mg vitamin B12 verilmesi sürüklenmeyi devam ettirebilir, ancak bu gören hastalarda başarısızdır.

4. Kronoterapi:

Arzu edilen yatma zamanı başarılanana kadar kademeli olarak yatma zamanı ileri alındığı davranışsal bir yaklaşımdır. Tekrarlama siktir ve 24 saat olmayan uyku uyanıklık tipte başarısı ile az sayıda bildiri vardır.

5. Hipnotikler:

Kullanımı yoktur.

VARDİYALI ÇALIŞMA UYKU BOZUKLUĞU^d

İşte parlak ışık, eve giderken güneş gözlüğü

Çalışmalar gece vardiyasında parlak ışık kullanımının sirkadiyen uyumu hızlandırıldığını göstermişlerdir. Vardiyalarında 6 saat aralıklı parlak ışık kullananların, parlak ışık kullanmayanlara göre daha belirgin faz gecikmeleri yaşadıkları gösterilmiştir. Parlak ışığa maruz kalıp eve gidiş sırasında güneş gözlüğü kullananlarda belirgin olumlu etkiler gösterilmiştir.

Vardiyalı çalışma uyku bozukluğu ilaç tedavisi

Melatonin

İki çalışmada, gündüz uykusundan önce melatonin (5-6 mg) alınması subjektif uyku kalitesi üzerine olumlu etkide bulunduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, başka iki çalışmada 6-10 mg değişen dozlarda böyle bir yararı gösterilememiştir.

İşyerinde uyanıklık üzerine melatoninin etkileri uyanıklık değişkeninin uyumsuz ölçümleri nedeniyle belirsizdir. Bir önemli nokta, simüle vardiyalı çalışma örneğinde eşzamanlı koruyucu gözlük ile ya da sabah olmadan vardiya süresince parlak ışık kullananlarda melatoninin faz kayması avantajı gösterilememiştir.

Hipnotik ilaçlar

Simülasyon çalışmalarında ve saha çalışmalarında, benzodiazepin reseptör agonistleri kullananlar ısrarla daha iyi uyuduklarını söylemişlerdir. Uyku sonrası psikomotor performansı değerlendiren bir çalışmada non-benzodiazepin, uzun etkili hipnotik zopiklonun (7,5 mg) kullanımından sonra hiçbir bozulma olmadığı görülmüştür.

Stimulanlar

Bugüne kadar vardiyalı çalışma uyku bozukluğu ile ilgili yapılmış en büyük çalışmada, modafinil 200 mg (halen vardiyalı çalışma uyku bozukluğu için FDA onaylı tek ilaç) plasebo ile karşılaştırıldığında işyeri uykululuğunun objektif ölçümleri üzerine ve performans testleri ile reaksiyon zamanı üzerine belirgin olumlu etkileri gösterilmiştir.

Kafeinin deneysel olarak uyku yoksunluğunu indüklemeye etkisi iyi bilinmektedir. Çok az sayıda çalışmada vardiyalı çalışma uyku bozukluğunu şiddetlendirdiği gösterilmiştir. Bir çalışmada, gece vardiyaya başlamadan 30 dakika önce 4 mg/kg 'lık bir dozda kafein alınmasının hem performans hem uyanıklık üzerine objektif iyileşme yaptığı gösterilmiştir.

Stratejik şekerleme

Gece vardiyası sırasında uyanıklığı teşvik etmek ve performansı iyileştirmek için ilave pratik bir yöntemdir. Daha önce zamanlanmış kısa süreli şekerlemeler (vardiya öncesinde veya vardiya sırasında olabilir) yararlı olduğu gibi bir sonraki gündüz uykusu üzerine olumsuz etkisi yoktur. Bu tür yöntemler kombinasyon halinde de kullanılabilir. Örneğin, kafein ile birlikte şekerleme objektif uyanıklılığı tek başına şekerlemeden daha iyi sağlayabilir.

İzin günleri

Burada açıklanan önerilerle vardiyalı işçiler için iş başında iken ve iş başında değilken, uyku-uyanıklık düzenini sürekli korumak oldukça zordur. Gündüz vardiyası işçileri gece yatak odasının düzenini korumaya, gece vardiyası işçileri gündüz yatak odasının düzenini korumaya teşvik edilmelidirler. Uyku sırasında telefonlar ve kapı zili susturulmalı, uygun bir şekilde karanlık ve sessiz bir ortam sağlanmalıdır ve randevular bu düzene göre planlanmalıdır.

JET LAG UYKU BOZUKLUĞU^d

Jet lag uyku bozukluğu için ilaç dışı tedavi yöntemleri

Tedavinin amacı en hızlı ve verimli şekilde sirkadiyen ritmi yeniden düzenlemek ve bu sırada semptomları en aza indirmektir. İş seyahatleri nedeniyle değişik zaman dilimlerine sık geçişlerin olması uyum zorluğunu beraberinde getirmektedir, bu açıdan evdeki günlük programı devam ettirmek bu durumun üstesinden gelmeyi kolaylaştırabilir. Stratejik olarak işiğe maruz kalmaktan kaçınma ve işiğe maruz kalma önerilmektedir. Varılan yerde uygun zamanda yeterli doğal işiğe maruz kalınması, gerekli faz kayması sürecini hızlandırmaktadır. Altı veya daha az saat dilimi geçilmişse, ilk birkaç gün doğuya gidişlerde sabah, batıya gidişlerde akşam saatlerinde işiğe çıkmak gerekebilir. Altı saat diliminden fazla uçuşlarda ise tam tersine ilk birkaç gün doğuya gidişlerde sabahları, batıya gidişlerde akşamları ışıktan kaçınmak gerekebilir. Karanlık gereksinimi, ya karanlık bir odada kalarak ya da koruyucu gözlük (koyu güneş gözlüğü) kullanarak karşılanabilir. Işık gereksinimi herhangi bir ışık

kaynağı ile sağlanabilir. Düzenli egzersiz yapılmasının yeni saat dilimine uyumu kolaylaştırdığı da bildirilmiştir.

Jet lag uyku bozukluğu için ilaç tedavileri

Melatonin güvenli bir ajan gibi görünmektedir. Çalışmaların çoğunda gece melatonin kullanımının (2-8 mg) uyku kalitesini iyileştirdiği ve jet lagda görülen gündüz semptomlarının hafiflettiği gösterildi.(2-6) Hızlı salımlı preparatlar yavaş salımlı olanlara göre daha etkili görünmektedir. Doğuya gidişlerde yatma saatinden hemen önce, batıya gidişlerde uyandıktan sonra 0.5-3 mg dozunda kullanılması önerilmektedir. Sekiz zaman diliminden fazla uçuşlarda; doğu yönünde yolculukta, mümkünse ilk birkaç gün sabah erken saatlerde gün ışığından kaçınılması, hareket günü saat 15.00'te melatonin alınması önerilir. Varış günü bu saate, geçilen zaman dilimi eklenerek (örneğin 8 saat ise, ilk gece yerel saatle 23.00'te) melatonin alınması önerilir. Uyum sağlandığı hissedilinceye kadar, melatoninin her gün 1-2 saat daha erken alınması önerilir. Batı yönünde yolculuklarda ilk birkaç gün akşamları fazla ışıklı ortamlardan sakınılması, hareket günü saat 06.00'da melatonin alınması, varış günü bu saatten geçilen zaman dilimi çıkarılarak (örneğin 8 saatse, ilk gece yerel saatle 22.00'de) melatonin alınması önerilir. Uyum sağlandığı hissedilinceye kadar, melatoninin her gün 1-2 saat daha geç alınması önerilir. Mevcut veriler ışığında, sağlıklı yetişkinlerde günlük 10 mg'ı geçmeyen melatoninin kısa süreli kullanımının güvenli olduğu söylenebilir.

Benzodiazepin reseptör agonistleri uykuyu iyileştirebilir, ancak uyanıklılığı bozabilir. Sirkadiyen ritmin yeniden düzenlendiği dönemlerde standart hipnotiklerin kullanımı yaygın olarak yerinde gibi görünse de üzerinde iyi çalışılmamıştır.http://www.ccm.org/content/78/10/675.full_ref-20 Yeni benzodiazepin reseptör agonistleri (zolpidem 10 mg ve zopiklonun 5 – 7,5 mg) jet-lag kaynaklı uykusuzlukta kullanımı (hem doğuya ve batıya doğru seyahat için) sonuçları olumlu görünüyor. Bununla birlikte jet lagdeki gündüz semptomları için kısmen olumlu, kısmen çelişkili olsa da insomnideki kadar iyi olduğuna dair kanıtlar mevcut değildir. Sistemik gündüz etkilerini değerlendiren çalışmalar arasındaki farklılık ilaç etki mekanizmalarının (zopiklon zolpidem karşılaştırması) benzeşmemesi nedeniyle olabilir. Standart hipnotiklerin oral melatonin ile karşılaştırıldığı iki çalışmadan birinde zopiclon 5 mg ve melatonin 2mg benzer olarak yararlı olduğu, diğer çalışmada zolpidem 10 mg tedavinin melatonin 5 mg tedaviye göre üstün olduğu gösterilmiştir (diğer jet lag semptomları değerlendirilmemiştir). Başka bir çalışmada, zolpidem (10 mg) ile tedavinin melatonin (5 mg) tedavisine göre uyku ve diğer semptomlar için daha iyi olduğu ve zolpidem-melatonin kombinasyonunun tek başına zolpidem kullanımına üstün olmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte bir önemli nokta, zolpidem alanlarda bulantı, kusma ve konfüzyon gibi yan etkilerin daha sık olduğudur. Bu etkiler ciddi kabul edilmemesine rağmen, 14 katılımcı (% 10) çalışmadan çekilmiştir.

Stimulanlardan kafein jet lag uykusuzluğunda yaygın kullanılmaktadır, ancak etkinliği sadece kontrollü iki çalışma ile değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da yavaş salımlı preparatlar günlük 300

mg dozda kullanılmıştır. İlginç olarak uyanıklılık ve diğer jet-lag semptomları değerlendirilmemiş, tükrük salgısında kortizol seviyeleri ile sirkadyen ritm değerlendirilmiştir. Kafein alanlar, melatonin ve plasebo alanlara kıyasla objektif olarak az uykulu, ama gruplar arasındaki belirgin farklılıklar tespit edilmemiştir.<http://www.ccjm.org/content/78/10/675.full> - ref-42 Ayrıca, kafein alanlarda hem objektif hem subjektif olarak önemli ölçüde daha fazla gece uykusu şikâyetleri ortaya çıkmıştır.

Uyarıcı armodafinil (150 mg) kullanımı plasebo ile karşılaştırıldığı randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada çoklu uyku latans testi ile daha az uyuklama ve jet lag semptomlarında hafifleme olduğu gösterilmiştir.

NOT: a, b, c, d: yazarlar ve konuları

PARASOMNİLER

Baki Göksan, Sibel Velioğlu, Gülçin Benbir, Derya Karadeniz

PARASOMNİLER

Parasomniler uyku sırasında ortaya çıkan çeşitli motor aktiviteler ile şekillenen ve uyanma bozukluğu olarak tanımlanan uyku hastalıklarıdır. NREM veya REM uykusuna özgü olabileceği gibi, her iki uyku evresinde de ortaya çıkabilen parasomniler vardır.

NREM PARASOMNİLERİ

NREM parasomnileri başlığı altında konfüzyonel uyanıklık, uyurgezerlik ve uyku terörü yer almaktadır. NREM parasomnileri genel olarak sıklıkla yürümenin başladığı yaşlar ile 12 yaş arası çocukluk döneminde görülen, uykunun ilk yarısı veya ilk üçte birinde derin NREM uykusu sırasında ortaya çıkan episodik olaylardır.

Literatürde NREM parasomnilerinin tedavisi konusunda randomize kontrollü bir çalışma yoktur ve henüz kanıta dayalı bir tedavi kılavuzu bulunmamaktadır. Küçük seriler veya olgu sunumları şeklinde ve deneyimlere dayalı tedavi önerileri bildirilmiştir. Bu nedenle uygulanacak tedavinin belirlenme aşamasında hastaya bu durumun anlatılması önerilmektedir. Hasta ve yakınlarına hastalığın iyi huylu olduğu, zamanla kaybolma ihtimalinin yüksek olduğu, atakların sık veya şiddetli olup hastaya veya çevreye zarar verecek boyutta olmadıkça ilaç tedavisine gerek olmadan izlemenin uygun olacağı anlatılmalıdır. Hastalığı tetikleyen faktörler ile bunlara karşı alınacak önlemler hakkında bilgi verilmesi tedavi açısından hasta ve yakınlarının kaygılarını gidermede önemlidir.

NREM PARASOMNİLERİ

A. Konfüzyonel uyanıklık

Sıklıkla 5 yaş öncesi yürümenin başlangıç yaşlarında görülür. Bu dönemde görülme sıklığı %17 olarak bildirilmektedir. Ancak 15-24 yaş grubunda görülme sıklığında ikinci bir artış olmaktadır. Erişkin yaşlarda görülme sıklığı ise %4.2 olarak bildirilmektedir.

Ataklar derin NREM uykusu sırasında ortaya çıkar, sıklıkla 5-15 dakika sürer ve bu sırada hasta yatar halde veya yatakta oturur vaziyette etrafa şaşkın halde bakar. Anlamsız ekstremitte hareketleri veya ses çıkarma tabloya eşlik edebilir. Ancak motor ve otonom belirtiler belirgin özellikte değildir.

Konfüzyonel uyanıklık tablosunun iki tipi bulunmaktadır. Bunlar, uykuyla ilişkili seksüel davranışlar ve sabah uyanma sonrası kendine gelememe ile şekillenen ciddi sabah mahmurluğudur.

Tanı kriterleri:

- Hastanın kendisinin veya bir yakınının gece veya gündüz uykusu sırasında tekrarlayan mental konfüzyon veya konfüzyonel davranışı tanımlaması gereklidir.

- B. Hastalık başka bir uyku hastalığı, medikal veya nörolojik hastalık, mental hastalık veya madde kullanımı tanı kriterlerini karşılamaz.

Tedavi:

Farmakolojik olmayan tedaviler: Tetikleyici nedenler arasında yer alan uyku yoksunluğu, aşırı yorgunluk gibi derin NREM uykusunda artışa neden olan durumları engellemek gereklidir. Yemek saatlerinde kaymanın olmaması, belli saatlerde yatmanın sağlanması ve derin NREM süresinde azaltıcı etkisi olan öğlen uykuları önerilir.

Sinir sistemi üzerinde baskılayıcı etkisi olan ilaç ve maddelerin (hipnotikler, sedatifler, antihistaminikler, alkol) kullanımını kısıtlamak gereklidir. Birlikte olabilecek ve uykunun bölünmesine ve uyanma reaksiyonlarına neden olabilecek her türlü uyku hastalığı tedavi edilmelidir.

Atak sırasında hastayı uyandırma gayreti içinde olmamanın gerektiğinin söylenmesi atakların daha uzun ve şiddetli olmasını önleme bakımından önem kazanmaktadır.

Farmakolojik tedavi: Atakların sık, uzun süreli ve şiddetli olması durumunda benzodiazepilerden klonazepam veya trisiklik antidepresanlardan imipramin, klomipramin kullanılabilir.

B. Uyurgezerlik (Uykuda yürüme)

Uyurgezerlik en sık 8-12 yaşlarında ortaya çıkmakta olup çocukluk döneminde %17, erişkin dönemde ise %1-4 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Genellikle gecenin ilk 1/3 döneminde derin NREM uykusu sırasında aniden kalkıp oturma, yataktan çıkıp gezinme gibi motor aktiviteler ile şekillenir. Atak sırasında cam açma, evden dışarı çıkma, araç kullanma gibi kompleks ancak amaçsız davranışlar görülebilir. Bu sürede hasta derin NREM uykusunda olduğundan, davranışsal olarak uyanmaz ya da uyandırılmaz ise atakla ilgili amnezi mevcuttur.

Tanı kriterleri:

- A. Uyku sırasında ambülasyonun olması gereklidir.
- B. Ambülasyon sırasında uykunun devam ettiği farklı bir bilinç durumu ya da muhakeme bozukluğu aşağıdakilerden en az biri ile tanımlanır:
- I. Kişiyi uyandırmada güçlük
 - II. Epizoddan uyandırıldığında mental konfüzyon
 - III. Epizoda amnezi (tam veya kısmi)
 - IV. Uygunsuz zamanlarda ortaya çıkan rutin davranışlar
 - V. Uygunsuz veya anlamsız davranışlar
 - VI. Tehlikeli veya potansiyel tehlikeli davranışlar
- C. Hastalık başka bir uyku hastalığı, medikal veya nörolojik hastalık, mental hastalık veya madde kullanımı tanı kriterlerini karşılamaz.

Tedavi:

Farmakolojik olmayan tedaviler: Öncelikli olarak tetikleyici faktörlerin önlenmesi ve hastanın atak sırasındaki güvenliğinin sağlanması gereklidir.

Atak sırasında yaralanmaya neden olabilecek cisimlerin hastanın uyuduğu ortamdan uzaklaştırılması, pencere ve kapının kilitli tutulması, hastanın mümkünse merdivensiz bir katta uyumasının sağlanması, araba anahtarı veya tehlike yaratabilecek objelerin çevreden uzaklaştırılması, zeminin yumuşak bir madde ile kaplanması gibi önlemler alınabilir.

Atağı tetikleyebilecek uyku yoksunluğu, uyku ve beslenme saatlerinde olabilecek kaymalar ve uyku öncesi sinir sistemine etkili ilaç ve maddelerin kullanımından kaçınmak gerekir. Benzodiyazepin reseptör agonisti tipi hipnotiklerin, bupropiyon ve paroksetin gibi antidepresanların uyurgezerlik ortaya çıkarabildiği bildirilmiştir. Hastanın uyuduğu ortamın dış uyarılardan izole edilmesi gereklidir. Gece derin NREM uykusunda azalmaya neden olması nedeniyle öğlen uykuları önerilebilir. Uyku öncesinde hastanın tuvalet ihtiyacının giderilmesi önemli bir dahili uyaran olan dolu mesane faktörünü ortadan kaldırması açısından dikkate alınmalıdır.

Ateş yükselmelerinin atakları kolaylaştırdığı unutulmamalı ve tedavi edilmesi gereklidir. Uyanma reaksiyonlarına neden olarak atağı tetikleyebilecek başta uykuda solunum bozuklukları ve hareket bozuklukları gibi uyku hastalıklarının tedavisi gereklidir.

Atak saatleri belirlenmiş olan hastalarda programlanmış uyandırma uygulaması tedaviye katkı sağlamaktadır. Bazı hastalarda davranışsal tedavi yöntemleri olarak psikoterapi ve stresle mücadele eğitimleri gerekli olabilir.

Farmakolojik tedavi: Uyku öncesi saatlerde benzodiazepinlerden klonazepam, trisiklik antidepresanlardan imipramin, serotonin geri alım inhibitörlerinden paroksetin ve melatonin önerilmektedir.

C. Uyku terörü

Çocukluk döneminde özellikle 5-7 yaşlarında sık görülür. Genel olarak çocuklarda %3-6, erişkinlerde ise %1 den daha düşük oranda görüldüğü bildirilmiştir.

Uykunun ilk 1/3'ünde derin NREM uykusu sırasında aniden yatakta doğrulmayı takiben yüzde korku ifadesi ile bakınma, midriyasis, yüzde kızarma, terleme, çarpıntı, sık nefes alıp verme gibi otonom belirtilerin eşlik ettiği, ağlama, bağırma, çığlık atma ve anlamsız sesler çıkarma ile şekillenir. Ataklar bazen 30 dakikaya kadar uzayabilir. Atakların sonuna doğru bazen yataktan çıkıp koşma şeklinde yaralanmalara neden olabilecek davranışlar görülebilir. Bu sırada hastayı uyandırmak zordur ve hastada atakla ilgili tam veya kısmi amnezi vardır. Atak sırasında hasta uyandırıldığında ajitasyon ve konfüzyon hali görülür.

Tanı kriterleri:

- A. Uyku sırasında ani ağlama veya yüksek sesli bir çığlıkla başlayan korku epizoduna eşlik eden yoğun korkuya ait davranış özellikleri ve otonom sinir sistemi bulguları vardır.
- B. Aşağıdakilerden en az biri vardır:
- I. Kişiyi uyandırmada güçlük
 - II. Epizoddan uyandırıldığında mental konfüzyon
 - III. Epizoda amnezi (tam veya kısmi)
 - IV. Tehlikeli veya potansiyel tehlikeli davranışlar
- C. Hastalık başka bir uyku hastalığı, medikal veya nörolojik hastalık, mental hastalık veya madde kullanımı tanı kriterlerini karşılamaz.

Tedavi:

Farmakolojik olmayan tedaviler: Diğer NREM parasomnilerinde olduğu gibi tetikleyici faktörlerin önlenmesi gerekir. Uyku yoksunluğu, uyku ve beslenme saatlerinde kaymalar, fiziksel aşırı yorgunluk, stres, sinir sistemine etkili ilaç ve madde kullanımı ve hastanın uyuduğu ortamın dış uyaranlara açık olması atakların tetiklenmesinde önemli rol oynar.

Uyku terörü ataklarının tedavisinde de öğlen uykularının katkısı dikkate alınmalıdır.

Yaralanmalara neden olabilecek ve tehlike yaratacak eşyalar açısından yatak odası düzenlenmelidir.

Uyku terörü tedavisinde, uyurgezerlik tedavisinde olduğu gibi uyku öncesinde hastanın tuvalet ihtiyacının giderilmesi ve atak saatleri belirlenmiş olan hastalarda programlanmış uyandırma uygulaması tedaviye katkı sağlamaktadır.

Ataklara neden olabilecek psikiyatrik bir hastalığın varlığında psikoterapi, stresle başa çıkma uygulamaları gereklidir.

Farmakolojik tedavi: Ataklar sık şiddetli ve uykunun kalitesini bozucu özellik gösteriyorsa ilaç tedavisi düşünülmelidir. Tedavide benzodiazepinlerden klonazepam, diazepam, trisiklik antidepressanlardan imipramin, klomipramin, serotonin geri alım inhibitörü antidepressanlardan paroksetin, diğer antidepressanlardan trazodon ve melatonin önerilmektedir.

Hastada uyanma reaksiyonlarına neden olan uykuda solunum ve hareket bozukluğu varsa tedavi edilmelidir. Atakları tetikleme nedeniyle ateşli hastalıkların tedavisi gerekmektedir.

NREM Parasomnileri tedavisinde kullanılan farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedaviler şu şekilde özetlenebilir:

Farmakolojik olmayan yöntemler;

1- Atak sırasında ortaya çıkabilecek yaralanma veya tehlikeli davranışlara karşı hastanın uyuduğu ortamın güvenliğinin sağlanması

2- Atakları tetikleyen uyku yoksunluğu, uyku ve beslenme saatlerinde kaymalar, aşırı yorgunluk, sinir sistemine etkili ilaç ve maddeler konusunda bilgilendirme

3-Uyku hijyenine dikkat edilmesi

4-Programlanmış uyandırma yönteminin uygulanması

5- Davranış tedavileri olarak psikoterapi, relaksasyon tedavileri, stresle başa çıkma yöntemlerinin uygulanması

Farmakolojik tedavi;

Benzodiyazepinler

Klonozepam 0.5-2 mg

Diazepam 2-10 mg

Trisiklik antidepresanlar

İmipramin 20-100 mg

Klomipramin 25-150 mg

Serotonin geri alım inhibitörü antidepresanlar

Paroksetin 20-40 mg

Diğer antidepresanlar

Trazodon 50-100mg

Bupropion 150-300 mg

Melatonin 5 – 15 mg

Farmakolojik tedavide genel olarak akşam dozu şeklinde uyku öncesi ilaç kullanılması, tedavinin 4-6 ay kadar devam etmesi ve doz azaltarak ilaç kesiminin denenmesi önerilmektedir.

REM UYKUSU İLE İLİŞKİLİ PARASOMNİLER

REM parasomnileri başlığı altında REM uyku Davranış Bozukluğunda (RDB), Yineleyici İzole Uyku Paralizisi ve kabus bozukluğu yer almaktadır.

A. REM Uykusu Davranış Bozukluğu (RDB)

REM uyku Davranış Bozukluğunda (RDB) tanımlandığı 1986 yılından beri kanıta dayalı bir tedavi önerisi yapılmamıştır. Bu konuya açıklık kazandırmak için Amerika Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy of Sleep Medicine (AASM) Pratik Standartlar Komite'si RDB'ye dair yayınlanan literatürü araştırıp derlemek üzere bir çalışma gurubu görevlendirmiştir. Ayrıca direktörler kurulu, bu çalışma gurubunu, yapılan önerilerin ve tedavi stratejilerinin derlenmesi ve sistematik bir derleme temel alınarak RDB'nin tedavisinde İyi bir Pratik Klavuz oluşturmak üzere yetkilendirmiştir. Bu çalışma gurubu, RDB 'nin tedavisinde literatürde yapılan önerileri ve tedavi stratejilerini inceleyerek

ve sistematik bir derleme temelinde pratik bir klavuz oluşturulmaya çalışarak bir rehber hazırlamıştır. Bu rehberde, literatürde bu konuya dair çok fazla çalışma olmakla birlikte, dataların çoğunun düşük düzey-çalışmalara ait olup, birçok çalışmanın olgu serilerinden ibaret olduğu ve bu konuda randomize kontrollü klinik çalışma henüz olmadığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar tedavide pratik bir rehber veya standart oluşturacak düzeyde kabul edilmemektedir. Bu klavuz hazırlanırken taranan literatürdeki makalelerde PICO (*acronym standing for Patient, Population or Problem, provided a specific Intervention or exposure, after which a defined Comparison is performed on specified Outcomes*) sorularından en az bir tanesinin yanıtının aranmış olması kriteri dikkate alınmıştır (Tablo1).

Bu rehber, AASM'nin Pratik Standartlar Komitesi'nin hazırladığı ve 2010 da yayınlanan Erişkinde RDB'nun Tedavisinde En İyi Pratik Klavuzunu temel olarak hazırlanmıştır.

Tablo 1. PICO Sorularının özeti

- RDB olan hastalar, hiç ilaç almayan veya başka tedaviler alan hastalarla karşılaştırıldıklarında Klonazepam klinik yanıt vermişler midir?
- RDB olan hastalar, hiç ilaç almayan veya başka tedaviler alan hastalarla karşılaştırıldıklarında Melatonine klinik yanıt vermişler midir?
- RDB olan hastalar, hiç ilaç almayan veya başka tedaviler alan hastalarla karşılaştırıldıklarında Dopaminergik tedaviye klinik yanıt vermişler midir?
- RDB olan hastalar, hiç ilaç almayan veya başka tedaviler alan hastalarla karşılaştırıldıklarında Asetilkolinestraz inhibitörlerine klinik yanıt vermişler midir?
- RDB olan hastalar, hiç ilaç almayan veya yukarıda sıralanan medikasyonlarla karşılaştırıldıklarında diğer medikasyonlara klinik yanıt vermişler midir?
- RDB olan hastalar, yaralanma veya düşmeleri önlemeye yönelik yapılan uyku ortamı düzenlemelerinden fayda görmüşler midir?

Kanıt, Oxford Kanıtı-Dayalı Tıp Düzeylerinin Merkezine göre derecelendirilmiştir (Tablo 2). Öğütlenenler ve öğütlere için isimlendirmeler Tablo 3 de verilmiştir.

Tablo 2. Kanıtın AASM Sınıflaması (*Oxford Centre for Evidence-based Medicine*² dan adapte edilmiştir)

Kanıt Düzeyi	Çalışma Dizaynı
1	Yüksek kalitede, dar güven aralıklı randomize klinik çalışmalar
2	Düşük kaliteli randomize klinik çalışmalar veya yüksek kaliteli kohort çalışmalar
3	Vaka kontrol çalışmaları
4	Vaka serileri veya zayıf vaka kontrol çalışmaları veya vaka raporları

Tablo 3. Ögütlenen Düzey

Terim	Düzey	Kanıt düzeyleri	Açıklama
Ögütlenir/ Ögütlenmez	A	1 veya 2	Önemli miktarda yüksek kalitede bir kanıt (Düzey 1 veya 2) ve/veya fikir birliğine varılan bir klinik karar temelince desteklenen değerlendirme
Önerilir/ Önerilmez	B	1 veya 2 Birkaç çalışma 3 veya 4 Birçok çalışma ve uzman fikir birliği	Seyrek yüksek derecede data (Düzey 1 veya 2) veya önemli miktarlarda düşük-dereceli data (Düzey 3 veya 4) ve/veya çalışma guruplarının klinik fikir birliğince desteklenen değerlendirme
Kabul edilebilir/ Olasılıkla edilmemelidir	C Kabul	3 veya 4	Önemli miktarlara ulaşmayan düşük-dereceli data ve olasılıkla ileri çalışmalarla gözden geçirilmiş data ile desteklenen değerlendirme

REM uyku Davranış Bozukluğu (RDB), REM uykusu esnasında oluşan, konuşma, gülme, haykırma, yakalama, boşluğa yumruk atma, tekmeleme, ayağa kalkma veya yataktan sıçrama gibi uykuyu bozan veya yaralayıcı potansiyeli olan anormal veya yıkıcı hareketlerle karakterizedir. Şiddetli ataklar nadiren olabileceği gibi gecede birkaç defadan fazla da oluşabilmektedir. Polisomnografi (PSG)'de, normalde beklenen elektromyografik atoninin olmaması ile karakterizedir (Atonisiz REM uykusu). Bu tabloda EMG, 1)çene kaslarında devamlı bir kas aktivitesi ve 2) çene ve ekstremiteler kaslarından biri veya her ikisinde birden aşırı geçici kas aktivitesi (fazik kas kasılması) bulgularından birini veya her ikisini birlikte gösterir. Herhangi bir yaş gurubunu etkileyebilmekle birlikte, genellikle 50 yaştan sonra ortaya çıkar. Nispeten erkek cinsiyet yatkınlığı olup, genel popülasyonda yaklaşık olarak prevalansı %0,38-%0,5 dir.

Hastalar uykuda yaralanma riski altındadırlar. Hastaların %33- %65'i, uykuda kendilerini veya yatak partnerlerini yaraladıklarını bildirmektedirler. Morluklar, sıyrıklar, kesikler, ve daha nadir olarak da subdural hematomlar rastlanan yaralanmalardır. İlginç olarak alfa-sinükleinopati gelişen RDB'li hastalarda, hem RDB semptomlarının hem de uyku ile ilişkili yaralanmaların zamanla gerileme eğiliminde oldukları bildirilmiştir.

RDB idyopatik veya sekonder olabilir. Olası RDB'li 2 hastanın otopsi sonuçlarının Lewy Cisimciklerini gösterdiğinden beri, artık günümüzde idyopatik RDB'nin gerçekten var olup olmadığı veya onun sadece kriptojenik olup olmadığı bilinmemektedir. Sekonder RDB, nörodejeneratif hastalıklarla, diğer nörolojik rahatsızlıklarla, uyku bozuklukları veya kesilme sendromları da dahil olmak üzere medikasyonlarla birlikte görülebilmektedir. RDB'nin alfa-sinükleinopatilerle birlikte gözüktüğüne dair veriler vardır. Longitudinal olarak takip edilen olası RDB'li hastaların %38-65 inde,

RBD kliniği başlangıcından 10-29 yıl sonra en sıklıkla Lewy Body Demans (LBD) ve Multi Sistem Atrofi (MSA) olmak üzere, Parkinson hastalığı gibi bir sinükleinopati geliştirdikleri gözlenmiştir. Hafif Kognitif Bozuklukda(MCD) da ortaya çıkabilir ancak, çok daha az yaygındır.

RDB, spinoserebellar ataksi, limbik ensefalit, beyin tümörleri, multiple skleroz, Guillain-Barre ve inme gibi diğer nörolojik hastalıklara sekonder olabilir. RDB, narkolepsi ve uykuda periyodik ekstremite hareketleri gibi uyku bozuklukları ile birlikte görülebilir. Obstrüktif Uyku-Apne Sendromu (OUAS)'ndaki hareketli arousallar klinik görünüm olarak RDB'yi taklid edebilir. Ayrıca şiddetli OUAS'lı bazı hastalar, sanki RDB imiş gibi bulgu verebilirler. Bu vakalarda PSG tanısı netleştirilebilir. Ayrıca RDB, ilaç kullanımı ve kesilmesi ile birlikte de görülebilir. Farklı antidepresanlara ait, RBD'ye neden olduklarına dair olgu bildirimleri vardır (Paroksetin, Fluoksetin ve İmipramin, Venlafaksin ve Mirtazapin). Son bir populasyon çalışması, erken başlangıçlı RDB'li hastalar için antidepresanlarda artmış bir risk oranını göstermektedir; bundan başka SSRI tedavisinin REM'deki motor tonus üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada ki bu çalışmada özellikle RDB'li hastalar dışlanmıştır, SSRI'ların atonisiz REM uykusunu tetikleyebilecekleri gösterilmiştir. Beta blokerlerinin de RDB'ye yol açabileceği bildirilmektedir. RDB, alkol veya barbiturat kesilmesi gibi REM rebound durumlarında da görülebilmektedir.

Tanı kriterleri:

- A. Atonisiz Rem Uykusu: Submental EMG tonusunun aralıklı veya devamlı yükselmesi veya ekstremite EMG'sinde aşırı fazık kas aktivitesi vardır.
- B. Aşağıdakilerden en az biri:
 - I. Öyküde uyku ile ilişkili yaralanma veya yaralayıcı yıkıcı davranışlar
 - II. PSG ile saptanmış REM uykusunda anormal davranışlar
- C. Aynı zamanda var olan REM-uykusu ile ilişkili nöbet bozukluğundan net olarak ayırt edilebilen bir RDB olmaksızın, REM uykusu boyunca oluşan epileptiform aktivitenin olmaması
- D. Hastalık başka bir uyku hastalığı, medikal veya nörolojik hastalık, mental hastalık veya madde kullanımı tanı kriterlerini karşılamaz.

Farmakolojik Tedavi

RDB'nin tedavisi için henüz randomize, kontrollü bir klinik çalışma yoktur. Küçük vaka serileri ve vaka raporlarından elde edilen tedavi verileri en sıklıkla Klonazepam olmak üzere, bunun yanısıra melatonin, pramipeksol, asetilkolinesteraz inhibitörleri, paroksetin, L-DOPA, zopiklon, temazepam, triazolam, alprazolam, Yi-Gan San, desimipramin, karbamazepin, klozapin, sodium oksibat kullanımını göstermektedirler. Ek olarak, çevrenin düzenlenmesi gibi uygun güvenlik önlemlerine de dikkat çekilmektedir. Tedavi özeti Tablo 4'de verilmektedir.

1. Klonazepam

Klonazepam RDB'unun tedavisinde önerilmektedir, fakat demanslı, yürüme bozukluklu ve aynı zamanda OUAS'ı da olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. RDB, bazı hastalarda demansın eşlik ettiği nörodejeneratif hastalıklara öncü olabileceğinden dolayı bu ilacın kullanımı zaman içinde dikkatlice takip edilmelidir. Düzey B.

Klonazepam uzun etkili bir benzodiyazepindir. Yarılanma ömrü 30-40 saattir. Oral alımından sonra hızla emilir ve biyoyararlanımı %90'dır. Oral alımı takiben 1-4 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Önerilen dozu, yatmadan 30 dakika önce 0,25-2 mg olup, 4 mg a kadar çıkılan çalışmalar vardır. RDB'deki kullanımda minimal doz toleransı ve ilaç kötüye kullanımı bildirilmiştir. Bir çalışmada semptomların kontrolü için kadınlarda ($1,4 \pm 0,4$ mg) erkeklere ($0,68 \pm 0,4$ mg) oranla daha yüksek doz gerektiği görülmüştür. Klonazepamın yetersiz kullanımı durumunda semptomlar hemen geri gelmiş, tedavinin tekrar düzenlenmesi ile hızla kontrol sağlanmıştır. Doz artırma gereksinimi nadir olup, 1 çalışmada bildirilmiştir. Başlangıç ve final ortalama dozları arasında anlamlı farklılık bildirilmemiştir ($0,63 \pm 0,4$ 'e karşın $0,97 \pm 0,89$ mg). Bu durum tolerans olmadığını göstermektedir. Ayrıca doz azaltımı veya kesilmesi durumunda tipik olarak kesilme semptomları gelişmemiştir.

Klonazepamın etki mekanizması bilinmemektedir. Ne REM supresyonu ne de REM atonisinin normalizasyonu vardır. Klonazepam tercihen, seratonerjik bir etki ile atoni üzerine bir restorasyon olmaksızın beyin sapı düzeyinde fazik lokomotor aktivitenin kontrolü ile oluşabileceği öne sürülmektedir. Klonazepam, RDB'de rüya içeriğini de değiştirebilir. Alternatif bir hipotez de rüya jeneratörlerinin, beyin sapı lokomotor patern jeneratörlerinin inhibisyonu ile klonazepam tarafından baskılanıyor olabileceği görüşüdür. Aslında o, atoniziz REM-uykusu üzerine bir etkide bulunmaksızın bir klinik düzelme yapar ki bu durum da onun tercihen REM atonisini etkilemekten ziyade lokomotor system üzerinden rol oynadığını gösterebilir. Klonazepama karşı bir hiyerarşik cevap, azalan tarzda bir kontrol sırasıyla önerilmiştir: güçlü şiddet davranışları ve yüksek ses çıkarma > şiddet olmayan kompleks davranışlar > basit ekstremite jerkleri ve vücut hareketleri > REM uykusunda aşırı EMG seğirmeleri.

Birçok çalışmada minimal yan etki bildirilmekle birlikte, son zamanlardaki bir prospektif çalışmada 36 hastanın %58 inde ilacın kesilmesi ile sonuçlanan orta ve şiddetli yan etkiler bildirilmiştir (En sık yan etki, sedasyon (özellikle sabahları), impotans, erken saatlerde oluşan motor inkoordinasyon, konfüzyon ve bellek disfonksiyonu. Bu çalışmaların hiçbirinde ilaç kötüye kullanımı bildirilmemiştir. Bir diğer konu da 0,5- 1 mg klonazepam ile dahi uyku apnesi oluşma veya var olan uyku apnede kötüleşme riski de olabilmektedir. 2 mg gecelik klonazepam dozu ile konfüzyon ve düşme ve buna bağlı subdural hematom riski de olabilmektedir. Az sayıdaki bir hasta gurubunda da gündüz aşırı somnolans ve karaciğer enzimlerinde kısa süreli ve geri dönüşümlü artış bildirilmiştir. Bu

veriler, klonazepamın dikkatli kullanılması ve nörodejeneratif hastalığı, tıkaçıcı uyku apnesi ve altta yatan bir karaciğer hastalığı olan hastaların daha dikkatlice takip edilmesi gerekliliğini göstermektedir.

2. Melatonin, sadece çok az yan etki ve avantajlarıyla RDB'un tedavisinde önerilmektedir. DÜZEY B.

Kanıt düzeyi melatoninde klonazepam kadar güçlü değildir. Yine de takip eden diğer tedavi ajanlarından daha yüksek kanıt düzeyinde Kabul edilmektedir. Melatoninin 3-12 mg yatarken alınması Düzey 4 çalışmalarda etkin olduğu gösterilmiştir. Başlangıçta, melatonin uykuyu düzenleyici bir ajan olarak tanıtılmış olmakla birlikte, onun altta yatan bir desenkronizasyon bozukluğu ile yardımcı olabileceği speküle edilmektedir. Bu 1 olgu serisinde, 2 açık-etiketli prospektif olgu serisinde ve 2 retrospektif olgu serisinde bildirilmiştir. Bu olgular toplam 38 hastayı içeriyordu ve bunların 31 inde düzelme, 2 sinde geçici düzelme ve birinde kötüleşme gözlenmişti. Takip 25 aya kadar yapılmıştı. Dozlar 3 mg dan 12 mg a kadar değişiyordu ve 6 kişi ek olarak klonazepam da alıyordu. Başarı ile tedavi edilen hastalar, LBD, Parkinson hastalığı ve MSA'yı içeren sinükleinopatiler, bellek problemleri ve uyku ile ilişkili soluma bozuklukları olan hastalardı. Doza bağlı yan etkiler, sabah başağrısı, sabah uykululuğu, delüzyon ve hallüsinasyonlardı. PSG, atonisiz REM uyku epok sayısında ve REM'deki hareket zamanında anlamlı azalma göstermişti. Klonazepam ile tedavi edilen hastalarda ise bunun tam tersi olarak, REM uykusunda tonik kas tonusu ısrarcıydı.

3. Pramipeksol, Paroksetin, L-DOPA, Asetilkolinesteraz İnhibitörleri

Pramipeksol, RDB'unun tedavisinde kabul edilebilir olarak bildirilmektedir, fakat etkili çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermektedir. Paroksetin veya L-DOPA'nın RDB'nin tedavisinde kullanımını destekleyen çok az kanıt vardır ve hatta bazı çalışmalar bu ilaçların RDB'yi tetikleyebileceği veya şiddetlendirebileceğini öne sürmektedirler. Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin etkinliğine dair çok kısıtlı veri vardır, fakat bu ilaçlar aynı zamanda eşlik eden bir sinükleinopatisi de olan RDB'li hastaların tedavisinde kabul görebilmektedirler. DÜZEY C

4. Aşağıda bildirilen ilaçlar RDB'da kullanılabilecek ilaçlar olup, çok sınırlı kanıtlara sahiptir ve sadece kısıtlı sayıda hastaları içeren çalışmalara ait verileri vardır:

Zopiklon, Klonazepam dışındaki diğer benzodiyazepinler, Yi-Gan San, Desimpramin, Klozapin, Karbamazepin, ve sodyum oksibat. DÜZEY C.

Zopiklon için bir olgu serisi ve bir olgu sunumu bildirilmiştir. Yazarlar, etki mekanizması hakkında, RDB üzerine GABA'nın sınıfına özgü spesifik hipnotik etkisi dışında bir öneri getirmemektedirler.

Klonazepam dışı diğer benzodiyazepinler için 1 veya 2 kişili Düzey 4 çalışma bildirilmektedir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Yi-Gan San, bir bitkisel ilaçtır. Düzey A, 4 olgu serisinde klonazepamla kontrendikasyonu veya intoleransı olan kişilerde çalışılmıştır. Semptomların tamamen düzeldiği bildirilmiştir. Yi-Gan San, *Atractylodis Lancene* rhizome, *Hoelen*, *Cnidii* rhizome, *Angelicae radix*, *Bupleuri radix*,

Glycyrrhizane radix ve Uncariae ramudlus et uncus içermektedir. Yi-Gan San'ın etkisinin Angelicae radixin GABA-erjik ve seratonerjik (5-HT2) etkilerine bağlı olabileceğini öne sürölmektedir.

Desimipramin, 3 hastayı içeren olgu serilerinde onun REM uykusunun fazik ve tonik komponentlerini baskılama özelliğinden dolayı kullanıldığı ifade edilmiş, 3 hastanın birinde bu etkinin devamlı olduğu görölmüşür.

Klozapin ile tedavi edilen 3 hasta bildirilmiştir. İlaç 2 hastada etkisiz olmuştur.

Karbamazepin, 1 olgu bildirim ve 1 küçük olgu serisini içeren çok sınırlı Düzey 4 kanıtı sahiptir. Karbamazepinin bir seçilme sebebi de psikiyatrik hastalarda agrsif davranışı control edebilme etkisidir. Gece boyuca oluşun şiddet davranışını, rahatsız edici rüyaları ortadan kaldırır, uykudaki jerk şeklindeki hareketlerde %75 oranında bir düzelme yapar. Parasomni overlap sendromlarını içeren olgu serilerindeki hastaların çoğu karbamazepin ile tedavi edilebilmişlerdir. Bu guruptan 4 kişinin karbamazepin ve/veya alprazolam ile semptomlarının tamamen veya kısmen kontrol edilebildiği bildirilmektedir.

Sodyum Oksibat. RDB'li bir hastayı içeren bir yeni olgu bildirilmiştir (Düzey 4 kanıt). Etkinlik konusunda belirsizlik vardır.

Tablo 4. Tedavi Özeti

Tedavi	Kanıt Düzeyi (çalışma sayısı)	Tedavi edilen kişi sayısı	Cevap veren kişi sayısı	Doz
Klonazepam	4 (22)	339	306 ¹	0,5-2 mg qhs yatmadan 30 dk önce
Melatonin	4 (6)	38	31	3-12 mg hs
Pramipeksol	4 (3)	29	13	0,125 mg başlangıç dozu. Etkin doz 0,5-1,5 mg gecelik (2 makalede 3 farklı uygulama: yatmadan 1 saat önce; total doz yatarken; bölünmüş doz=ilk doz akşam erken saatlerde ve ikinci doz yatarken)
Paroksetin	4(3)	21	17 ²	10-40 mg
L-DOPA	4(1)	3	3	Etkinlik bildirilmemiş ³
Asetilkolinesteraz Inhibitörleri				
Donepezil	4(2)	6	4	10-15 mg
Rivastigmin	4(2)	10	10	4,5-6 mg bid Tanısal kriter standardize edilmemiş
Zopiclone	4(2)	12	9	3,75- 7,5 mg hs
Benzodiyazepinler				
Temazepam	4(2)	2	2	10 mg
Triazolam	4(1)	2	1	Bildirilmemiş
Alprazolam	4(3)	8	6 ⁴	Ya 1-3 mg veya bildirilmemiş
Yi-Gan San	4(1)	3	3 ⁵	2,5 mg tid (normal renal fonksiyonda)
Desimipramin	4(1)	3	1	50 mg qhs(etkin), 250 mg qhs (etkisiz)
Klozapin	4(2)	3	3	Belirtilmemiş
Karbamazepin	4(2)	5	5 ⁶	100 mg tid (bir kişi için); 500-1500 mg qd diğer kişiler için
Sodyum oksibat	4(2)	1	1	Belirtilmemiş
Güvenli uyku ortamı	Anektodal raporlar			
Klonazepam (SRI için)	4(3)	105	>80	0,250 mg- 2,0 mg hs

¹ 57/308 kısmen yanıtılar olarak listelendi; eğer rezidüel minor motor davranış kalmışsa (örnek, gros motor davranış olmaksızın vokalizasyon veya sıçramalar gibi)

² sadece nadiren semptomların komplet eliminasyonu ile

³ NB: Parkinson hastalığı semptomlarını tedavi edebilecek kadar minimum dozda verilerek yapılan bir prospektif çalışma- ortalama 393,3 mg

⁴ 4 ü ya tek başına y da karbamazepin eklenerek tedavi edilebilmekle birlikte

⁵ 1i ek olarak klonazepamla

⁶ 4 ü ya tek olarak veya alprazolam eklenerek tedavi edilebilmekle birlikte

RDB'li hastalarda Yaralanmayı önleyici tedbirler

Uyku ile ilişkili Yaralanmalar (UiY) hastalığın morbiditesinde önemli rol oynamaktadır. RDB'li hastalarda UiY insidansı %30-81 olarak bildirilmiştir. Yaralanma tipleri, ekimoz ve sıyrıktan başlayıp, kırık ve subdural hematomlara kadar değişmektedir. Yatak partnerinin yaralanma riski ise bir diğer dikkate alınması gereken konudur. Bir seride yatak partnerlerinin %64 ü yumruklanma, tekmelenme, boğulmaya teşebbüs edilme, çeşitli cisimlerle saldırılma gibi şiddet davranışlarına maruz kalmışlardır. RBD ile ilişkili yaralanmalar yoğun bakım Ünitelerine başvuru nedeni olabilmekte veya inme gibi diğer medikal sebeplerle YBÜ'lerde takip esnasında ortaya çıkabilmektedir. RDB, yaşlıda düşmelerin tedavi edilebilir bir sebebi de olmaktadır.

a) Uyku ortamının düzenlenmesi. *Düzey A*

Hem hasta hem de hastanın yatak partneri açısından uyku ortamının güvenliği sağlayacak şekilde düzenlenmesi, ek bir tedavi yöntemi olarak kuvvetle önerilmektedir. Öneriler, zeminin şilte ile döşenmesi, mobilya köşelerinin bir koruyucu ile kaplanması, pencerelerin korumalı olması, silah ve sivri cisimler gibi potansiyel tehlikeli olabilecek eşyaların yatak odasından uzaklaştırılması şeklindedir. Ayrıca, RDB'nin semptomları düzeline dek yatak partnerinin farklı bir odada uyuması konusunda ihtiyatlı olunması önemli bulunmaktadır.

Düzye 4 dört olgu serisinde, hastalar ve klinisyenlere yönelik yaralanmalar için alınacak önlemler özetlenmiştir. Bu serilerde hastalarca benimsenen kendilerini koruma yöntemleri olarak döşemeye şilte yerleştirmek, yatak partnerinden yatakları veya odaları ayırmak, plastik paravan veya yastık bariyerler, engelleyici cihazlar (uyku tulumları, ipleri, kemerleri veya kopek tasmaları ile hastaların bağlanması gibi) ve yastıklı su yatakları bildirilmektedir. YBU'ya başvuru gerektiren RDB'li hastalardan oluşan bir olgu serisinde, hastalar PSG incelemesi esnasında gelişebilecek yaralanmalardan yataklara yumuşak yastıklı raylar yerleştirilerek, tehlike oluşturabilecek cisimler yatak çevresinden uzaklaştırılarak ve bir teknisyen tarafından video monitorizasyonu ile komşu odadan hastanın devamlı gözetlenmesi sağlanarak korunmuşlardır.

B. Yineleyici İzole Uyku Paralizi

Tanı kriterleri:

- A. Uyku başlangıcında veya uykudan uyanırken gövde ve ekstremitelerini hareket ettirememekten yakınması vardır.
- B. Her epizod saniyeler ile birkaç dakika kadar sürer.
- C. Hastalık başka bir uyku hastalığı, medikal veya nörolojik hastalık, mental hastalık veya madde kullanımı tanı kriterlerini karşılamaz.

Not: Halüsinasyonlar olabilir ama tanı için gerekli değildir. Polisomnografi yapılırsa olayı sırasında REM uykusu ve uyanıklık elemanlarının disosiyatif durumu gözlenir.

Yineleyici İzole Uyku Paralizi için henüz literatürde kanıta dayalı bir çalışma olmamasının yanı sıra, tedavisi için öne sürülen bir rehber de yoktur. “Pub Med Taramasında anahtar kelime “Recurrent isolated Sleep Paralysis” girildiğinde 7 makale bulunmakta ve hiçbiri tedaviyi içermemektedir. “Isolated sleep paralysis” girildiğinde 58 makale bulunmaktadır. Bunların da 3 tanesinde tedaviden bahsedilmektedir (YUP1,YUP2, YUP3) . Bu makalelerde korku ile psikolojik baş etme yöntemlerinden, fluoksetinden ve serotoninerjik ajanlardan bahsedilmektedir.

C. Kabus Bozukluğu

Tanı kriterleri

A. Tekrarlayıcı, genellikle korku, veya endişeyi içeren (sinirlilik, hüzün, nefret ve diğer disforik duyguları içermeyen) rahatsız edici yoğun rüyadan bu rüyayı hatırlayarak uyanma epizodların olması

B. Hafif bir konfüzyonla veya dezoryantasyonla tamamen ayık olarak uyanma vardır; rüya net olarak ve hemen hatırlanır.

C. Aşağıdakilerden en az birinin olması:

I. Olaydan sonra hemen uykuya dalmama

II. Olay alışılmış uyku süresinin ikinci yarısında oluşması

Amerika Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy of Sleep Medicine (AASM) Pratik Standartlar Komite’si Kabus Bozukluğu için de yayınlanan literatürü araştırıp derlemek üzere bir aynı çalışma gurubunu görevlendirmiştir. Bu çalışma gurubu literatürde yapılan önerileri ve tedavi stratejilerini inceleyerek ve sistematik bir derleme temelinde pratik bir kılavuz oluşturulmaya çalışarak bir rehber hazırlamıştır.

Farmakolojik olmayan tedavi

1. Kognitif Davranışsal Terapi

a) İmaj Rehearsal Terapi (IRT). *Düzey A*

b) Lucid Dreaming Terapi (LDT). *Düzey C*

c) Exposure, Relaxation ve Rescripting Terapi (ERRT). *Düzey C*

d) Uyku Dinamik Terapi (Sleep Dynamic Therapy). *Düzey C*

e) Self- Exposure Terapi. *Düzey C*

f) Sistemik Desensitizasyon (İdyopatik Kabusların tedavisinde). *Düzey B*

2. Progresif Derin Kas Relaksasyon Eğitimi (Progressive Deep Muscle Relaxation Training). İdyopatik Kabuslarda. *Düzey B*

3. Hipnoz. *Düzey C*.

4. Göz Hareket Desensitizasyon ve yeniden işleme (Eye Movement Desensitization ve Reprocessing). *Düzyey C*
5. The Testimony metod. *Düzyey C*
6. Çok az kanıt olduğundan dolayı Bireysel Psikoterapiye dair öneri yoktur

Farmakolojik tedavi

1. Prazosin, Post-travmatik stress bozukluğu (PTSB) ile birlikte olan kabus bozukluklarında önerilmektedir. *Düzyey A*

PTSB'nin tedavisinde Santral sinir sistemi (SSS)adrenerjik aktiivitesinin azaltılması amaçlı olarak son yıllarda farmakolojik tedaviler kullanılmaktadırlar. Norepinefrin, PTSB ile ilişkili kabusların, arousallerin, selektif dikkatin ve vijilansın patofizyolojisinde önemli rol oynuyor gibi gözükmektedir. PTSB'li hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) ve idrarlarında norepinefrin düzeyleri yüksek bulunmaktadır. BOS norepinefrin düzeyleri ile PTSB'nin semptomlarının şiddeti arasında ilişki olduğu görülmektedir. Sürekli yüksek olan BOS noradrenerjik aktivitesinin normal R uykusunda bozukluğa yol açtığı öne sürülmekte ve bu sebeple bu aktiviteyi azaltmaya yönelik ajanların PTSB'nin bazı görünümüleri özellikle kabuslar ve startle reaksiyonları üzerine etkili olabileceği öne sürülmektedir.

Prazosin, antihipertansif ajan olarak bilinen bir α_1 -adrenerjik reseptör antagonistidir. SSS sempatik çıkışını azaltmaktadır. Plasebo-kontrollü bir çalışmada prazosinin uyku üzerine olan etkisinin total uyku süresini, REM uyku süresini ve uyku-başlangıç latansına etki etmeksizin ortalama R period süresini arttırmak olduğu gösterilmiştir.

Prazosin ile yapılan tüm çalışmalar ortadan kuvvetliye olacak şekilde güçlü bulunmuştur. Tedavi süresi 3- 9 hafta sürdürülmüş, tüm hastalar aynı zamanda psikoterapi ve psikotropik tedavi almışlardır. Tedavi genellikle 1 mg gece dozu ile başlamış, doz her bir kaç günde 1-2 mg etkin doza çıkılana dek arttırılmıştır. Ortalama doz yaklaşık olarak 3 mg (mimimum ve maksimum dozlar sırası ile 1mg-10 mg) olmuştur. Tüm çalışmalarda prazosin genellikle iyi tolere edilmekle birlikte, klinisyenin ortostatik hipotansiyon yönünden dikkatli olması önerilmiştir.

2. Klonidin PTSB ile birlikte olan kabusların tedavisinde dikkate alınabilir. *Düzyey C*

Klonidin, α_2 -adrenerjik reseptör agonisti olup beyinde sempatik sinir sistem etkisini baskılamaktadır. Opioid kesilmesinin tedavisinde kullanılan bir ajan olup, buradaki etkisi artmış olan startle reaksiyonunun bloke edilmesine dayanmaktadır. Düşük doz klonidinin R-uykusunu arttırdığı ve N uykusunu azalttığı, bunun yanında orta-doz klonidinin ise R uykusunu azaltıp N2 uykusunu arttırdığı bildirilmektedir.

3. Aşağıda sıralanan medikasyonlar, PTSB ile birlikte olan kabusların tedavisinde dikkate alınabilir fakat veriler düşük derecede ve çok azdır: Trazodone, atipik antipsikotikler, topiramet, düşük doz kortizol, fluvoksamin, triazolam ve nitrazepam, phenelzine, gabapentin, siproheptadin ve trisiklik

antidepressantlar. Nefazodon kabus bozukluğunun tedavisinde hepatotoksisite riskinden dolayı birinci adım tedavi olarak önerilmemektedir. *Düzey C*

DİĞER PARASOMNİLER

Bu grupta, REM veya REM uykusuna özgü olmayan, her iki uyku evresinde de ortaya çıkabilen parasomniler yer alır.

A. Uyku İle İlişkili Disosiyatif Bozukluk

Tanı kriterleri

A. Mental Hastalıklar Tanı ve İstatistiksel El Rehberi, 4. baskı tanı kriterlerini karşılayan disosiyatif bozukluk vardır ve uyku periyodu ile yakın zamansal ilişki gösterir.

B. Aşağıdakilerden biri mevcuttur:

- i. Polisomnografide süregelen EEG uyanıklığı esnasında, gerek uyanıklıktan uykuya geçerken, gerekse NREM veya REM uykusundan uyanırken ortaya çıkan disosiyatif atağın gösterilmesi.
- ii. Disosiyatif atağın polisomnografik olarak kaydedilemediği durumlarda, gözlemciler tarafından verilen öykünün uyku ile ilişkili disosiyatif bozukluğu düşündürmesi, özellikle uyku ile ilişkili davranışların gündüz izlenen disosiyatif hareketler ile benzer olması.

C. Uyku bozukluğu başka bir uyku hastalığı, tıbbi veya nörolojik hastalık ya da ilaç ve madde kullanımı ile daha iyi bir şekilde açıklanamaz.

Bu bozukluk oldukça nadir olarak görülmektedir. Tedavi her hasta için bireyselleştirilmelidir. Hastanın psikiyatrik açıdan değerlendirilmesi ve multidisipliner yaklaşım şarttır. Literatürde kesin tedavisi ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

B. Uyku Enürezisi

Enürezis noktürna olarak da bilinen bu parasomni, uyku esnasında istemsiz olarak tekrarlayan idrar kaçırma atakları şeklinde tanımlanır. Birincil ya da ikincil tipte olabilir.

Tanı kriterleri:

Birincil uyku enürezisi

- A. Hasta 5 yaşından büyüktür.
- B. Hasta haftada en az 2 kez olmak üzere uyku esnasında istemsiz olarak idrar kaçırmıştır.
- C. Hasta hiç sürekli olarak uykuda kuru kalmamıştır.

İkincil uyku enürezisi

- A. Hasta 5 yaşından büyüktür.
- B. Hasta haftada en az 2 kez olmak üzere uyku esnasında istemsiz olarak idrar kaçırmıştır.
- C. Hasta daha önce en az 6 ay süre ile uykuda kuru kalmıştır.

Tedavide desmopresin en etkili ajandır (Kanıt düzeyi IV). Bunun yanı sıra, trisiklik antidepressanlar veya antikolinerjikler de kullanılabilir.

C. Uyku İle İlişkili İnleme (Katatreni)

Tanı kriterleri:

A.Uyku esnasında düzenli olarak tekrarlayan uykuda inleme öyküsü (ya da benzer monoton ses çıkartma).

VEYA

B.Solunum seslerinin kaydı yapılan polisomnografi tetkikinde tipik veya özellikle REM uyku evresinde ortaya çıkan solunum ritim bozukluğunun gösterilmesi.

D. Patlayan Baş Sendromu

Tanı kriterleri:

A.Hasta uykuya dalma ya da gece içinde uyanma esnasında ortaya çıkan ani şiddetli bir ses ya da başında patlama hissinden şikayetçidir.

B.Bu şikâyete anlamlı bir ağrı şikayeti eşlik etmez.

C.Hasta olay sonrası korku ile hemen kendine gelir.

Not: Vakaların küçük bir kısmında, ışık çakması veya miyoklonik sıçrama olaya eşlik edebilir.

Patlayan baş sendromunda tedavi çalışmaları yapılmamıştır. Ancak çok sayıdaki vaka bildirilerinde, klonezapam, klomipramin, nifedipin ve flunarizine ile olumlu yanıt alındığı bildirilmiştir. Doksepin, sitalopram, trimipramin ve amitriptilin etkili bulunmamıştır. Valproik asit, propranolol oksikodon veya gabapentin de beklenen faydayı verememiştir. Buna karşın son zamanlarda topiramet ile olumlu sonuç alınabildiği bildirilmiştir.

E. Uyku İle İlişkili Halüsinasyonlar

Tanı kriterleri:

A.Hasta tam uykuya dalmadan önce veya da gece içinde uyanma esnasında ya da sabah ortaya çıkan halüsinasyonlar yaşar.

B.Halüsinasyonlar özellikle görseldir.

Not: Hipnagogik veya hipnopompik halüsinasyonların uyku başlangıcı ya da bitişi esnasındaki rüyalardan ayırt edilmesi güç olabilir. Kompleks noktürnal görsel halüsinasyonlar, gece içinde uyanıklık reaksiyonunu takiben ani uyanma dönemlerinde de açık bir şekilde ortaya çıkarlar.

C.Bozukluk başka bir uyku hastalığı, tıbbi veya nörolojik hastalık ya da ilaç ve madde kullanımı ile daha iyi bir şekilde açıklanamaz.

F. Uyku İle İlişkili Yeme Bozukluğu

Tanı kriterleri:

A.Uyku periyodu esnasında tekrarlayan istemsiz yeme ve içme atakları.

B.Tekrarlayan istemsiz yeme ve içme atakları ile birlikte aşağıdakilerden biri ya da daha fazlası olmalıdır:

- i. Tuhaf şekillerde ya da birleşimlerde yemeklerin, veya yenilmez ya da zehirli maddelerin tüketilmesi
- ii. Tekrarlayan yeme ataklarına bağlı uykunun bölünmesi sonucu uykusuzluk, dinlendirici olmayan uyku şikayeti, gündüz yorgunluk veya uykululuk
- iii. Uyku ile ilişkili zarar verme davranışı
- iv. Yemeğin elde edilmesi ya da pişirilmesi esnasında tehlikeli davranışlarda bulunma
- v. Sabah iştahsızlık
- vi. Tekrarlayan yüksek kalorili yemek tüketimi sonucu istenmeyen sağlık yan etkileri

C.Bozukluk başka bir uyku hastalığı, tıbbi veya nörolojik hastalık ya da ilaç ve madde kullanımı ile daha iyi bir şekilde açıklanamaz.

Tedavisinde topiramet oldukça etkin bir tedavi olarak bilinmektedir (kanıt düzeyi II). Dopamin agonistleri ve sodyum oksibat ile de başarılı sonuçlar bildirilmektedir.

G. Parasomniler, Tanımlanmamış

Yukarıda ele alınmış olan parasomni alt tipleri içinde sınıflandırılmayan parasomnilerin sınıflandığı gruptur.

H. İlaç veya Madde Kullanımına Bağlı Parasomniler

Bir ilaç ya da madde kullanımı ile yakın zamansal ilişki içerisinde ortaya çıkan parasomniler için kullanılır. Daha önce parasomnisi olmayan kimselerde ilk kez parasomni atağını tetikleyebileceği gibi, bilinen parasomnisi olan hastalarda atak sıklığını da arttırabilir. Bir ilaç ya da madde kullanımına bağlı tetiklenen en sık parasomniler uyanıklık bozuklukları, uyku ile ilişkili yeme bozuklukları ve REM uykusu davranış bozukluğudur. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri, venlafaksin, trisiklik antidepresanlar ve kolinerjik ilaçlar başta olmak üzere pek çok ilaç parasomnileri tetikleyebilir. Beta-adrenerjik reseptör bloke edici ajanlar da uyku ile ilişkili halüsinasyonları tetikleyebilmektedir. Hastanın ilaç veya madde kullanım öyküsü dikkatli bir şekilde sorgulanmalı ve komorbid hastalıklar göz önünde bulundurularak gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

I. Tıbbi Hastalıklara Bağlı Parasomniler

Bazı parasomni tipleri, örneğin REM uykusu davranış bozukluğu veya halüsinasyonlar, Parkinson hastalığı veya Lewy cisimcikli demans gibi bazı nörolojik hastalıklarla birlikte, hatta bu hastalıkların tanısından önce ortaya çıkabilmektedir. Özellikle beyinde mezensefalik ve diensefalik yapıları etkileyen hastalıklarda parasomniler klinik tabloya eşlik edebilir.

UYKU İLE İLİŞKİLİ HAREKET BOZUKLUKLARI

Serhan Sevim^a, Recep Alp^b, Zahide Yılmaz^c

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU^a

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) olan hastaların hemen tümünde etkin olan uygulamalar uyku hijyeninin sağlanması, özellikle akşam saatlerinde alkollü içki ve sigara kullanılmaması ya da azaltılması ve düzenli egzersiz yapılmasıdır. Ancak bu koruyucu öneri grubu maalesef hastaların en zor uyguladığı bölümü oluşturmaktadır. Hastaların tümü bu konuda bilgilendirilmeli ve uyarılmalı ve mümkünse onlara bu önerileri içeren broşürler verilmelidir.

Atak sırasında birçok hastanın kendisinin keşfettiği germe, masaj, sıcak ya da soğuk suyla duş, yoga ve benzeri egzersizler, bulmaca çözme gibi mental aktivite artışını sağlayan uygulamalar çoğu geçici de olsa rahatlama sağlayabilir.

Hastaların küçük bir bölümünde ilaç tedavisi gerekmez. Bu hastalar sıklıkla intermittan HBS olan ve genellikle uyku hijyeni bozukluğu, alkol ve yoğun sigara kullanımı ile tetiklenen hastalardır. Bu hastalarda tetikleyicilerin ortadan kaldırılması ya da düzene konması yeterli olacaktır. Günlük HBS denilen semptomlu günlerin semptomsuz günlerden daha fazla olduğu hastaların büyük çoğunluğunda ilaçla tedavi gerekmektedir. HBS sağaltımında bugün için ilk seçenekler dopaminerjik droglardır ve dünyaya bu sağaltım yolunu açan bilim adamı Prof. Dr. Şevket Akpınar'dır.

Tedavide sıkça karşılaşılan 'augmentasyon' HBS için başlanan bir tedavi sonrası özellikle doz artışları sonrası semptomların giderek daha erken saatlerde ortaya çıkması ya da diğer vücut bölgelerine yayılması ya da şiddetinin artması ya da tedavi öncesine göre hareketsiz kalınan durumlarda daha erken ortaya çıkması veya bu istenmeyen durumlarının kombinasyonunun karşılığıdır. 'Rebound' ise verilen ilacın saatler geçtikçe plazma düzeylerinin düşmesiyle birlikte öncekilere göre daha şiddetli semptomların ortaya çıkmasıdır ve büyük çoğunlukla sabah saatlerinde olur. Sağaltımda dopamin agonistlerinin 'augmentasyon' ve 'rebound' etkilerinin en azından bazı çalışmalarda L-dopaya göre daha az olduğunun gösterilmiş olması nedeniyle en sık kullanılan ilaç grubu haline gelmiştir. Ancak bizim yayınlanmamış tecrübelerimiz L-dopa ve dopaminerjik droglar arasında 'augmentasyon' ve 'rebound' açısından önemli farklılıklar bulunmadığı yönündedir. Dopaminerjik droglara ilk yanıt genellikle dramatiktir. Sadece gece yakınmaları olan hastalarda akşam tek doz yeterli olur. Gündüz yakınmaları da olan hastalarda gündüz saatlerinde bir ya da iki ek doz uygulanabilir. Bu hastalarda akşam uygulananlardan daha düşük dozlar gündüz semptomlarının giderilmesinde genellikle yeterli olacaktır. Dopaminerjik ilaçların mide bulantısına yol açtığı hastalarda antiemetik olarak ondansetron kullanılabilir. Domperidonun ve deminhidrinatin özellikle Parkinson hastalarında HBS semptomlarını tetiklediğine ilişkin veriler bulunmaktadır.

Özellikle HBS'nun idiyopatik formu bazı remisyon dönemleri de olsa da sıklıkla süreklilik gösteren ve progrese olan bir hastalıktır ve zamanla 'tolerans' gelişerek sağaltıma yanıt azalabilir veya kaybolabilir. Bu durumda başka droglar eklenebilir veya dopaminerjik droglar yerine ikincil sağaltım seçenekleri kullanılabilir. Sağaltıma düşük dozlarda başlanıp yanıt alınana kadar günler içinde dozun tedricen artırılması hasta uyumunu artırır. 'Rebound' etkisinden kaçınmak amacıyla aylar boyunca yakınmaları tamamen kaybolan hastalarda dopaminerjik drogların dozları tedricen azaltılarak kesilmesi denebilir. Ancak bu durumda çoğu hastada günler içinde yakınmalar tekrar ortaya çıkmaktadır. L-dopa kullanıldığında uzun etkili formu tercih etmek gerekir. L dopa bir hastada 400 mg verildiği halde halen yeterince etkin değilse tedavi değişikliğine gidilmesi uygun olur. Çünkü L-dopa için daha sık bildirilmekle birlikte tüm dopaminerjik drogların yüksek dozları 'augmentasyon' ve 'rebound'u artırabilir. Sekonder HBS olgularında en sık neden patofizyolojide de suçlanan demir eksikliğidir. Demir eksikliğinin giderilmesi semptomlarda gerilemeye yol açar. HBS hastalarında beyin omurilik sıvısında saptanan demir eksikliği çoğu zaman kanda saptanandan daha belirgindir. Bu nedenle hastanın kan ferritin düzeyi laboratuvar normal sınırları içinde olsa da düzeyi 50 µgr/dl altında olan hastalarda aç karnına günde bir ya da iki kez demir içeren droglarının kullanılması uygun olur. Oral demir uygulaması en az birkaç ay sürdürülmelidir. Sonra kesilmesi denebilir ancak bu hastalarda sıklıkla ferritin düzeyleri aylar içinde başlangıçtaki değerlerine dönmektedir. Bu nedenle birkaç aylık araklılarla kan demir düzeyinin kontrolü gerekir. Hastanın yakınmalarının şiddetine göre belirgin demir eksikliği olsa da yoğun yakınmaları olanlarda dopamin agonistleriyle demir preparatlarının birlikte kullanılması hastanın yaşam kalitesini artıracaktır. Sekonder HBS olgularının kalan bölümünün çoğunluğunu polinöropati ve çoğu terminal dönemdeki böbrek yetmezliği olan hastalar oluşturur. Birlikte nöropatik ağrısı olan polinöropatili hastalarda ikili etki nedeniyle antiepileptikler ilk tercih olmalıdır. Altta yatan hastalığın regresyonu sıklıkla HBS semptomlarında da regresyona neden olur ama bu durum demir eksikliği dışında pek mümkün olamamaktadır. Mirtazapin başta olmak üzere bazı antidepressanların kullanımı HBS semptomlarını tetikleyebilir veya artırabilir. Bu ilişki zamansal açıdan anamnezde iyi sorgulanmalı ve neden olarak belirlenirse bu antidepressanlar yenileriyle değiştirilmelidir. Benzodiyazepinler ve opioidler HBS ve uykuda periyodik hareket bozukluğunun(UPHB) sağaltımında genelde etkin bulunmalarına karşın bağımlılık yapıcı etkileri nedeniyle ancak diğer tedavilere dirençli ve uyku latansı uzun olgularda tercih edilmelidirler. Opioidler neredeyse hiç kullanılmazken benzodiyazepinler uyku latansı uzun olan ve birlikte UPHB olan hastalarda tercih edilebilir. Başlangıçta basit gibi görünse de sağaltımda HBS ve UPHB hastalarında uzun dönemde sağaltımın etkisinin azalması ya da kaybolması başta olmak üzere sık olarak sorunlarla karşılaşılır. Bu nedenle düzenli araklıkla hastaların izlemi büyük önem taşır.

HBS ve UPHB'nda kullanılan başlıca droglar, grupları ve dozları tabloda gösterilmiştir

Tablo: HBS ve UPHB'nda kullanılan droglar

Drog	Tür	Doz (mg/gün)
<i>L-dopa</i>	Dopamin öncüsü	62,5-250
<i>Pramipexsol</i>	Dopamin agonisti	0,125-1
<i>Rotigotine</i>	Dopamin agonisti	1-3
<i>Ropirinol</i>	Dopamin agonisti	0,25-4
<i>Gabapentin</i>	Antiepileptik	300-2400
<i>Pregabalin</i>	Antiepileptik	150-300
<i>Klonazepam</i>	Benzodiyazepin	0,125-1
<i>Kodein</i>	Opioid	300

UYKUDA PERİYODİK HAREKET BOZUKLUĞU VE UYKUDA BACAK KRAMPLARI TEDAVİSİ^b

Uyku bozukları günlük nöroloji pratiğinde sık karşılaştığımız hastalık gruplarından. Güncel tedavi önerilerinin uygulanması hastaların memnuniyeti açısından önemlidir. Bu makalede uykuda periyodik hareket bozukluğu (UPHB) ve uykuda bacak krampları tedavisi hakkında literatür gözden geçirilerek kısa değerlendirme yapılacaktır.

UYKUDA PERİYODİK HAREKET BOZUKLUĞU (UPHB)

İlk kez 1953 yılında Symonds tarafından 'nocturnal myoklonus' adı ile tanımlanmış, uyku sırasında periyodik olarak tekrarlayan, oldukça stereotipik ayak, bacak ve/veya kol hareketleri (BH) ile şekillenen bir hastalıktır. UPHB'de görülen hareketler tipik olarak ayak başparmağının dorsifleksiyonu ile birlikte, çoğunlukla buna eşlik eden ayak bileği, diz bazen de kalçanın parsiyel fleksiyonu şeklindedir. Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) ve UPHB'in sıklıkla birlikte görülüyor olması ve HBS ile ilişkili hareketlerin, uykunun başlaması ve derinleşmesi ile birlikte, UPHB'in karakteristik özelliklerine sahip, daha yaygın ve düzenli bir hal aldığı gösterilmesi bu iki hastalığın, ortak bir santral sinir sistemi (SSS) bozukluğunun farklı iki klinik gösterimi olduğunu düşündürmektedir. Patofizyolojisinde benzer mekanizmaların gösterilmesi tedavide benzer ajanlarının kullanması bu tezi güçlendirmektedir. Her iki hastalığın etyopatogenezinde primer ve sekonder nedenler (Tablo I) suçlanmaktadır.

Tablo I. Semptomatik/ Sekonder UPHB nedenleri:

Nörolojik Hastalıklar	Sistemik Hastalıklar
Parkinson Hastalığı	Anemi
ALS	Romatoit Artrit
Multipl skleroz	Üremi
Huntington Hastalığı	Diabetes Mellitus
Stiffman sendromu	Amiloidoz
Kronik myelopati	Malignite
Periferik nöropati	KOAH
Radikulopati	Lösemi
Stroke	Vasküler yetmezlik
	B12 yetmezliği

UPHB'de tedavi

UPHB'nin tedavisine başlamadan önce hastalığa neden olan sebeplerin araştırılması ve bunların tespit edilmesi gerekirse tedavileri yapılmalıdır. Tedavideki esas amaç, uyku sırasındaki bacak hareketlerinin sayısını azaltarak uyku kalitesini düzeltmek ve böylece semptomları ortadan kaldırmaktır. UPHB tedavisinde uyku hijyeninin (yatma-kalkma saatlerinin düzenli hale getirilmesi ve uyumaya yeterli süre ayrılması) sağlanması ilk adımdır. UPHB'yi şiddetlendirdiği bilinen maddelerden (alkol, trisiklik veya SSRI grubu antidepresanlar, nöroleptikler gibi) mümkün olduğunca uzak durulması da önemlidir. Sıklıkla beraber olmalarından dolayı HBS tedavisinde kullanılan ajanlar UPHB tedavisinde kullanılmaktadır. İzole UPHB olgularında farmakolojik tedaviyi değerlendiren yeterli kanıtta çalışmalar bulunmamaktadır.

UPHB'nin tedavisinde kullanılan ilaçları 5 grupta toplayabiliriz. Bunlar;

1. Dopaminerjik Ajanlar
2. Antiepileptikler
3. Benzodiazepinler
4. Opiatlar
5. Diğer (Demir, Melatonin, Selegiline)

1. Dopaminerjik Ajanlar

Genel olarak, dopaminerjik ajanlar UPHB tedavisinde en yaygın kullanılan ve araştırılan ilaçlardır. Önceki uygulama parametreleri güncellemesinden bu yana, HBS dopaminerjik tedavisi ile

ilgili çalışmalar hem sayı hem nitelik olarak belirgin olarak artmıştır. Dopamin agonistleri hem idiyopatik hem de semptomatik HBS ve UPHB'de birinci seçenek tedaviyi oluştururlar.

Bu ajanların pek çok yararı görülmekle birlikte bazı bilinmesi gereken yan etkileri vardır. Parkinson hastalarına benzer şekilde, dopamin agonistleri ile tedavi edilen olgularda dopamin disregülasyon sendromu gelişebilir. Bu hastalar dopamin replasman tedavisine bağımlılık veya punding-tekrarlayıcı kompulsif davranışlar- ve patolojik kumar, kompulsif alışveriş, kompulsif yemeve hiperseksüalite gibi dürtü kontrol bozuklukları gösterebilir. Bir çalışmada dopaminergik bir ilaçla tedavi edilen HBS hastalarında patolojik kumar prevalansı %7 ve kompulsif yeme %23 saptanmıştır. Vaka sunumları dopamin agonistinin kesilmesi ile dürtü kontrol bozukluğunda düzelme veya azalma olduğunu göstermektedir, ancak bu hastalar dopamin agonisti çekilme sendromuna özellikle yatkın olabilirler. Ayrıca L-dopa tedavisinin iki önemli yan etkisi, 'rebound' ve 'Augmentation'dır. 'Augmentation', semptomların daha erken saatlerde başlaması ve daha şiddetli olarak ortaya çıkması, 'rebound' ise daha geç saatlere kayması ve daha şiddetli olarak ortaya çıkması olarak tanımlanır.

a. L-Dopa:

L-dopa, BH'lerinin sayısını önemli lde azaltmakta ve semptomları geriletmektedir; ancak yan etkilerinin fazla oluşu, uzun süre kullanımında tedaviye tolerans gelişmesi, etkisinin çabuk başlayıp görece kısa sürmesi dolayısıyla gecenin ikinci yarısında yetersiz kalabilmesi ve özellikle yüksek dozlarda ribaund gelişmesi dolayısıyla, tedavide ilk seçenek olarak daha uzun yarı ömürlü dopa agonistleri tercih edilmektedir.

b. Dopamin Agonistleri

- Ergot türevleri (Pergolid, Kabergolid):

Önceleri, D2 reseptör agonisti olan bromokriptin ve pergolid yaygın olarak kullanılmaktaydı. Bunların BH'leri azaltarak PLMI'yi düşürdüğü ve uyku etkinliğini arttırdığı polisomnografi (PSG) incelemeleriyle kanıtlanmıştı. Fakat Pergolidin kalp kapak hasarı ve retroperitoneal fibrozis riski nedeni ile HBS ve UPHB tedavisinde kullanımı kontrendikedir. Dopamin agonisti kabergolin, orta ve ağır HBS tedavisinde etkindir (kanıt düzeyi: yüksek). Uzun yarılanma ömrü ve etki süresinin gece boyu sürmesi, rebound ve augmentation etkilerinin görece daha az olması sayesinde iyi bir alternatiftir. Kabergolin HBS tedavisinde levodopadan daha etkindir ama daha az tolere edilir (kanıt düzeyi: orta). Kabergolin sadece diğer ilaçların denendiği fakat cevap alınamadığı durumlarda kullanılması önerilir.

- Pramipeksol:

D3 reseptör agonisti ve non-ergotrevi olan pramipeksol, ropinirol gibi ajanlar UPHB tedavisinde tercih edilmelidir. HBS ve UPHB tedavisindeki etkinliği birçok çalışmada ortaya konmuştur. Tedavi kılavuzlarında Pramipeksol HBS'nda etkinliğini gösteren pek çok çalışmaya

dayanarak önceki uygulama parametresinde standart düzeyine yükseltilmiştir. Yatmadan 1-2 saat önce alınması önerilen dopaminerjik ajanlar, küçük dozlarda bile etkili olmaktadır. Pramipeksol tipik olarak iyi tolere edilir ve yan etkiler tedavinin kesilmesiyle kendiliğinden geriler. Şiddetli olgularda veya augmentation/rebound gibi yan etkiler de uzun etkili (yavaş salınımlı) tabletleri tercih edilebilir.

- *Ropinirol:*

Dopamin agonisti ropinirol orta-çok ağır HBS tedavisinde etkindir (kanıt düzeyi: yüksek).

Ropinirolün etkin ve genellikle iyi tolere edilir olduğunu bulmuştur. En sık yan etkiler bulantı, baş ağrısı, sersemlik, uykululuk ve kusmadır. Yan etkiler nedeni ile hastaların bir çalışmada %8,7'si tedaviyi bırakmıştır. Artış görülme insidansı % 0 ve 2,3 arasındadır. Ortanca günlük doz yatmadan 1-3 saat önce veya bölünmüş dozlarda alınan 1,5 ile 4,6 mg/gün arasındadır. Ropinirol tipik olarak iyi tolere edilir ve yan etkiler tedavinin kesilmesiyle kendiliğinden geriler.

2. Antiepileptikler

- *Gabapentin:*

HBS-UPHB tedavisinde gabapentin kullanımını destekleyen düşük düzeyde kanıt mevcuttur (15). Orta ve ağır HBS'de etkilidir. Gabapentin ile ilgili bazı çalışmalarda, UPHB olgularının total uyku süresinde ve derin uyku miktarında artış ile bacak hareketlerine bağlı uyanma sayısında azalma saptanmıştır. Gabapentin özellikle ağrı ile birlikte olan HBS'lu hastalarda dikkate alınması önerilmektedir. Eşlik eden olası yan etkiler nedeni ile kar/ zarar dengesi belirsizdir. Günlük 2700 mg'a kadar arttırılabilir.

- *Pregabalin:*

Pregabalin orta- ağır HBS tedavisinde etkindir (Kanıt düzeyi: düşük.) Yakın zamanda orta-ağır HBS tedavisinde pregabalin kullanımı ile ilgili 2 çalışma yayınlanmıştır. İlk veriler HBS için pregabalin tedavisinin etkinliğini göstermektedir. Ancak HBS için pregabalin tedavisinin uzun süreli takip ve yayınlanmış deneyimi eksiktir. Şu halde, pregabalin reçete etmeden önce diğer daha iyi çalışılmış HBS tedavilerinin göz önüne alınması gerekir.

- *Valproat:*

UHB tedavisinde küçük olgu serileri şeklinde uygulamalar yayınlamış PLMI ve BH bağlı uyanmada azalma gözlemlendiği bildirilmiştir.

3. Benzodiazepinler

- *Klonazepam*

UPHB semptomlarında oldukça belirgin düzelmeye neden olmakla birlikte bağımlılık ve tolerans yan etkileri nedeniyle ancak sürekli tedavinin gerekmediği genç hastalarda alevlenme dönemleri sırasında kısa süreli tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Klonazepam 1 mg mg dozunda önerilmektedir. Klonazepam hem PLMI, hem de buna bağlı uyanmaları azaltarak etki gösterir.

Benzodiazepinlerden ayrıca Temazepam 15-30 mg dozunda, Triazolam 0,125-0,5 mg dozunda önerilmektedir.

4. Opioidler

Opioidler (oksikodon, hidrokodon, propoksifen, metadon, pentazosin, kodein, morfin), tedavide oldukça etkili ajanlar olmakla birlikte, diğer tedavilerden yanıt alınamayan ve çok şiddetli yakınmaları olan hastalarda kısa süreli kullanılabilir. Kullanımları durumunda, kısa etkili opioidlerden düşük dozlarda başlanmalı ve her hasta bağımlılık ve tolerans açısından yakın takibe alınmalıdır. Dozları değişmekle birlikte, kodein 15-240 mg/gün, propoksifen 130-520 mg/gün, oksikodon 2,5-20 mg/gün, pentazosin 50-200 mg/gün, ve metadon 5-30 mg/gün şeklinde kullanılmaktadır.

5. Diğer

- Demir tedavisi

HBS ile birlikte UPHB'nin birlikte görülmesi ve demir eksikliğinin bu olgularda sık görülmesi nedeniyle semptomatik olgularda ve serum ferritin düzeyinin 50 ng/ml altında olanlarda Fe verilmesi gerektiği önerilmektedir.

- Melatonin

Yayınlanan küçük olgu serili bir çalışmada uyumadan 30 dakika önce alınan Melatoninin PLM indeksini, BH bağlı uyanmaları azalttığı gösterilmiştir.

- Selegiline:

UPHB'nin başarılı bir şekilde tedavi edildiği 2002'te yayınlanan bir çalışma olup bunu destekleyen ek başka bir çalışma yayımlanmamıştır.

UYKUDA BACAK KRAMPLARI^b

Ağrı ile karakterize gece uykuda ortaya çıkan kas spazmlarıdır. Genellikle 60 yaş üstü bireylerde görülür ve prevalansı yaş ile artar. Elektromyografik çalışmalar bacak kramplarının hiperaktif 2. motor nöronlarının yüksek frekanslı deşarjları sonucu olduğunu göstermektedir. Bu deşarjların nedeni belli değildir. Fakat elektrolit düzensizliği, lomber kanal stenozu, vasküler hastalıklar, gebelikte, kullanılan ilaçların yan etkileri (diüretikler, salbutamol, nifedipin, naproxen, östrojenler, IV demir vb) veya diyaliz tedavisine bağlı görülebilir. Ayrıca sakin ve hareketsiz yaşamı tercih edenlerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bacak kramplarının en sık karıştırılabilen miyozit, polinöropati, HBS, UPBH gibi tablolarla ayırıcı tanısı anamnez, fizik ve nörolojik muayene ile kolaylıkla yapılabilir.

Uykuda bacak krampları tedavisi

Uykuda bacak krampları yaşlı bireylerde ve çeşitli ilaç kullananlarda sık görülmesi nedeniyle öncelikle krampların nedenlerinin araştırılması gerekir. Elektrolit düzensizliği, kullanılan ilaçlar, diyaliz tedavisi, hareketsiz yaşam gibi durumlar değerlendirilerek neden araştırılır ve gerekli önlemler alınmalıdır. İlaç tedavi seçiminde kanıta dayalı kısıtlı bulgu vardır ve değişik ajanlar denenmiştir. Bunlar arasında sık olarak Kinin türevleri, karbamazepin, gabapentin, Magnezyum, Kalsiyum kanal blokörleri, B12 vitamini önerilmektedir. Uykuda bacak krampları tedavisinde etkinliği plaseboya karşı kanıtlanmış ilaç kinin'dir. Fakat özellikle tinnitusa yol açması, kardiyak aritmiler, fatal hematolojik yan etkileri gibi nedenler kullanımını kısıtlamaktadır. Diğer ajanlarla ilgili bilgiler anektodaldır. Fizik tedavi yöntemlerinden pasif germe ve derin doku masajının etkisi de sınırlıdır.

UYKU İLE İLİŞKİLİ BRUKSİZM^c

Bruksizm ya da uykuda diş gıcırdatma, toplumda sık görülen ancak sadece belirli koşullarda hastalık olarak kabul edilen bir uyku bozukluğudur.

- Uykuda dişlerin birbirine sürtülmesi veya artmış oranda çene sıkma
- Çeneyi kapatan kaslarda fazik veya tonik kas aktivitesi artışı
- Psikososyal faktörler, artmış anksiyete ve gerginlik ile tetiklenir.

Tanı;

- A. Uyku sırasında diş gıcırdatma sesleri veya diş sıkma yakınması
- B. Aşağıdakilerden bir veya fazlası
 - Dişlerin anormal görünümü
 - Çene kasında rahatsızlık, yorgunluk veya ağrı ve uyanırken çene kilitlenmesi
 - Masseter kasında hipertrofi

Tedavi yaklaşımı

- Oklüzal apareylerin(splint) kullanılması
- Oklüzyonun düzenlenmesi
- Bilişsel ve davranışsal yaklaşımlar
- Fizik tedavi ve
- İlaç kullanımıdır.

Oklüzal Splintler;

Diş hekimi tarafından uygulanan, bruksizmin semptomatik tedavisinde kullanılan en önemli araçlardır. Tedavinin amacı dişlerde ve çene ekleminde oluşabilecek kalıcı zararları önlemek ve ağrıyı ortadan kaldırmaktır. Maxiller ve mandibular arkı kavrayarak dişlerin birbirine sürtünmesini engeller. Gece tüm uyku süresince kullanılmalıdır.

Oklüzal splint çeşitleri;

1. Sentrik İlişki Splinti (Stabilizasyon splinti, relaksasyon splinti veya kas gevşetici splinti)
2. Ön Konumlandırma Splinti (Anterior repozisyon splinti veya ortopedik repozisyon apareyi)
3. Ön ısırma Plağı (Anterior bite plane)
4. Arka ısırma Plağı (Posterior bite plane)
5. Pivolu Splint

Tedaviyi etkileyen en önemli faktör uygun apareyin seçimi, apareyin yapımı ve uygulanması ile hastanın uyumudur.

Bilişsel ve Davranışsal Yaklaşımlar;

- Psikodavranışsal yöntemler
- Gevşeme, "biofeedback" eğitim programları ve
- Hipnozu kapsamakla birlikte

uyku bruksizmi üzerindeki etkileri kontrollü çalışmalar ile doğrulanamamıştır.

Farmakolojik Yaklaşımlar;

Genel olarak uyku bruksizmi üzerine etkili bir farmakolojik bir tedavi yöntemi yoktur. Çeşitli ilaçlar önerilmesine rağmen, etkinlikleri tam olarak gösterilememiştir. Farmakolojik tedavi sadece kısa dönem tedavi için uygundur. Bu ilaçların bir kısmı

- **benzodiazepinler**

Santral sinir sistemine etki eden benzodiazepin grubu (**klonozepam**) bruksizm ile bağlantılı kas aktivitesini azalttığı bilinmektedir. 1 mg klonozepam tedavisi ile hem uyku kalitesinde iyileşme hem bruksizm epizodlarının sayısında azalma izlenmiştir.

- **santral kas gevşeticiler**

- **trisiklik antidepressanlar**

Trisiklik antidepressanlar (**amitriptiline**) 1-4 haftalık tedavi süresince 25 mg küçük dozlarının uyku bruksizmi üzerine herhangi bir etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir. Daha yüksek dozlardaki etkinliğinin tespit edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

- **L-dopa**

Yapılan bir çalışmada 100 mg L-Dopa + benserazide ile bruksizm epizodlarının ortalama sayısında azalma izlenmiştir.

- **Propranolol**

Bu ilacın bir bruksizm ve antipsikotik ilaç tedavisi altındaki ikincil bruksizmi olan iki hastada bruksizmi azalttığı tespit edilmiştir. Uyku bruksizmi tedavisi için adrenerjik ilaç tedavisi bir seçenek olmadan önce kontrollü ve çift kör uyku çalışmaları ile etkinliğinin ve güvenirliliğinin değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

- **botulinium toksin tip A**

Botulinium toksin (BTX)'i temporal ve masseter kaslara uygulanır. 3-6 ay süreyle bruksizmi ortadan kaldırır. BTX, oral splintlerle karşılaştırıldığında eşit etkiye sahip olduğu görülmüştür. < 100 U doz, sağlıklı hastalar için güvenilir tespit edilmiştir.

UYKU İLE İLİŞKİLİ RİTMİK HAREKET BOZUKLUĞU^c

Uykuda ritmik hareket bozukluğu, çoğunlukla çocuklarda görülen bir bozukluktur.

- Gövdenin öne arkaya veya sağa -sola sallanması
- Baş ve boynun yastığa dikey veya yatay olarak vurulması
- Bacakların sağa-sola, öne-arkaya sallanması şeklindedir.

Tanı kriterleri:

- Tekrarlayan, stereotipik, ritmik hareketler
- Bu hareketlerin büyük kas gruplarında saptanması
- Hareketlerin uyku ile ilişkili ortaya çıkması
- Bu hareketlere bağlı olarak normal uyku veya gün içindeki işlevlerin bozulması veya bu hareketlere bağlı yaralanmaların görülmesi

Bu tanı kriterlerinin dördü de var ise uykuda ritmik hareket bozukluğu tanısı konulur.

Tedavi;

Uykuda ritmik hareket bozukluğu genellikle tedavi gerektirmez. Çocukluk döneminde görülürse kendiliğinden ortadan kalkabilir. Ancak bazen uyku kalitesini ciddi olarak bozabilir veya yaralanmalara neden olabilir. Böyle durumlarda tedavi gerekir.

- Bazen baş koruyucu donanımlar travmayı önlemek için kullanılabilir.
- Emosyonel stresi azaltmak/ psikoterapi
- Farmakolojik yaklaşımlar

Uykuda ritmik hareket bozukluğunun etkili tedavisi belirsizdir. Bu konuda yapılmış sistematik bir çalışma yoktur. Tek tek vaka örneklerinde kullanılan ilaç tedavileri söz konusudur. Bu uygulamalarda benzodiazepin grubu ilaçların etkili olduğu bilinmektedir.

- ✓ Bu grup içerisinde **klonozepam**'ın etkili olduğu bildirilmiştir. Erişkin RMD'lı hastalarda gece 0.5-1.0 mg **klonozepam** kullanımı başarılı bulunmuştur.
- ✓ **Sitopram** ritmik hareket bozukluğu ve dikkat eksikliği olan 5 yaşında bir erkek çocuğunda kullanılmış ve remisyon elde edildiği bildirilmiştir.
- Olguların sunumları şeklinde davranışçı tedavinin, hipnozun etkili olduğu bildirilmiştir.

NOT: a, b, c: yazarlar ve konuları