

Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları

Circadian Rhythm Sleep Disorders

Erhan Akıncı, Fatma Özlem Orhan

Özet

Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları, çevresel ve sosyal koşullara uygun olan uyku-uyanıklık ritminin bozulduğu klinik durumları tanımlar. Endojen sirkadiyen saatteki değişimler ya da çevresel veya sosyal yaşantının, endojen sirkadiyen ritme göre uyumsuzluğu sonucunda oluşurlar. Uyku-uyanıklık ritmi, içsel ve dışsal döngüler arasındaki dengesizliklere bağlı olarak devamlı veya tekrarlayıcı tarzda bozulur. Bu durum kişide uykusuzluk, aşırı uykuluk ya da her ikisine de neden olarak fonksiyonel kayıplara yol açar. Ayrıntılı uyku anamnezi ve uyku günlüğünün mümkün ise aktigrafi kaydı ile birlikte uygulanması tanı için yeterlidir. Tedavide endojen sirkadiyen ritmin çevresel koşullar ile uyumlu hale gelmesi amaçlanır. Bu yazıda sirkadiyen ritim uyku bozukluklarının patofizyolojisi, klinik özellikleri, tanı ve tedavilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Sirkadiyen ritim bozuklukları, uyku bozuklukları, melatonin.

Abstract

The circadian rhythm sleep disorders define the clinical conditions where sleep-wake rhythm is disrupted despite optimum environmental and social conditions. They occur as a result of the changes in endogenous circadian hours or non-compatibility of environmental factors or social life with endogenous circadian rhythm. The sleep-wake rhythm is disrupted continuously or in repeating phases depending on lack of balance between internal and external cycles. This condition leads to functional impairments which cause insomnia, excessive sleepiness or both in people. Application of detailed sleep anamnesis and sleep diary with actigraphy record, if possible, will be sufficient for diagnosis. The treatment aims to align endogenous circadian rhythm with environmental conditions. The purpose of this article is to review pathology, clinical characteristics, diagnosis and treatment of circadian rhythm disorder.

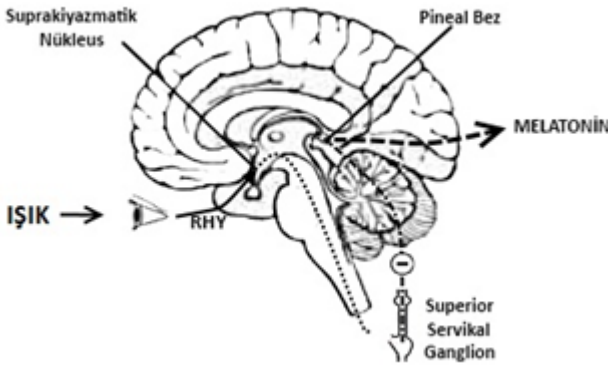
Key words: Circadian rhythm disorders, sleep disorders, melatonin.

SİRKADİYEN terimi, circa (yaklaşık) ve dies (gün) anlamına gelen iki Latince sözcüğün birleşiminden meydana gelmiş olup yaklaşık bir günü ifade etmekte kullanılır. Ritmin tek bir döngüsü için geçen zaman dilimi periyot, ritme ait başlangıç ve sonlanma gibi özellikler faz olarak tanımlanır. Sirkadiyen ritim, organizmanın yaklaşık bir günlük fizyolojik ve biyolojik süreçlerindeki değişimleri ifade eder. İnsanda uyku-uyanıklık döngüsü, en temel ve belirleyici sirkadiyen ritimdir (Çalyurt 2001, Zee ve Manthana 2007, Selvi ve ark. 2011).

Sirkadiyen ritmi düzenleyen ana merkez, anterior hipotalamusta bir çift yapı olarak bulunan suprakiazmatik nükleus (SKN)'tur (Gooley ve Saper 2005). Vücut çekirdek ısı ritmi, uyku-uyanıklık döngüsü ve bazı hormonların (büyüme hormonu, kortizol ve melatonin) salgılanması SKN kontrolindedir. Bu mekanizma, organizmanın fizyolojik

işleyişinin dış çevre ile uyum halinde çalışmasını ve farklı koşullarda ritmik fonksiyonların sürdürülmesini sağlar. Işık, en önemli ritim düzenleyicidir. Diğer düzenleyiciler sosyal ve fiziksel aktivitelerdir. Melanopsin içeren ışığa duyarlı retinal ganglion hücreleri tarafından ışık algılanır ve retinohipotalamik yolak ile SKN'ye aktarılır. Işık uyarısı, karmaşık nöral ağlar ile superior servikal ganglion üzerinden pineal beze aktarılır ve ışığın etkisi ile melatonin sentezi baskılanır (Şekil 1). Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde dış ortamdaki aydınlık ve karanlık döngüsü önemlidir. Melatonin sentez ve salınımı geceleri karanlıkta uyarılmakta, gündüzleri ise ışığın etkisi ile baskılanmaktadır (Szymusiak ve McGinty 2008, Zhu ve Zee 2012). Fakat gece ışığa maruz kalmak plazma melatonin seviyesinde düşmeye neden olur. Melatoninin kronobiyotik etkisinin yanında hipnotik etkisi de bulunur. SKN'deki nöronal ateşleme, melatonin tarafından baskılanarak uykuyu başlatıcı ve sürdürücü etki sağlar. Dışarıdan oral melatonin alımı uyku getirici yani hipnotik etki yaratır (Sack ve ark. 1997). Işığa maruz kalma ve melatonin uygulama saatine göre endojen ritimde fazın gecikmesi ya da erkene kayması sağlanabilir. Akşam saatlerinde melatonin uygulanması fazı erkene kaydırırken, sabah saatlerinde uygulanması fazın gecikmesine neden olur. Bunun tam tersi ışığa maruz kalma için geçerlidir: Akşam saatlerinde yoğun ışığa maruz kalma fazın gecikmesine, sabahın erken saatlerinde ışığa maruz kalma ise fazın erkene kaymasına neden olur. Uygun saatlerde parlak ışık ve melatonin uygulanması ile sirkadiyen ritim bozukluklarındaki faz değişikliklerinin düzenlenmesi sağlanabilir (Lewy ve ark. 1992, Sevim 2011).

Bu derleme yazısında, sirkadiyen ritim uyku bozukluklarının kliniği, patofizyolojisi, tanı ve tedavilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.



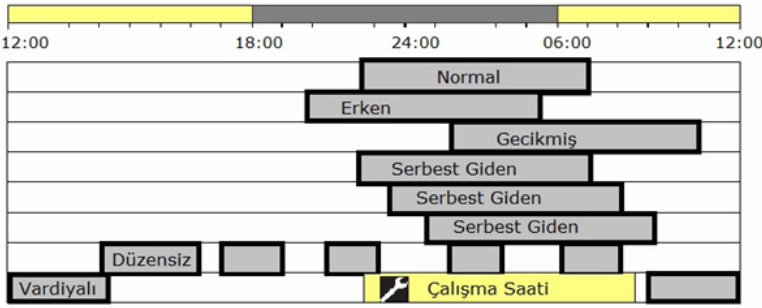
Şekil 1. Işık uyarısı ile suprakiazmatik nükleus tarafından pineal bezden melatonin sentez ve salınımı baskılanır.

RHY: Retinohipotalamik yolak

Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları

Genel olarak sirkadiyen ritim uyku bozuklukları (SRUB), çevresel ve sosyal koşullara uygun olan uyku-uyanıklık ritminin bozulduğu klinik durumları tanımlar. Daha geniş bir tanımlama olarak; uyku-uyanıklık ritminin içsel ve dışsal döngüler arasındaki denge-

sizliklere bağlı olarak devamlı veya tekrarlayıcı tarzda bozulması, oluşan sirkadiyen uyku bozukluğunun uykusuzluk, aşırı uyukluk ya da her ikisine de neden olması ve bu durumun fonksiyonel kayıplar ile sonuçlanmasıdır (Sevim 2011). Fonksiyonel kayıplar sosyal, mesleki, akademik ya da diğer önemli alanlarda performans azalması olarak kendini gösterir. Ayrıca ruhsal ve fiziksel açıdan olumsuz etkilenmelere neden olur. SRUB, altta yatan mekanizmalara göre: 1) endojen sirkadiyen saatteki değişimlere bağlı (gecikmiş uyku fazı bozukluğu, erken uyku fazı bozukluğu, düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu, serbest giden uyku-uyanıklık ritim bozukluğu), 2) çevresel veya sosyal yaşantının, endojen sirkadiyen saate göre uyumsuzluğuna bağlı (jet lag ve vardiyalı çalışma tipi uyku fazı bozukluğu) olarak iki ana başlık altında sınıflandırılabilir (Zhu ve Zee 2012). Ancak, klinik pratikte her bir bozukluğu fizyolojik, davranışsal ve çevresel etmenler bütünü içerisinde değerlendirmek daha uygun olacaktır.



Şekil 2. Normal uyku ve sirkadiyen ritim uyku bozukluklarında uyku fazları, koyu çizilmiş bölümler ile gösterilmiştir. Vardiyalı çalışma tipi, gece vardiyasına göre düzenlenmiştir

Tanı için kapsamlı ve detaylandırılmış bir uyku anamnezi öncelikli yaklaşım olmalıdır. Tanı ölçütlerinin karşılanabilmesi için her bir sirkadiyen bozukluğu belirtilerinin en az 3 ay boyunca süregelmesi gereklidir. Ayrıca en az 7-14 günlük uyku günlüğü ve mümkünse aktigrafi kaydı tutularak sirkadiyen uyku bozukluğunun kendine özgü belirtileri gösterilmelidir (Şekil 2). SRUB olarak tanımlanan bu durum; başka bir uyku bozukluğu, medikal ya da nöropsikiyatrik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile daha iyi açıklanamamalıdır.

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırma (ICSD-3) ölçütlerine göre, yedi ayrı SRUB tanımlanmıştır (Tablo 1) (AASM 2014). DSM-5'te ise bozukluğun alttürleri 'Yirmi Dört Saatlik (Sirkadiyen) Düzenle İlgili Uyku-Uyanıklık Bozuklukları' başlığı altında tanımlanmış olup, sınıflandırmaya jet lag tipi dâhil edilmemiştir (APA 2013).

Gecikmiş Uyku Fazı Bozukluğu

Gecikmiş uyku fazı bozukluğu (GUFB), istenilen ya da sosyal yönden kabul gören uyku zamanlarına göre uyku saatlerinde iki saat ya da daha fazla gecikmeyi tanımlar (AASM 2014). Hastalarda tipik olarak 02:00-06:00 saatlerinden önce uykuya dalamama ve bunun sonucunda sabah erken zamanda uyanma güçlüğü vardır. Sosyal zorunluluklar nedeniyle erken kalkmaları gerektiğinde, toplam uyku süresinde kısalmaya bağlı olarak

gündüz yorgunluk ve uykululuk halinden yakınır. Bunun sonucunda, fonksiyonel kayıp ve bozulmalar meydana gelir (Regestein ve Monk 1995, Abbott ve ark. 2015). Takip eden iş günü değilse, saat 10:00-13:00 arasında uyanmayı tercih ederler ve toplam uyku süreleri yaşa göre normal sınırlardadır. Hastalar alışıktıkları uyku-uyanıklık zamanını öne çekme çabalarında ise güçlük veya başarısızlık yaşarlar. Bu hastaların uyku yoksunluğu ile faz düzenleme fonksiyonlarında yetersizlik olduğu gösterilmiştir (Uchiyama ve ark. 2000).

Tablo 1. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları

1.	Gecikmiş uyku fazı bozukluğu
2.	Erken uyku fazı bozukluğu
3.	Düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu
4.	Serbest gidişli uyku fazı bozukluğu
5.	Vardiyalı çalışma tipi uyku fazı bozukluğu
6.	Jet lag tipi uyku fazı bozukluğu
7.	Başka türlü adlandırılmayan uyku fazı bozukluğu

Genel toplumdaki GUFB prevalansının %0.13-0.17 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (Schrader ve ark. 1993, Yazaki ve ark. 1999). Adölesan ve genç erişkinlerde ise bu oran %3-8 olarak bildirilmektedir (Saxvig ve ark. 2012, Sivertsen ve ark. 2013). Toplum tabanlı güncel bir çalışmaya göre, yetişkin nüfusta tanımlamaya bağlı olarak prevalansın %1.5 ile %8 arasında değiştiği ve yaş ile birlikte azaldığı gösterilmiştir (Paine ve ark. 2014).

GUFB'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılammış olsa da genetik, fizyolojik ve davranışsal faktörlerin birbirleri ile etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. CLOCK (Circadian locomotor output cycles kaput), PER3 (Human period 3) ve AA-NAT (Aralkylamine N-acetyltransferase) gibi sirkadiyen ritim genlerindeki polimorfizmlerin GUFB'e genetik yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir (Hohjoh ve ark. 2003, Mishima ve ark. 2005, Pereira ve ark. 2005). Ayrıca GUFB probandı üzerinden yapılan geniş tabanlı bir aile çalışmasında genetik aktarım, inkomplet penetrans gösteren ya da multifaktöriyel etkiye maruz kalan otozomal dominant geçiş paterni ile uyumlu bulunmuştur (Ancoli-Israel ve ark. 2001).

Endojen sirkadiyen periyodun normale göre daha uzun olmasının, uyku-uyanıklık zamanlaması ile endojen ritim arasında uyumsuzluğa neden olduğu düşünülmektedir. GUFB olan hastalarda, minimum vücut çekirdek ısısı ile uyanma zamanları arasındaki sürenin uzamış olduğu bildirilmektedir (Ozaki ve ark. 1996). Ayrıca akşam maruz kalınan ışığa aşırı duyarlılığın bulunduğu ve bunun melatonin sentezini engelleyerek fazın gecikmesine neden olduğu öne sürülmektedir (Aoki ve ark. 2001).

Hastalar genellikle uyku saatinin gecikmesine bağlı olarak sabah uyanma güçlüğünden yakınır. Yetersiz uyku nedeni ile okul, iş ve toplumsal ilişkilerle ilgili sorunlar yaşarlar ve genellikle bu nedenle kliniğe başvururlar. GUFB tanısı için hastadan ayrıntılı uyku anamnezi alınmalıdır. En az yedi günlük ardışık uyku günlüğü ve aktigrafı kaydının tutulması ile uyku-uyanıklık zamanlarında gecikme görülür. İlave olarak sirkadiyen biyolojik belirteçler tanı için mümkün ise kullanılabilir. Loş ışıkta bazal melatonin başlangıç değeri ve minimum vücut çekirdek ısısının ölçümünde endojen sirkadiyen faz gecikmesi gösterilebilir. Polisomnografi, eşlik eden ya da şüpheli uyku bozukluğu ne-

denlerini ayırt etme dışında endike değildir (Morgenthaler ve ark. 2007). GUFB tanısı alan hastalarda madde kötüye kullanımı, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar daha sıktır (Reid ve ark. 2012). Bir çalışmada, hastaların % 64'ünde orta ve ağır derecede depresif belirtilerin bulunduğu gösterilmiştir (Abe ve ark. 2011). GUFB'de psikiyatrik bozuklukların sık görülmesi nedeni ile tüm hastalara ruhsal durum muayenesinin yapılması önerilmektedir (Shirayama ve ark. 2003).

Kaliteli bir uykunun sağlanabilmesi için hastaların uyku hijyeni konusunda eğitimi ve uyumu temel yaklaşım olmalıdır. Tedavide kronoterapi, parlak ışık uygulaması ve farmakoterapi kullanılan seçeneklerdir. Kronoterapi yönteminde, uyku-uyanma saatleri kademeli olarak her iki günde bir 3 saat ileriye alınır (Czeisler ve ark. 1981). Kronoterapi sosyal ve mesleki yaşantının olumsuz yönde etkilenme riski bulunmasından dolayı hastaların tedaviye uyumu genellikle kötüdür. Ancak, çocuk ve ergenlerde uygulanabilirliği daha kolaydır. Zamanlanmış parlak ışık uygulaması, GUFB'de en sık kullanılan tedavi yöntemidir. Akşam saatlerinde ışığa maruz kalmak sirkadiyen fazı geciktirirken, sabah saatlerinde ışığa maruz kalmak fazın erkene kaymasına neden olur (Czeisler ve ark. 1986). Buradan yola çıkılarak, GUFB'de sirkadiyen fazı erkene kaydırmak için sabah 07.00-09.00 saatleri arasında iki saat süre ile 2000-2500 lüks gücünde parlak ışık uygulaması ile birlikte akşam saatlerinde parlak ışıktan kaçınma önerilebilir (Rosenthal ve ark. 1990). Ancak, hastaların sabah kalkma güçlüğü yaşamaları, sosyal ve mesleki yaşamın aksama ihtimalinin bulunması parlak ışık uygulamasını güçleştirebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, akşam saatlerinde melatonin uygulamasının GUFB tedavisinde etkin bir seçenek olduğu bildirilmektedir (Dahlitz ve ark. 1991, Nagtegaal ve ark. 2000, Van Geijlswijk ve ark. 2010). Melatoninin kendisi, ramelteon ve tasimelteon gibi seçici melatonin reseptör (MT1/MT2) agonistleri tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Akşam saatlerinde melatonin uygulaması fazın erkene kaymasını sağlar. Dört hafta boyunca planlanan yatma saatinden 6-7 saat önce 0.3-3 mg melatonin uygulaması ile başarılı sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Melatonin etkin bir tedavi olarak bildirilmesine rağmen kullanım dozu, süresi ve zamanlaması hakkında bir görüş birliği bulunmamaktadır. Ancak melatonin uygulama zamanının dozundan daha önemli olabileceği belirtilmektedir (Nagtegaal ve ark. 1998, Munday ve ark. 2005). Melatoninin yan etki profili düşük olarak kabul edilse de, uzun süreli etkileri tam olarak bilinmemektedir (Yetkin 2007).

Erken Uyku Fazı Bozukluğu

Erken uyku fazı bozukluğu (EUFB), arzu edilen ya da sosyal olarak kabul edilen zamanlardan daha erken uyuma ve uyanmayı tanımlar. Etkilenen bireyler, en az 3 ay boyunca, klasik uykuya dalma saatlerine kadar uyanık kalmada ve sabah erken saatlerde uykuyu sürdürmede güçlük yaşarlar. İstenilen ya da sosyal yönden kabul gören uyku zamanlarına göre uyku saatlerinde iki saat ya da daha fazla öne kayma bulunur. Hastalarda sıklıkla istemsiz olarak 18:00-21:00 saatleri arasında uykuya dalma ve 02:00-05:00 saatleri arasında uyanma vardır (Moldofsky ve ark. 1986, AASM 2014, Abbott ve ark. 2015). Uyku-uyanıklık saatleri erkene kaymış olup uyku periyodu genellikle sabittir. Erken uyku fazı özelliğine uyulduğunda, yaşa göre toplam uyku süresi ve kalitesi normal sınırlardadır (Martinez ve Lenz 2010). Hastalar sabah erken uyanmalarına rağmen dinlenmiş ve tazelenmiş şekilde güne başlarlar. Ancak, erken uyuma zamanını geciktirdiklerinde sabah erken saatlerde uyanıp kronik uyku yoksunluğu yaşarlar.

Sıklığı GUFB'ye göre daha seyrektrir. İleri yaş önemli bir risk faktörüdür. Genç yaşlarda oldukça nadir görülürken, orta yaş ve yaşlılarda prevalansı yaklaşık %1 oranındadır (Schrader ve ark. 1993, AASM 2014). Toplum tabanlı güncel bir çalışmaya göre, yetişkin nüfusta tanımlamaya bağlı olarak prevalansın %0.25 ile %7 arasında değiştiği, yaş ile birlikte arttığı ve erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Paine ve ark. 2014).

EUFB patofizyolojisi GUFB'de olduğu gibi anlaşılammış olmakla birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin patofizyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Olağan dışı kısa endojen sirkadiyen periyot (24 saatten daha kısa) veya sirkadiyen zamanlama ile uyku homeostatik süreç etkileşimindeki değişmeler, EUFB patofizyolojisinde ileri sürülen mekanizmalardır (Jones ve ark. 1999, Duffy ve ark. 2002). PER2 (Human period 2) ve CK1 (Casein Kinase 1) delta genlerindeki kayıp mutasyonlar, ailesel tip EUFB ile ilişkili bulunmuştur (Toh ve ark. 2001, Xu ve ark. 2005).

Uyku günlüğünün mümkünse aktigrafı kaydı ile beraber en az yedi gün süre boyunca uygulanması tanı için oldukça yararlıdır. İleri düzey araştırmalarda, loş ışık melatonin başlangıç testi ile endojen ritmin çevre ile senkronizasyon uyumu saptanabilmektedir. En az ardışık yedi gün, eğer mümkünse aktigrafı kaydı ile birlikte, uyku fazının erken saatlere kaydığının gösterilmesi ile tanı konulur. Loş ışıkta bazal melatonin başlangıç değeri ve minimum vücut çekirdek ısısının ölçümünde endojen sirkadiyen fazın erkene kayması gösterilebilir. Depresyonda da sabah erken uyanma olduğu için ayrırcı tanıda depresyonun dışlanması önemlidir. EUFB için polisomnografi, diğer uyku bozukluklarının ayrırcı tanısı dışında endike değildir (AASM 2014, Abbott ve ark. 2015).

Kronoterapide, arzu edilen uyku periyodu sağlanana kadar her iki günde bir uyku zamanı 3 saat erkene alınır. Uygulanma zorluğu nedeni ile, özellikle yaşlı hastalarda, pratik bir tedavi yöntemi değildir (Barion ve Zee 2007). Akşamları saat 19:00-21:00 arası 2 saatlik parlak ışık uygulaması ve sabah erken saatlerden ışıktan kaçınma ile endojen fazda gecikme ve uyku etkinliğinde artış sağlanabilir (Campbell ve ark. 1993, Lack ve Wright 1993). Teorik olarak, melatoninin sabah saatlerinde uygulanması ile endojen fazı geciktirmesi mümkün gibi görünse de tedavide etkinliği ve güvenilirliğine dair yeterli kanıtlar bulunmamaktadır. Ayrıca melatoninin sabahları yaratacağı sedasyon hali kullanımını kısıtlamaktadır (Barion ve Zee 2007, Zhu ve Zee 2012).

Düzensiz Uyku-Uyanıklık Ritim Bozukluğu

Bu tip sirkadiyen ritim bozukluğunda düzenli bir uyku ve uyanıklık ritmi yoktur. 24 saatlik süreç içerisinde en az 3 kez olan ve tipik olarak 2-4 saat süren kısa uyku periyotları vardır. Uyku ve uyanıklık dönemleri gün içerisinde parçalı olarak dağılmasına rağmen en uzun uyku dönemi genellikle 02:00-06:00 saatleri arasında görülür (Wagner 1996, AASM 2014). Gün boyunca toplam uyku süresi, hastanın yaşına göre normal olabilir. SKN hasarı veya fonksiyonel işlev kaybı sonucunda düzensiz uyku-uyanıklık tipi ritim bozukluğu oluşur. Katarakt ya da retinohipotalamik yollardaki bozukluklar da, ışık uyarısı için SKN'de azalmış yanıt sebebi olabilir (Zee ve Vitiello 2009).

Yaygınlığı tam olarak bilinmemektedir. Huzurevinde yaşayan yaşlılarda, Alzheimer hastalarında, travmatik beyin hasarı sonrası ve mental retardasyonda sık görülür (Witting ve ark. 1990, Wagner 1999). Yaş tek başına risk faktörü olmamasına rağmen, yaşlılığa eşlik eden medikal ve nöropsikiyatrik hastalıkların bu tip sirkadiyen ritim bozukluğu gelişiminde önemli olduğu belirtilmektedir (Ohayon ve ark. 2004). Eşlik eden hastalık olmaması durumunda; ışık, fiziksel ve sosyal aktivite gibi senkronize edici dış

uyaranlardan mahrumiyet ve kötü uyku hijyeninin varlığı düşünülmelidir. Ayrıca hastanın kullandığı ilaçlar, alkol ve madde kullanımı da ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

Hasta ve yakınları, düzensiz 24 saatlik uyku-uyanıklık ritmine eşlik eden uykusuzluk ya da aşırı uykululuk halinden yakınır. Tanı için bu tip kronik yakınmaların bulunması önemlidir. En az yedi gün boyunca uyku günlüğü tutulması ve mümkünse aktigrafik kayıtlama ile düzensiz uyku-uyanıklık periyotları gösterilebilir (AASM 2014).

Tedavi için uyku hijyeni kurallarının uygulanması önemlidir. Uyku ve uyanıklık periyotlarının planlanması yapılarak hastanın programa uyması sağlanmalıdır. Uyanıklık periyotlarında fiziksel ve sosyal aktivitelerin yapılması istenir. Geceleri sessiz ve az ışıklı ortamın oluşturulması, kalkış saatinde 1-2 saatlik parlak ışık uygulaması ile endojen ritmin çevre ile senkronizasyonu sağlanır. Davranışsal ve çevresel düzenlemeler ile birçok hastada başarılı sonuçlar alınabilmektedir (Ancoli-Israel ve ark. 2002). Psikomotor geriliği bulunan çocuklarda akşam 3 mg melatonin kullanımı ile belirtilerin kontrolünde faydalı olduğu gösterilmiştir (Pillar ve ark. 2000). Demans hastalarında ise tek başına melatonin uygulaması yarar sağlamaz (Singer ve ark. 2003).

Serbest Gidişli Uyku Fazı Bozukluğu

Hastaların neredeyse her gün bir önceki günden 1-2 saat daha geç uyuyup daha geç uyağıkları bir uyku-uyanıklık ritmi vardır. Normalde endojen sirkadiyen ritim 24 saatten biraz daha uzundur ve çevresel zaman belirteçleri ile günlük 24 saatlik periyoda senkronize olur. Işık, en önemli çevresel zaman belirteci olup endojen ritmin çevre ile senkronizasyonunu sağlayan ana faktördür. İş, okul ve sosyal yaşantı diğer çevresel zaman belirteçleri olarak sayılabilir. Endojen sirkadiyen ritim ile 24 saatlik aydınlık-karanlık döngüsü arasındaki anormal senkronizasyon neticesinde uykusuzluk ya da aşırı uykululuk yakınmaları oluşur (Zhu ve Zee 2012).

Görmesi sağlam olanlarda oldukça nadir görülmesine rağmen total körlüğü bulunanların yaklaşık % 50'sinde serbest gidişli tip sirkadiyen ritim bozukluğu bulunmaktadır. Total körlüğü bulunan kişilerde bu durumun ışığın ritim ayarlayıcı fonksiyonunun bozulmuş olması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (Sack ve ark. 2000). Uyku günlüğünün aktigrafik kaydı ile beraber en az iki hafta süre boyunca uygulanması tanı için oldukça yararlıdır. Yeterli aktigrafik kaydı ile uyku-uyanıklık döngüsünde günlük kayma gösterilebilir (Barion ve Zee 2007). Sirkadiyen fazın belirlenmesine yönelik aralıklı melatonin ölçümleri de tanı için yararlı olabilmektedir (Sack ve ark. 2007).

Tedavide davranışçı yaklaşımlar ve melatonin kullanılır. Uyku hijyeni ile birlikte düzenli uyku-uyanıklık programı oluşturulması, sosyal ve fiziksel aktivitelerin sağlanması önemlidir. Total körlüğü bulunan hastalarda melatonin kullanımı, etkin bulunmuştur (Sack ve ark. 2000). Melatonin ilk bir ay boyunca yatmadan 1 saat önce 3-5 mg dozlarında kullanılır. Senkronizasyon sağlandıktan sonra, sirkadiyen ritmin sürdürümü için gece 0.5 mg melatonin ile devam edilebilir. Görmesi normal olan hastalarda, parlak ışık uygulaması gün boyunca uygulanabilir (Lewy ve ark. 2001, Zhu ve Zee 2012).

Vardiyalı Çalışma Tipi Uyku Fazı Bozukluğu

Meslek gereği rutin uyku-uyanıklık saatlerine uymayan nöbet tarzı çalışma sonucunda oluşan uykusuzluk, aşırı uykululuk ve işlevsellik kaybına neden olan sirkadiyen ritim bozukluğudur. İş performansında düşmenin yanında, azalmış dikkat nedeni ile artmış

kazalara da neden olur (Schwartz ve Roth 2006). Ayrıca kronik yorgunluk, duygudurum bozuklukları ve gastrointestinal sorunlar da eşlik edebilir. Hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riski artmıştır (Moore-Ede ve Richardson 1985, Drake ve ark. 2004). Günlük fiziksel ve sosyal aktivitelerden uzaklaşma nedeni ile psikososyal işlevsellik bozulur. Vardiyalı sistemde çalışmak, psikiyatrik bozuklukların oluşması ve düşük yaşam kalitesi açısından olası bir risk etkenidir. Yakınmalar vardiyalı çalışma süresince devam eder (Selvi ve ark. 2010, AASM 2014).

Vardiyalı çalışma sisteminde, gündelik rutine uymayan ve düzensiz çalışma saatleri bulunur. Çalışma programları için niteliğine göre kısa periyotlu, dönüşümlü ya da sürekli olabilir. Genel olarak vardiya programlarının dönüşümlü ve yavaş geçişli olması tercih edilmektedir. Çalışan programı gece, akşam ve gündüz vardiyaları halinde birer hafta dönüşümlü olarak planlanır. Her ne kadar çalışanın çalışma performansını korumaya yönelik tedbirler ve planlamalar yapılıyor olsa da vardiyalı çalışanların yaklaşık % 10'unda vardiyalı çalışma tipi uyku fazı bozukluğu olduğu saptanmıştır (Drake ve ark. 2004).

Tanı için uyku yakınmalarının vardiyalı çalışma ile ilişkisinin saptanması önemlidir. En az bir hafta boyunca uygulanan uyku günlüğü ve aktigrafı, bozulmuş uyku yapısının gösterilmesinde oldukça yararlıdır. Depresyon, alkol ve madde kullanımı gibi komorbid psikiyatrik bozukluklar araştırılmalıdır (Barion ve Zee 2007). Tedavide amaç, bireyin uyku ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Böylece iş performansının artması sağlanırken kaza riski de azaltılmış olacaktır. Tedavi için genellikle davranışçı ve farmakolojik yaklaşımların eşzamanlı yapılması gerekir. Uyku hijyeni eğitimi, parlak ışık uygulaması, sedatif ve uyanıklığı artırıcı ajanlar tedavide kullanılan yaklaşımlardır.

Gece vardiyası çalışanlarında, gece boyunca uyanık ve dikkatin sürdürümü önemli bir sorundur. Çalışma öncesinde 1-2 saatlik kısa süreli uyku ile uyanıklık ve performans artışı sağlanabilir. Ayrıca çalışmanın ilk iki saati içerisinde kafein tüketiminin, gece boyunca uyanıklığı sağladığı ve çalışma sonrası uykuyu etkilemediği gösterilmiştir (Walsh ve ark. 1995). Gece çalışma süresince aralıklı (20 dakika/saat) ya da sürekli (3-6 saat) olarak parlak ışık uygulanabilir. Bazı iş yerlerinde aydınlatma sistemi buna göre dizayn edilmiştir. Işık uygulaması iş bitimine 2 saat kala kesilmelidir. Eve dönüşte ışıktan kaçınmak için güneş gözlüğü kullanılabilir. Uyku kalitesinin artırılması için eve dönüş sonrası geciktirilmeden uykunun başlatılması, odanın sessiz olması ve perdelerin ışık almayacak şekilde düzenlenmesi önerilir. Çalışma sırasında parlak ışık uygulaması ile sabah ışıktan kaçınma genellikle yeterli olmaktadır (Boivin ve James 2002, Crowley ve ark. 2003). Ancak buna rağmen, uyanıklığı sürdürme ya da uykusuzluk yakınması olanlarda psikofarmakolojik yaklaşımlar kullanılabilir. Gece vardiyasına başlamadan önce 200 mg modafinil kullanımının, çalışanlarda gece boyunca uyanıklık ve performans artışı sağladığı bildirilmiştir (Czeisler ve ark. 2005). Sabah melatonin kullanımı ile sirkadiyen ritimde gecikme sağlanarak uyku düzeninin sabaha çekilmesi sağlanabilir. Ayrıca melatoninin hipnotik etkisi, sabah uykuya dalmada faydalı olabilir (Barion ve Zee 2007). Gündüz uykuyu başlatma ve sürdürme sorunu devam edenler için kısa etki süreli başta olmak üzere hipnotiklerden yararlanılabilir (Sevim 2011).

Jet Lag Tipi Uyku Fazı Bozukluğu

Jet lag, yani zaman dilimi değişikliği sendromu, genellikle uzun mesafeli uçuşlardan sonra gelişir. Aralarında belirgin zaman dilimi farkı bulunan bölgelerin hızlı bir şekilde

geçilmesi, endojen sirkadiyen ritim ile çevresel koşullar arasında uyumsuzluğa neden olur ve vücut hızla değişen yeni zaman dilimine uyum sağlayamaz. Vücudun endojen ritmi, gidilen bölgedeki zaman diliminde de aynı ritmini sürdürmeye devam ettiği için uyku düzeninde ve bedensel işlemlerde geçici bozulmalar ortaya çıkar. Yaşlılarda, gençlere oranla daha fazla uyum sorunu ve olumsuz etkilenmeler görülür (Moline ve ark. 1992). Gündüz yorgunluk ve uykululuk hali, gece uyku bozuklukları, duygudurum değişiklikleri, odaklanma güçlüğü ve gastrointestinal problemler sık görülen belirtilerdir. Belirtilerin şiddeti, yolculuğun yönüne ve geçilen zaman dilimi sayısına göre değişiklik gösterebilir. Batıya nazaran doğu yönüne yapılan seyahatlerde endojen sirkadiyen ritmin varılan bölgeye uyumu daha güçtür. Çünkü endojen sirkadiyen ritmin 24 saatten biraz daha uzun olması nedeni ile uyku fazının geciktirilmesi erkene çekilmesinden daha kolaydır. Doğuya yapılan seyahatlerde varış zaman dilimine göre kişinin endojen ritminde faz gecikmesi olur ve güncel koşullara uyum sağlanabilmesi için uyku fazının erkene kaydırılması gerekir (Barion ve Zee 2007, Zee ve ark. 2013).

Tedavi şekli seyahat süresine ve yönüne bağlı olarak değişiklik gösterir. Kısa süreli yolculuklarda endojen sirkadiyen ritmin korunması daha faydalı olacaktır. Doğuya doğru yapılacak seyahat öncesinde sabah saatlerinde ışığa maruz kalma sağlanırken, akşam saatlerinde ışığa maruz kalmaktan kaçınılır. Böylece seyahat öncesinde endojen faz erkene kaydırılarak yolculuk sonrası oluşacak faz gecikmesi önlenilmeye çalışılır. Seyahat sonrasında ilk 2-3 gün sabah erken saatlerde ışıktan kaçınma, öğleden sonra ise ışıklı ortamda bulunmak önerilir. Batıya doğru yapılan seyahatlerde, seyahat öncesinden uyku saatlerinin geciktirilmesi ile endojen ritmin varış saat dilimine hazırlığı sağlanabilir. Ayrıca seyahat sonrasında, gidilen bölgedeki uyuma saatine kadar uyumamaya çalışılmalıdır (Eastman ve ark. 2005, Zhu ve Zee 2012).

Melatoninin varış sonrası dört gün boyunca uykudan önce 2-5 mg dozlarında alınması, jet lag semptomlarını önlediği ya da azalttığı ve yeni endojen sirkadiyen ritmin oluşmasına katkıda bulunduğu belirtilmektedir (Suhner ve ark. 2001, Herxheimer ve Waterhouse 2003). Duruma göre, uykudan önce düşük doz kısa-orta etkili benzodiazepinler ya da zolpidem ve zopiklon gibi benzodiazepin reseptör agonistleri kullanılabilir. Hipnotikler, jet lag sendromuna bağlı uyku bozukluklarında etkili tedaviyi sağlamasına rağmen, yan etkiler açısından kontrollü ve kısa süreli kullanılmalıdır. Sabah uykululuğun giderilmesinde kafein etkili olabilir. Ayrıca bol sıvı tüketimi, alkolden uzak durmak ve gün içerisinde hafif egzersizlerin yapılması önerilir (Jamieson ve ark. 2001, Lu ve Zee 2006, Zee ve ark. 2013).

Sonuç

SRUB'ler, kişinin çevresel ve sosyal koşullarına uygun olan uyku-uyanıklık zamanlamasının bozulduğu durumlardır. Endojen ritim ile dış çevre arasındaki uyumsuzluğa bağlı olarak uyku zamanlaması kalıcı veya tekrarlayıcı biçimde bozulur. Uykusuzluğa, aşırı uykululuğa ya da her ikisine birden neden olurlar. Bunun sonucunda sosyal, akademik ve mesleki alanlarda fonksiyonel kayıplar görülür. SRUB'lerin yaygınlığı göz önünde bulundurulurken, uyku ile ilgili yakınmaları bulunan tüm hastalarda ayırıcı tanıda değerlendirilmeleri gereklidir. Tanı için kapsamlı bir anamnez ile uyku günlüğünün tutulması yeterli olmaktadır. Uyku günlüğünün aktigrafı kaydı ile desteklenmesi önerilir. PSG, tanı için rutinde gerekli olmayıp alta yatan ya da birlikte olduğundan kuşku duyulan diğer uyku bozukluklarının dışlanması için uygulanabilir. Tedavilerin SRUB'e neden

olması mümkün çevresel, sosyal ve davranışsal etmenlerin de dahil edilerek planlanması önemlidir. Uyku hijyeninin sağlanması, parlak ışık uygulaması ve melatonin gibi psiko-farmakolojik yaklaşımlar tedavilerde etkin olarak kullanılan yöntemlerdir.

Kaynaklar

- Abbott SM, Reid KJ, Zee PC (2015) Circadian rhythm sleep-wake disorders. *Psychiatr Clin North Am*, 38:805-823.
- Abe T, Inoue Y, Komada Y, Nakamura M, Asaoka S, Kanno M et al. (2011) Relation between morningness-eveningness score and depressive symptoms among patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep Med*, 12:680-684.
- American Psychiatric Association (APA) (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington, VA, American Psychiatric Association.
- American Academy of Sleep Medicine (AASM) (2014) *The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition*. Darien, IL, American Academy of Sleep Medicine.
- Ancoli-Israel S, Schnierow B, Kelson J, Fink R (2001) A pedigree of one family with delayed sleep phase syndrome. *Chronobiol Int*, 18:831-840.
- Ancoli-Israel S, Martin JL, Kripke DF, Marler M, Klauber MR (2002) Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients. *J Am Geriatr Soc*, 50:282-289.
- Aoki H, Ozeki Y, Yamada N (2001) Hypersensitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome. *Chronobiol Int*, 18:263-271.
- Barion A, Zee PC (2007) A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med*, 8: 566-577.
- Boivin DB, James FO (2002) Circadian adaptation to night-shift work by judicious light and darkness exposure. *J Biol Rhythms*, 17:556-567.
- Campbell SS, Dawson D, Anderson MW (1993) Alleviation of sleep maintenance insomnia with timed exposure to bright light. *J Am Geriatr Soc*, 41:829-836.
- Crowley SJ, Lee C, Tseng CY, Fogg LF, Eastman CI (2003) Combinations of bright light, scheduled dark, sunglasses, and melatonin to facilitate circadian entrainment to night shift work. *J Biol Rhythms*, 18:513-523.
- Czeisler CA, Richardson GS, Coleman RM, Zimmerman JC, Moore-Ede MC, Dement WC et al. (1981) Chronotherapy: resetting the circadian clocks of patients with delayed sleep phase insomnia. *Sleep*, 4:1-21.
- Czeisler CA, Allan JS, Strogatz SH, Ronda JM, Sánchez R, Rios CD et al. (1986) Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science*, 233:667-671.
- Czeisler CA, Walsh JK, Roth T, Hughes RJ, Wright KP, Kingsbury L et al. (2005) Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder. *N Engl J Med*, 353:476-486.
- Çaliyurt O (2001) Duygudurum bozuklukları ve biyolojik ritim. *Duygudurum Dizisi*, 5:209-214.
- Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, English J, Arendt J, Parkes JD (1991) Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet*, 337:1121-1124.
- Drake CL, Roehrs T, Richardson G, Walsh JK, Roth T (2004). Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep*, 27:1453-1462.
- Duffy JF, Czeisler CA (2002) Age-related change in the relationship between circadian period, circadian phase, and diurnal preference in humans. *Neurosci Lett*, 318:117-120.
- Eastman CI, Gazda CJ, Burgess HJ, Crowley SJ, Fogg LF (2005) Advancing circadian rhythms before eastward flight: a strategy to prevent or reduce jet lag. *Sleep*, 28:33-44.
- Gooley JJ, Saper CB (2005) Anatomy of the mammalian circadian system. In *Principles and Practice of Sleep Medicine*. (Eds MH Kryger, T Roth, WC Dement): 335-350. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Herxheimer A, Waterhouse J (2003) The prevention and treatment of jet lag. *BMJ*, 326:296-297.
- Hohjoh H, Takasu M, Shishikura K, Takahashi Y, Honda Y, Tokunaga K (2003) Significant association of the arylalkylamine N-acetyltransferase (AA-NAT) gene with delayed sleep phase syndrome. *Neurogenetics*, 4:151-153.
- Jamieson AO, Zammit GK, Rosenberg RS, Davis JR, Walsh JK (2001) Zolpidem reduces the sleep disturbance of jet lag. *Sleep Med*, 2:423-430.
- Jones CR, Campbell SS, Zone SE, Cooper F, DeSano A, Murphy PJ et al. (1999) Familial advanced sleep-phase syndrome: a short-period circadian rhythm variant in humans. *Nat Med*, 5:1062-1065.
- Lack L, Wright H (1993) The effect of evening bright light in delaying the circadian rhythms and lengthening the sleep of early morning awakening insomniacs. *Sleep*, 16:436-443.

- Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, Sack RL (1992) Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int*, 9:380-392.
- Lewy AJ, Bauer VK, Hasler BP, Kendall AR, Pires ML, Sack RL (2001) Capturing the circadian rhythms of free-running blind people with 0.5 mg melatonin. *Brain Res*, 918:96-100.
- Lu BS, Zee PC (2006) Circadian rhythm sleep disorders. *Chest*, 130:1915-1923.
- Martinez D, Lenz Mdo C (2010) Circadian rhythm sleep disorders. *Indian J Med Res*, 131:141-149.
- Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Saitoh H, Mishima Y (2005) The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 133B:101-104.
- Moldofsky H, Musisi S, Phillipson EA (1986) Treatment of a case of advanced sleep phase syndrome by phase advance chronotherapy. *Sleep*, 9:61-65.
- Moline ML, Pollak CP, Monk TH, Lester LS, Wagner DR, Zendell SM et al. (1992) Age-related differences in recovery from simulated jet lag. *Sleep*, 15:28-40.
- Moore-Ede MC, Richardson GS (1985) Medical implications of shift-work. *Annu Rev Med*, 36:607-617.
- Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B et al. (2007) Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*, 30:1445-1459.
- Munday K, Benloucif S, Harsanyi K, Dubocovich ML, Zee PC (2005) Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep*, 28:1271-1278.
- Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Smits MG, Swart AC, Van Der Meer YG (1998) Delayed sleep phase syndrome: A placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. *J Sleep Res*, 7:135-143.
- Nagtegaal JE, Laurant MW, Kerkhof GA, Smits MG, van der Meer YG, Coenen AM (2000) Effects of melatonin on the quality of life in patients with delayed sleep phase syndrome. *J Psychosom Res*, 48:45-50.
- Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV (2004) Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27:1255-1273.
- Ozaki S, Uchiyama M, Shirakawa S, Okawa M (1996) Prolonged interval from body temperature nadir to sleep offset in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep*, 19:36-40.
- Paine SJ, Fink J, Gander PH, Warman GR (2014) Identifying advanced and delayed sleep phase disorders in the general population: a national survey of New Zealand adults. *Chronobiol Int*, 31:627-636.
- Pereira DS, Tufik S, Louzada FM, Benedito-Silva AA, Lopez AR, Lemos NA et al. (2005) Association of the length polymorphism in the human Per3 gene with the delayed sleep-phase syndrome: does latitude have an influence upon it? *Sleep*, 28:29-32.
- Pillar G, Shahar E, Peled N, Ravid S, Lavie P, Etzioni A (2000) Melatonin improves sleep-wake patterns in psychomotor retarded children. *Pediatr Neurol*, 23:225-228.
- Regestein QR, Monk TH (1995) Delayed sleep phase syndrome: a review of its clinical aspects. *Am J Psychiatry*, 152:602-608.
- Reid KJ, Jaksa AA, Eisengart JB, Baron KG, Lu B, Kane P et al. (2012) Systematic evaluation of axis-I DSM diagnoses in delayed sleep phase disorder and evening-type circadian preference. *Sleep Med*, 13:1171-1177.
- Rosenthal NE, Joseph-Vanderpool JR, Levendosky AA, Johnston SH, Allen R, Kelly KA et al. (1990) Phase-shifting effects of bright morning light as treatment for delayed sleep phase syndrome. *Sleep*, 13:354-361.
- Sack RL, Hughes RJ, Edgar DM, Lewy AJ (1997) Sleep promoting effects of melatonin: at what dose, in whom, under what conditions, and by what mechanisms? *Sleep*, 20:908-915.
- Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ (2000) Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med*, 343:1070-1077.
- Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Vitiello MV et al. (2007) Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*, 30:1484-1501.
- Saxvig IW, Pallesen S, Wilhelmsen-Langeland A, Molde H, Bjorvatn B (2012) Prevalence and correlates of delayed sleep phase in high school students. *Sleep Med*, 13:193-199.
- Schrader H, Bovim G, Sand T (1993) The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *J Sleep Res*, 2:51-55.
- Schwartz JRL, Roth T (2006) Shift work sleep disorder: burden of illness and approaches to management. *Drugs*, 66:2357-2370.
- Selvi Y, Özdemir PG, Özdemir O, Aydın A, Beşiroğlu L (2010) Sağlık çalışanlarında vardiyalı çalışma sisteminin sebep olduğu genel ruhsal belirtiler ve yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 23:238-243.

- Selvi Y, Beşiroğlu L, Aydın A (2011) Kronobiyoloji ve duygudurum bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, 3:368-386.
- Sevim S (2011) Sirkadyen Ritim Bozuklukları. In *Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları* (Eds H Kaynak, S Ardıcı):325-332. İstanbul, Nobel Matbaacılık.
- Shirayama M, Shirayama Y, Iida H, Kato M, Kajimura N, Watanabe T et al. (2003) The psychological aspects of patients with delayed sleep phase syndrome (DSPS). *Sleep Med*, 4:427-433.
- Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, Schafer K, Gamst A, Grundman M et al. (2003) A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep*, 26:893-901.
- Sivertsen B, Pallesen S, Stormark KM, Bøe T, Lundervold AJ, Hysing M (2013) Delayed sleep phase syndrome in adolescents: prevalence and correlates in a large population based study. *BMC Public Health*, 13:1163.
- Suhner A, Schlagenhauf P, Höfer I, Johnson R, Tschopp A, Steffen R (2001) Effectiveness and tolerability of melatonin and zolpidem for the alleviation of jet lag. *Aviat Space Environ Med*, 72:638-646.
- Szymusiak R, McGinty D (2008) Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann NY Acad Sci*, 1129:275-286.
- Toh KL, Jones CR, He Y, Eide EJ, Hinza W, Virshup DM et al. (2001) An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*, 291:1040-1043.
- Uchiyama M, Okawa M, Shibui K, Liu X, Hayakawa T, Kamei Y et al. (2000) Poor compensatory function for sleep loss as a pathogenic factor in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep*, 23:553-558.
- Van Geijlswijk IM, Korzilius HPLM, Smits MG (2010) The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep*, 33:1605-1614.
- Wagner DR (1996) Disorders of the circadian sleep-wake cycle. *Neurol Clin*, 14:651-670.
- Wagner DR (1999) Circadian rhythm sleep disorders. *Curr Treat Options Neurol*, 1:299-308.
- Walsh JK, Muehlbach MJ, Schweitzer PK (1995) Hypnotics and caffeine as countermeasures for shiftwork-related sleepiness and sleep disturbance. *J Sleep Res*, 4:80-83.
- Witting W, Kwa IH, Eikelenboom P, Mirmiran M, Swaab DF (1990) Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 27: 563-572.
- Xu Y, Padiath QS, Shapiro RE, Jones CR, Wu SC, Saigoh N et al. (2005) Functional consequences of a CK1delta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature*, 434:640-644.
- Yazaki M, Shirakawa S, Okawa M, Takahashi K (1999) Demography of sleep disturbances associated with circadian rhythm disorders in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*, 53:267-268.
- Yetkin (2007) Uyku bozukluklarında tedavi. In *Psikofarmakoloji*, 3. Baskı (Ed N Yüksel): 351-363. Ankara, MN Medikal & Nobel.
- Zee PC, Manthana P (2007) The brain's master circadian clock: implications and opportunities for therapy of sleep disorders. *Sleep Med Rev*, 11:59-70.
- Zee PC, Vitiello MV (2009) Circadian Rhythm sleep disorder: irregular sleep wake rhythm type. *Sleep Med Clin*, 4:213-218.
- Zee PC, Attarian H, Videnovic A (2013) Circadian rhythm abnormalities. *Continuum : Lifelong Learning in Neurology*, 19(1):132-147.
- Zhu L, Zee PC (2012) Circadian rhythm sleep disorders. *Neurol Clin*, 30:1167-1191.

Erhan Akıncı, Uzm.Dr., Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi, İzmir; **Fatma Özlem Orhan**, Doç. Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Kahramanmaraş

Yazışma Adresi/Correspondence: Erhan Akıncı, Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi, İzmir, Turkey.

E-mail: drerhanakinci@yahoo.com

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir - No conflict of interest is declared related to this article

Çevrimiçi adresi / Available online: www.cappsy.org/archives/vol8/no2/

Geliş tarihi/Submission date: 10 Aralık/December 10, 2015 · **Kabul Tarihi/Accepted** 3 Ocak/January 3, 2016
