

Çocuk ve Ergenlerde Uyku ve Uyanıklık Bozuklukları

Uğur Tekeoğlu

Çocuk Psikiyatrisi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Rize, Türkiye.

Özet

Çocuklarda gelişim ve sağlık açısından temel unsurlardan olan uyku; beyin gelişimi, davranış düzenlenmesi ve öğrenme gibi pek çok önemli fonksiyona sahiptir. Bununla birlikte uyku; anne-çocuk ve çocuk-çevre etkileşimini olumlu yönde etkileyen, çocuğun zihinsel ve fiziksel gelişimine katkıda bulunan bir faktördür. Okul öncesi çocukların %25-50'inde çeşitli uyku sorunları tanımlanırken, okul çağı çocuklarının ve ergenlerin yaklaşık %20-30'unun uyku bozukluğu denilebilecek düzeyde sorun yaşadığı bildirilmektedir. Teknolojik elektronik cihazlardan oluşan medya ürünleri yaşamı kolaylaştıran önemli unsurlardır ancak çocukluk döneminde bu ürünlerin bağımlılık düzeyinde kullanımı sağlıklı uykuyu tehdit etmektedir. Son yıllarda, giderek artan sayıdaki çalışmalarda, nörojenetik sendromlu bireylerde uyku problemlerini hedef almıştır. Çocuklarda uyku bozukluklarının tedavisinde hastanın yaşı ve var olan uyku sorunun yanı sıra eşlik eden başka hastalıkların olup olmaması tedavi planında önemlidir. Uyku bozukluklarının teşhisinde ilk adım ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayenedir, hatta bazı uyku bozukluklarının tanısı ek tetkiklere ihtiyaç duyulmadan bunlar ile konulabilir. Bazı spesifik hastalıklardan şüphelenildiğinde ileri tetkiklerin yapılması düşünülebilir. İlaç kullanımında ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda da dikkatli olunmalıdır. Yeni hipnotiklerden oreksin reseptör antagonistleri ile ilgili araştırma ve çalışmalar son yıllarda artarak devam etmektedir. Bu makalenin amacı çocuk ve ergenlerde nadir görülen uyku ve uyanıklık bozukluklarını, nörojenetik sendromlarda ve yaygın psikiyatrik bozukluklarda eşlik eden uyku sorunlarını, pediatrik popülasyonda uykunun değerlendirilmesini, son olarak yeni çalışma ve tedavi yöntemlerini gözden geçirmektir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Uyku Bozuklukları, DORA

TFK, 2024; 7(1): 21-33.

Sleep-Wake Disorders in Children and Adolescents

Abstract

Sleep, which is one of the basic elements in terms of development and health in children; has many important functions such as brain development, behavior regulation and learning. Also sleep; is a factor that positively affects the mother-child and child-environment interaction and contributes to the mental and physical development of the child. While various sleep problems are defined in 25-50% of pre-school children, it is reported that 20-30% of school-age children and adolescents have problems that can be called sleep disorders. In recent years, an increasing number of studies have targeted sleep problems in individuals with neurogenetic syndrome. In the treatment of sleep disorders in children, the age of the patient and the existing sleep problem, as well as the presence of other accompanying diseases, are also important in the treatment plan. The first step in diagnosing sleep disorders is a detailed history and physical examination, and some sleep disorders can even be diagnosed without the need for additional testing. Further investigation may be considered when some specific diseases are suspected. Attention should be paid to the side effects that may occur in the use of drugs. Research and studies on orexin receptor antagonists, one of the new hypnotics, have continued increasingly in recent years. The aim of this article is to review rare sleep and wakefulness disorders in children and adolescents, sleep problems accompanying neurogenetic syndromes and common psychiatric disorders, evaluation of sleep in the pediatric population, and finally new study and treatment methods.

Keywords: Child, Sleep Disorders, DORA

J Med Clin, 2024; 7(1): 21-33.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: E-mail: ugurtekeoglu57@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8432-7566.

Atf/Citation: Tekeoğlu U. Çocuk ve Ergenlerde Uyku ve Uyanıklık Bozuklukları.

Copyright © Published by İstanbul Aydın Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.

GİRİŞ

Uyku, canlının çevreyle iletişiminin farklı şiddetteki uyarılarla geri döndürülebilir biçimde, kısmi, geçici ve periyodik şekilde kaybolması olarak tanımlanmaktadır. Pediatrik uyku bozuklukları oldukça yaygındır ve çocukların yaklaşık %25-40'ını etkilemektedir. Çocuk ve ergenleri etkileyen birkaç farklı uyku bozukluğu türü olmasına rağmen, her bir bozukluğun beyin gelişimi, öğrenme, hafıza, büyüme, davranış ve duyu düzenleme dâhil olmak zihinsel ve sosyal gelişimi üzerinde önemli bir etkisi bulunmaktadır (1). Erişkinlerde uyku ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki kanıtlanmış olmasına rağmen, araştırmalar depresyon, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve otizm dâhil olmak üzere çocuk ve ergenlerde uyku ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki etkileşimi henüz yeni ortaya çıkarmaya başlamıştır (2). Bu makalenin amacı çocuk ve ergenlerde nadir görülen uyku ve uyanıklık bozukluklarını, nörojenetik sendromlarda ve yaygın psikiyatrik bozukluklarda eşlik eden uyku sorunlarını, pediatrik popülasyonda uykunun değerlendirilmesini, son olarak yeni çalışma ve tedavi yöntemlerini gözden geçirmektir.

‘Normal uyku nasıldır?’ sorusuna yanıt vermek her zaman kolay olmamaktadır. Uykudaki değişiklikler ve uyku ihtiyacı yaş, cinsiyet, aydınlık-karanlık, egzersiz, hastalık, stres gibi etkenlerle belirlenir. Uyku gelişimsel bir süreçtir. Bebeklik ve çocukluk döneminde yapı ve döngüsünde meydana gelen değişikliklerle zaman içerisinde kronolojik yaşa uygun değişim göstermektedir. Yenidoğan uykuya REM (Rapid Eye Movement) ile başlarken, erişkinler 90 dk sonra REM dönemine girmektedir. REM-NonREM döngüleri küçük çocuklarda 45 dk sürerken, 9 yaş civarında 60 dk, 10 yaşından sonra da erişkinlerdeki gibi 90-110 dakikalara çıkmaktadır. Yenidoğan döneminde REM ve NonREM eşit süreli görülmektedir. Erişkin döneme doğru ise REM azalır (%25), NonREM (%50) artar (1-3).

Uyarılmışlık durumu sadece uyuma ve uyanık olma durumlarından ibaret değildir. Kişinin bu spektrumun neresinde olduğunu genellikle beş nörotransmitter belirlemektedir. Bunlar asetilkolin, histamin, dopamin, norepinefrin ve serotoninidir. Durum dengede olduğunda kişi

kendini uyanık, zinde ve işlevsel hisseder. Uyarılmışlık arttığında uykusuzluk, aşırı uyarılmışlık, panik hali ve en uçta varsanılar görülürken, uyarılmışlık azaldığında ise dalgınlık, bilişsel bozukluklar, gündüz uyku hali ve uyku görülmektedir (2, 4).

Çocuk ve ergenlerde uyku bozuklukları yaygın olmasına rağmen, doğası ve özellikleri bakımından çeşitlilik göstermektedir; bunlar yatma vakti direnci ve davranışsal olan sık gece uyanmalarından, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) veya narkolepsiye kadar değişir. Uyku bozukluğunun türü ne olursa olsun, pediatrik uyku bozukluklarının çoğunluğu tedavi edilmediği takdirde büyük olasılıkla devam etmekte ve ruh hali, davranış, gelişim ve işlevsellik üzerinde önemli bir etkiye sahip olmaktadır. Bu nedenle tüm pediatrik hastalarda uyku bozukluklarının dikkatli bir şekilde taranması gerekmektedir (1, 2).

Çocuklarda her yaş grubunda farklı uyku bozuklukları görülmektedir. Uyku başlangıcı ilişkili bozukluklar ilk 1 yaşta, uykuda solunum bozuklukları 2-5 yaş arasında, gece terörü ve diğer NonREM parasomniler 4-12 yaş arasında, gecikmiş uyku fazı sendromu ergenlerde, narkolepsi ergen ve genç erişkinlerde sık görülür. Yetersiz uyku hijyeni ise tüm yaşlarda sık olarak görülmektedir (3, 5). Uykunun değerlendirilmesi için çeşitli sınıflandırma sistemleri kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanı DSM-5, bir diğeri ise Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırma (ICSD)'sıdır (5).

NADİR GÖRÜLEN UYKU BOZUKLUKLARI

Kleine Levin Sendromu (KLS):

Kleine-Levin Sendromu (KLS), yüzyıla aşkın süredir bilinen, çoğunlukla ergenleri etkileyen, belirgin bir nedeni veya tedavisi olmayan, nadir görülen, aralıklarla tekrarlayan bir hastalıktır (5). Prevalansı tahmini 1/1.000.000-1/200.000 arasındadır. Genellikle ergenlik döneminde ve erkeklerde (3/1) daha sık görülür, ortalama başlangıcı 15 yaş öncesidir. KLS, bir ila birkaç hafta süren majör aşırı uyku ataklarının yanı sıra bilişsel, davranışsal ve psikiyatrik bozukluklarla karakterizedir. Ani, şiddetli (günde 18 saatten fazla uyku) ve tekrarlayan aşırı uyku,

bu hastalığın diğer psikiyatrik bozukluklardan ayrılmasına yardımcı olmaktadır. İlk atak genellikle birkaç saat içinde başlar, hastalar aşırı derecede yorulur (6). KLS, tekrarlayan hiper-

somni (aşırı uykululuk) grubuna aittir. 2005'te tanımlanan tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmektedir (5).

Tablo 1. Kleine Levin Sendromu Tanı Kriterleri

A. İki gün ile 5 hafta arasında süren, en az 2 defa tekrarlayan aşırı uyku atağı ve uzamış uyku süresi atağı öyküsü	
B. Bu atakların genellikle yılda 1'den fazla olması ve her 18 ayda bir en az bir kez tekrar etmesi	
C. Ataklar arasında hastanın uyanıklık durumu, bilişsel fonksiyonları, davranış ve duygudurumun normal olması	
D. Atak sırasında şu alt kriterlerden en birinin eşlik etmesi:	1. Bilişsel disfonksiyon 2. Anlama yeteneğinde azalma 3. Yeme bozukluğu (anoreksi veya aşırı yeme) 4. Hiperseksüalite
E. Hipersomnolans ve bununla ilişkili semptomların başka bir uyku bozukluğu, başka bir nörolojik ya da psikiyatrik hastalık (özellikle bipolar bozukluk), ilaç ya da madde kullanımı ile açıklanamaması	

Hastalarda klasik hipersomni, hiperfaji, hiperseksüalite üçlüsü her zaman birlikte bulunmamaktadır. Her ne kadar bazı vaka raporlarında hiperseksüalite, aşırı yeme, erkek cinsiyeti ve ergenlik başlangıcı hastalığın tipik özellikleri olarak değerlendirilse de, daha kapsamlı vaka çalışmaları artık derealizasyonu (çarpıcı bir gerçek dışılık hissi) daha çok vurgulamaktadır. Bilişsel işlev bozukluklarından kafa karışıklığı, dikkat ve bellek bozukluğu yaygın olarak görülürken, derealizasyon ise hemen hemen tüm hastalarda görülen bir özelliktir (1, 6).

Semptomlar aniden (bir saat içinde) veya birkaç gün içinde aşamalı olarak sona ermektedir. Hastalar uyanık oldukları dönemde genellikle apatik ve konfüze görünürler. Hastaların yemek ve tuvalet ihtiyaçları için spontane olarak uyanabildikleri, uyumaları engellendiğinde ise sinirli oldukları gözlenmektedir. Ataklar arası dönemde uyku bozukluğu görülmez, ayrıca kişinin bilişsel özellikleri, davranış ve ruh hali normaldir. İlerleyen yaşla birlikte, ataklar hem sıklık olarak azalır hem de daha az uyku miktarıyla birlikte erişkinlikte kaybolma eğilimindedir. Ancak hastaların yaklaşık %15'inde 20 yıldan fazla süren hastalıktan sonra herhangi bir iyileşme belirtisi görülmemektedir (6, 7).

Etyopatogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Otoimmün mekanizmalar ve mental stresin

etkili olabileceği düşünülmektedir. Genellikle çoğu vaka bir enfeksiyon (%72), kafa travması veya alkol alımı gibi tanımlanabilir bir tetikleyici olaydan sonra başlamaktadır. Hipotalamusun uyku, iştah ve cinsel davranışları düzenlemedeki rolü nedeniyle hipotalamik patolojiler ile KLS ilişkisi araştırılmış, ancak yapılan çalışmalarda tutarlı bir sonuca ulaşılamamıştır (5, 7).

Tanı: Klinisyen tarafından KLS semptomlarını taklit edebilecek metabolik, nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar dışlandıktan sonra tanı klinik olarak konmaktadır. Beyin görüntülemelerinde özgül patoloji saptanmaz. Elektroensefalografi (EEG)'de alfa, delta veya teta ritimlerinde bir yavaşlama görülebilmektedir, ancak KLS tanısı için özgül değildir. Polisomnografide toplam uykululuk süresinde artış görülür (2, 6). Ataklar sırasında ve ataklar arasında fonksiyonel beyin görüntülemenin tanıyı desteklemek için faydalı olabileceği bildirilmektedir (7). SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) ile beyin fonksiyon bozukluğunun beklenenden daha büyük olduğu ve hem kortikal hem de subkortikal alanları kapsadığı gösterilmiştir. Ayrıca son zamanlarda birkaç vakada gözlemlenen KLS sonrası kalıcı hafıza ve SPECT kusurları, iyi huylu olduğu varsayılan bir hastalıkta uzun vadeli beyin hasarı olasılığını artırmaktadır (6, 7).

Tedavi: KLS'de birçok ilaç denemesi hayal kırıklığı yaratmıştır. Bununla birlikte, birkaç ilaç, ataklar sırasındaki semptomların yönetilmesine ve atak tekrarının önlenmesine yardımcı olabilmektedir. Ataklar sırasında uyarıcılar (modafinil, metilfenidat ve amfetamin) nadiren faydalıdır. Amantadin (bir antiviral ajan), ilk günden beri verildiğinde ilginç bir şekilde atakların durdurulmasına yardımcı olabilmektedir. Psikotik semptomlar uzun süreli ve belirgin olduğunda atipik antipsikotikler (risperidon ve aripiprazol) kullanılabilir. Eşlik eden anksiyete durumunda, benzodiazepin hastalara yardımcı olmaktadır. Ataklar genellikle antidepresan ilaçlara ihtiyaç duymayacak ve onlardan fayda göremeyecek kadar kısadır. Ayrıca antidepresanların KLS'de profilaktik etkileri yoktur. Lityum ile atak tekrarının önlenmesine yönelik vaka serileri yayınlanmıştır, ancak bu ilacın KLS'de nasıl yardımcı olduğuna dair açıklama yoktur. Antiepileptikler daha az etkili görünmektedir (7).

Sonuç olarak, KLS tedavisinde hiçbir ilacın etkili olduğu kesin olarak gösterilmemiştir. Ataklar çok şiddetli değilse, en iyi tedavi destekleyicidir. Ebeveyn eğitimi bu durumda önem kazanmaktadır. Hastanın evde güvenli ve rahat bir ortamda dinlenmesine izin verilmelidir. Okul ve iş aktiviteleri semptomlar düzelen kadar ertelenmelidir. Hastanın yalnız kalmasına ve araba kullanmasına izin verilmemelidir. Eşlik eden depresyon ve anksiyete tedavi edilmelidir (3, 6, 7).

Tablo 2. Patlayan Baş Sendromu Tanı Kriterleri

A. Uykuya dalma ya da gece içinde uyanma esnasında ortaya çıkan ani şiddetli bir ses ya da başında patlama hissi
B. Bu şikâyete anlamlı bir ağrı şikâyetinin eşlik etmemesi
C. Olay sonrası korku ile kendine gelme Kişi, olayı takiben ani bir uyarılma yaşar ve çoğunlukla korku duygusu yaşar.

EHS'nin hem sıklığı hem de seyri oldukça değişken görünmektedir. Bazı hastalar yaşamları boyunca bir atak geçirirken, bazıları bir gecede çok sayıda atak geçirebilmektedir. EHS'nin seyri sabit veya düzensiz olabilir, tam veya kısmi bir remisyona girebilir ve ardından beklenmedik bir atak nüksedebilir. EHS genellikle kendi kendini sınırlayan iyi prognoza sahip bir hastalıktır (6).

Patlayan Baş Sendromu (Exploding Head Syndrome, EHS):

Patlayan baş sendromu (EHS), uykuya girerken veya uyanırken algılanan yüksek ses için kullanılan tanımlamadır (5). 1876'da nörolog Silas Mitchell tarafından tanımlanmıştır. İyi huylu nadir görülen bir parasomnidir. Bu sesler ani bir başlangıç gösterir, genellikle kısa sürelidir (birkaç saniye) ve hasta için oldukça sarsıcıdır. Her ne kadar sıklıkla ağrıyla ilişkilendirilmesede, ataklar büyük oranda korku, kafa karışıklığı ve sıkıntıya neden olmaktadır. Genellikle iyi huylu ve nadir görülen bir durumdur. İlgili makalelerin çoğu vaka raporu olduğu için kesin prevalansı bilinmemektedir. Kadınlarda daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır (8). ICSD3'e göre tanı kriterleri Tablo 2'de listelenmiştir (5). EHS sırasındaki ağrı şikâyetlerinin aslında şok ve korkunun yanlış algılanması olduğu bilinmektedir. Ancak ara sıra hafif ağrılar da görülebilmektedir. Bazı hastalar her iki kulakta da patlamalar duyarken, diğerleri kafanın içindeki sesleri algılamaktadır. EHS sırasında görme bozuklukları vakaların yaklaşık %10'unda meydana gelmektedir. Bazı hastalar şimşek veya daha genel ışık çakmalarını algılamaktadır. Gövdenin altından başa doğru yükselen (ve duyuşal patlamalardan hemen önce gelen) bir elektriksel duyumu aurası da rapor edilmiştir (8).

Etyopatogenezi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Geçici kalsiyum kanalı disfonksiyonu nedeniyle EHS ortaya çıkabilir. Ailesel hemiplejik migren veya epizodik ataksi gibi, EHS paroksizmlerinin de 19. kromozom üzerinde yer alan CACNA1A genindeki mutasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Atak en çok NREM evre 1'den uyanıklığa, uyanıklıktan NREM evre 1'e geçiş sırasında görülmektedir.

EHS teorilerinin en popüler olanı, uyanıklıktan uykuya geçiş sırasındaki beyin sapı nöronal disfonksiyonudur (2, 6, 8).

Tanı: Beyin görüntülemelerinde patoloji saptanmamaktadır. EEG’de epileptik aktivite bulunmamaktadır. Polisomnografide uyku süresi ve yapısı normaldir (8).

Tedavi: EHS için henüz açık veya kontrollü klinik çalışma yapılmamıştır, ancak klomipramin, kalsiyum kanal blokörleri, topiramet ve karbamazepin ile atak sıklığının azaldığına dair çeşitli vaka çalışmaları bildirilmiştir. Hastanın bilgilendirilmesi ve süreç hakkında şüphelerin giderilmesi, stres tetikleyicilerinin belirlenmesi ve değerlendirilmesi, sağlıklı uyku alışkanlıklarının sürdürülmesi, eşlik eden uyku bozukluklarının ve anksiyetenin tedavisi ile birlikte atak sıklığının azaldığı gözlenmiştir (3, 5, 6, 8).

Tekrarlayıcı İzole Uyku Paralizisi (TİUP): REM uykusu ile ilişkili parasomnik durumdur. Çocukluk çağında ya da adolesan dönemde başlamaktadır. Uyku paralizisi, REM bazlı atoninin uyanıklığa kadar devam etmesi durumunda ortaya çıkmaktadır. Genel popülasyonda yaşam boyu yaygınlık oranı %8 olarak

belirlenmiştir (5, 9). Etyolojisinde kronik yorgunluk, stres, düzensiz yaşam, sırt üstü yatma ve uykusuzluğun önemli olabileceği düşünülebilir, REM uykusu ile uyanıklık arasındaki karmaşanın ana neden olduğu gösterilmektedir. Göz hareketleri ve solunum sistemi etkilenmemektedir. Atak sırasında kişinin bilinci açıktır, iskelet kaslarındaki atoni nedeniyle istemli hareket yapamaz, konuşamaz. Solunum sistemi ve diyafram solunumu etkilenmemesine rağmen yardımcı solunum kasları atonik olduğu için kişi nefes alamıyormuş gibi hissedebilir. Çocuklarda yakınlarında bir başkasının varlığı hissi, göğüs kafesinde baskı hissi ve ayak sesleri gibi halüsinasyonlar bildirilebilir. Bu durum saniyeler ile dakikalar arasında sürebilmektedir. Kendiliğinden düzelebilmekte veya hastayla konuşarak, hastaya dokunarak sonlandırılabilir. Atoni ve uyanırken görülen kabusların birleşimi çoğu insan için nahoş ve kolayca anlatılamayacak bir deneyim oluşturur. Hastalar bunun yerine bunu anlamlandırmak için tıbbi olmayan açıklamaları (uzaylılar tarafından gece kaçırılma, şeytani saldırılar, karabasan gibi) kullanabilirler (3, 6, 9). Tekrarlayan izole uyku paralizisi tanı kriterleri Tablo 3’te sıralanmıştır (5).

Tablo 3. Tekrarlayıcı İzole Uyku Paralizisi Tanı Kriterleri

A. Uykunun başlangıcında ya da uyandıktan hemen sonra tekrarlayıcı, gövde ve ekstremiteleri hareket ettiremez
B. Her bir atak birkaç saniye-birkaç dakika içinde sonlanır
C. Ataklara hipnagogik halüsinasyonlar ya da rüya benzeri zihinsellik eşlik eder
D. Ataklar klinik olarak anlamlı düzeyde uyku sırasında anksiyete ya da korkuya neden olmalı
E. Bu bozukluk başka bir uyku bozukluğu (özellikle narkolepsi), ruhsal bozukluk, ilaç ya da madde kullanımı ile açıklanamamalıdır.

Tanı: Polisomnografide REM uykusundan uyanma, REM uykusuna alfa intrüzyonu ve atoninin uyanıklıkta devam etmesi görülmektedir. Ayırıcı tanıda parsiyel nöbetler, narkolepsi, katapleksi, atonik nöbetler, nokturnal panik atak, konversiyon bozukluğu, ilaç bırakımı veya ilaç kötüye kullanımı yer almaktadır (6).

Tedavi: Klinisyenlerin dikkate alması gereken en temel soru, TİUP’li hastaların tedavisinin gerçekten gerekli olup olmadığıdır. Hastaların çoğunluğu klinik olarak anlamlı bir sıkıntı ve/veya bozulma yaşamamaktadır. Psikoeğitim,

uyku hijyeninin sağlanması, uyku yoksunluğu, alkol gibi tetikleyici durumların tanımlanması ve bu durumlarda kaçınılmasıyla uyku paralizisinin azaldığı bilinmektedir. Sırtüstü veya yüzüstü pozisyonda uykudan kaçınılması önerilmektedir (6). REM uykusunu baskılayarak etki eden Klonidin, Klonazepam, TCA’lar ve SSRI’lar ile vaka çalışmaları yayınlanmıştır. TİUP için daha iyi çalışılmış farmakolojik ajanlardan biri GABA-B reseptör agonisti olan sodyum oksibattır (gamma-hidroksibütirik asit [GHB]). Katapleksi ve gündüz aşırı uykululuk-

ta 16 yaş üstünde FDA onayı mevcuttur. Yarı ömrü kısadır, bu yüzden ilk dozu yatarken, ikinci dozu 3-4 saat sonra verilir. Uykuyu düzenler, gece uyanmaları azaltır, gündüz uyanık olma halini artırır. Çocuk ve ergenlerde etkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (6, 9).

Seksomnia: Uyku ile İlişkili Anormal Seksüel Davranışlar, Uykuda Seks Hastalığı (USH):

Seksomnia, uyku sırasında cinsel içerikli sesler çıkarma, konuşma/bağırma, masturbasyon, başka bir kişiyi okşama, cinsel ilişki, ajite/saldırgan cinsel davranışlar şeklinde cinsel aktivite ile karakterize NonREM parasomnisidir. Seksomnia öncelikle kişi uykudayken yapılan herhangi bir cinsel davranışı içeren bir uyku bozukluğu olarak tanımlanmıştır. İlk olarak Fedoroff ve arkadaşları 1997 yılında uyuyan kurbanlara cinsel saldırıda bulunan erkeklerin değerlendirildiği bir vaka serisinde «parasomnik cinsel davranış» tanımlamıştır. “Seksomnia” terimi ise Shapiro ve arkadaşları tarafından 2003 yılında 11 kişiden oluşan bir vaka serisinde kullanılmıştır (6).

Seksomnialı kişilerin davranışları, utanç nedeniyle ve seksomnianın bir uyku bozukluğu olduğuna dair bilgi eksikliğinden veya davranışların bilinçli eylemlerden oluştuğu şeklindeki yanlış inançlardan dolayı klinisyenlere genellikle bildirilmemektedir. Ayrıca kişi yatakta yalnız olduğunda veya yatakta rıza gösteren bir partnerle birlikte olduğunda yine klinik başvuru yapılmamaktadır. Bununla birlikte, seksomnia bazı durumlarda tecavüz benzeri bir durum olarak da tanımlanmaktadır. Tanı kriterlerinin iyi bilinmemesi, öykü alınırken bu hastalığa özgü belirtilerin sorgulanmıyor olması, cinsel belirtiler nedeni ile hastaların ya da eşlerin belirtileri paylaşmakta zorlanmaları, bu hastalığın gerçek sıklığını saptamayı zorlaştırmaktadır (6). Yapılan çalışmalar seksomnianın sanıldığından daha yaygın olduğunu göstermektedir. Norveç’te 1.000 yetişkinin (%51 kadın) katıldığı kesitsel bir çalışmada, uykudayken yaşam boyu cinsel eylemlerin yaygınlığı %7.4 olarak bildirilmiştir. Genellikle ani olarak başlamakta ve 30 dakikadan kısa sürmektedir. Çoğu seksomnia hastası cinsel atakları hatırlamaz; bir çalışmada, hastaların %96’sı tam amnezi gördüğü saptanmıştır (10).

Tanı: Video polisomnografi ile tanı konur (10). Seksomnianın adli boyutu ile ilgili bazı endişeler bulunmaktadır. Birincisi, bu bozukluğun, gönüllü, kasıtlı seks suçlarının sorumluluğunu kabul etmekten kaçınmaya çalışanlar için uygun bir savunma oluşturmasıdır. İkinci bir endişe, seksomnianın güvenilir ve geçerli bir şekilde nasıl teşhis edileceği ve bunun, söz konusu olaylar sırasında sanığın davranışını nasıl açıklayacağıdır. Üçüncü bir endişe, uyku sırasındaki ereksiyonların neredeyse yalnızca REM uykusu sırasında, (yani istemli kasların atonisi nedeniyle uyurgezerlik oluşmayacaktır) meydana gelmesi gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Son olarak, seksomnianın zihinsel bir bozukluk olup olmadığı konusunda endişeler devam etmektedir. (6, 10) Herkes tarafından kabul edilen yeterli tanı kriterleri olmadığı için adli boyutuna karar vermek her zaman kolay olmamaktadır.

Tedavi: Bugüne kadar seksomnia hastalarına yönelik tedaviler esas olarak diğer parasomniler için etkili olan tedavilere dayanmaktadır. Seksomniadan mustarip bireylerle ilgili vaka çalışmaları, stres düzeylerini azaltma, alkol ve uyuşturucudan kaçınma ve uyku-uyanıklık düzenini bozabilecek durumlardan kaçınmanın etkili olduğunu göstermiştir. Farmakolojik tedavi önerileri orta veya uzun etkili benzodiazepinleri (özellikle klonazepam) içermektedir (10).

Nörogenetik Sendromlarda Uyku Bozuklukları:

Nörogenetik bozuklukların çoğu nadir hastalık olarak görülse bile eşlik eden uyku bozuklukları nadir değildir (%86’ya kadar) (11). Nörogenetik bozukluğu olan hastalarda uyku bozukluklarının etiyojisi; mevcut nörolojik patofizyoloji, davranış bozuklukları, psikiyatrik bozukluklar, ilaç yan etkileri ve uykuda solunum bozukluklarını içerebilmektedir. Etiyojisi ne olursa olsun, uyku bozuklukları hem hastaların hem de bakım verenlerin yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Uykuyla ilişkili bozuklukların tanımlanması ve tedavisi, nörogenetik bozukluğu olan bazı hastalarda bilişsel işlevi önemli ölçüde iyileştirebilmekte veya altta yatan hastalıkların ilerlemesini geciktirebilmektedir. Hasta ve bakım verenin yaşam kalitesini iyileştirmek için pe-

diatrik nörojenetik bozukluklarla ilişkili uyku bozukluklarının değerlendirilmesi ve yönetiminin anlaşılması önemlidir (2, 3, 12).

Down Sendromu (DS) (%31-74): Down sendromlu hastalar –diğer uyku bozukluklarının yanı sıra- üst solunum yolu patolojileri nedeniyle (midfasiyel hipoplazi, adenoid hipertrofi, rölatif makroglossi, tonsiller hipertrofi, laringomalazi, faringomalazi, subglottik stenoz, hipotiroidizm...) obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)'na yatkındır.

Prader Willi Sendromu (%35-100): Uyku bozuklukları ve/veya uyku apnesi PWS'nin minör kriterlerdendir. En sık olarak uykuya dalma-devam ettirmede zorluk, sabah erken uyanma, gündüz aşırı uyuma, horlama, solunum kaynaklı uyku sorunları görülmektedir. İlerleyen yaşla beraber uyku sorunları artmaktadır.

Angelman Sendromu (%20-80): Klinik tanı kriterlerinden biri uyku bozukluklarıdır. 2-6 yaş arasında en sık olup ilerleyen yaşla toplam uyku zamanı normale yaklaşmaktadır. En sık uykuya dalmada zorluk, gece sık uyanma ve azalmış uyku ihtiyacı görülmektedir. Angelman Sendrom'lu hastaların %90'ında görülen nöbetler uyku yapısını bozmaktadır.

Smith-Magenis Sendromu (%100): Hastaların tamamında uyku sorunları mevcuttur. Sirkadiyen ritimde bozulma hastalık için belirleyicidir, buna bağlı olarak gündüz uyku ataklarının yanı sıra uykuya dalmada zorlanma, kısa uyku siklusları ve sık gece uyanma görülmektedir.

Frajl X Sendromu'nda (%32) en sık uykuya dalma sorunları ve sık gece uyanma görülmektedir. Uyku bozukluklarının sık görüldüğü diğer nörojenetik hastalıklar Cornelia de Lange Sendromu (%12-72) ve Cri Du Chat Sendromudur (%30-50) (11, 12).

Uyku yapısının, başlangıcının, sürdürülmesinin ve kalitesinin herhangi bir biçimde bozulması, hastanın ve bakıcının yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Tanımlandığı takdirde uyku sorunları sıklıkla tedavi edilebilir. Tedavi edilmeyen uyku bozuklukları, nörojenetik bozukluğu olan hastaların bakımını oldukça zorlaştıran nörobilişsel veya davranışsal belirtilerin kötüleşmesine yol açabilmektedir.

Optimum kalitede uyku, nörobilişsel ve psikolojik işlevsellik ve gelişimde önemlidir. Uyku bozukluklarının tanımlanması, teşhis ve tedavi edilmesi, hastanın ve bakıcının yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabilmektedir (1, 12).

ÇOCUKLARDA UYKU VE PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

DEHB ve Uyku Bozuklukları:

DEHB olan çocuklarda uyku sorunları yaygındır ve bu tanıya sahip çocukların yaklaşık %25 ila %50'sini etkilemektedir (1, 13). Ebeveyn bildirimleri, aktigrafi ve polisomnografi kullanılarak, DEHB'li çocukların uyku düzenlerinde daha fazla değişkenlik, uykuya başlamada daha fazla zorluk, uyku sırasında daha fazla aktivite, huzursuz uyku ve kötü uyku kalitesi, daha kısa uyku süresi ve gündüz uykululuk olduğu bulunmuştur. Ayrıca DEHB'yi tedavi etmek için kullanılan ilaçlar (örn. uyarıcılar) ve eşlik eden psikiyatrik komorbiditeler uyku başlangıcını geciktirebilmekte ve uyku kalitesinin düşmesine neden olabilmektedir. Bu çalışmalar DEHB'nin çocuğun uykusunu önemli ölçüde bozduğunu göstermektedir (2).

Uyku sorunları ile DEHB arasındaki ilişki karmaşık ve iki yönlüdür. Primer uyku bozukluklarının DEHB'ye neden olup olmadıkları kesin olarak bilinmemektedir, ancak DEHB benzeri semptomlara neden olmaktadır. Uyku bölünmesi ve uyku yoksunluğu dikkat, ruh hali, hafıza ve öğrenme süreçlerine etki eden gündüz aşırı uykululuğa neden olabilir. Uykuda solunum bozukluğu (USB) olan çocuklarla yapılan çalışmalarda Connors ebeveyn ölçeklerinde daha yüksek hiperaktivite puanları bildirilmiştir. Yine USB'li çocukların gündüz davranış semptomlarında DEHB'yi taklit eden veya alta yatan DEHB semptomlarını şiddetlendiren bir artış görülmektedir. Bu uyku bozuklukları tedavi edildiğinde DEHB semptomlarının da hafiflediği bildirilmiştir. Son olarak, DEHB olmayan çocuklara kıyasla DEHB olan çocuklarda daha yüksek Huzursuz Bacak Sendromu (HBS)/Periyodik Eksitremite Hareket Bozukluğu (PEHB) oranları bulunmuştur. PEHB dopamin agonistleri ile tedavi edildiğinde, daha önce psikostimulanlara dirençli olan uyku kalitesi, uyku miktarı ve DEHB semptomları düzeltilmektedir (1, 3, 13). Çocuklarda ve ergen-

lerde uyku ile DEHB arasındaki ilişkinin aydınlatılmasına yardımcı olmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Uyku bozukluklarının düzeltilmesi DEHB tedavisinde genel pragmatik bir yaklaşım olarak düşünülmelidir.

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) ve Uyku Bozuklukları:

OSB'li çocuklarda görülen uyku bozuklukları çeşitleri normal gelişen çocuklara benzerdir. Ancak OSB'li çocuklarda uyku sorunları hem daha yüksek oranda (%50-80) bulunur hem de hayatı daha olumsuz etkilemektedir (1, 3). Krakowiak ve ark, OSB'li çocukların (%53), diğer gelişimsel sorunları olan (%46) ve sağlıklı gelişim gösteren çocuklara (%32) oranla daha ciddi uyku sorunları gösterdiklerini belirtmiştir (14). OSB'li çocuklarda uyku problemleri sadece gündüz davranışları, basmakalıp ve tekrarlayıcı davranışlar gibi temel belirtileri kötüleştirmez, ayrıca ebeveyn ve aile stres düzeylerini de artırır. OSB'de uyku bozuklukları ile yaş arasında bir ilişki bulunmamasına rağmen, 1 yıllık kısa takip süresine sahip bir çalışmada bu durumun yaşla birlikte azalma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. OSB (n=60), normal gelişen (n=15) ve gelişimsel geriliği olan (n=13) çocuklara polisomnografi yapılan bir çalışmada, OSB'li çocukların daha kısa toplam uyku süresine, daha yüksek yavaş dalga uyku yüzdesine ve daha az REM uyku yüzdesine sahip oldukları gösterilmiştir. Ek olarak, toplam uyku süresinin kısalması, OSB'li çocuklarda sosyal beceri eksiklikleri ve artan stereotipik davranışlarla ilişkili bulunmuştur (1, 2).

OSB'li çocuklarda uyku problemlerinin etiyojisi belirsizdir, ancak nedenler arasında melatonin üretiminin zamanlamasındaki değişiklikler, anksiyete, anormal uyku EEG'si veya beyin patolojileri yer almaktadır. Davranışsal müdahaleler, sınırlı veya orta derecede başarıyla da olsa kullanılmaktadır. Ancak OSB'li çocuklar uyku problemlerine yönelik davranışsal müdahalelere daha düşük bir yanıt oranına sahiptir (1). Bu sebeple OSB ile birlikte bulunan uyku sorunları pediatrik uyku problemlerinin farmakolojik yönetimine yönelik klinik araştırmalar açısından en yüksek öncelikli grup olarak tanımlanmıştır (2, 3).

Depresyon ve Anksiyete:

DEHB'de olduğu gibi duygudurum/kaygı bozuklukları ile uyku arasındaki ilişki karmaşık ve iki yönlüdür. Uyku bozuklukları (örn. aşırı uyku veya uykusuzluk) anksiyete ve depresyonun bir belirtisidir; aynı zamanda, bozulmuş veya yetersiz uykunun sonuçları da çoğu zaman bu bozuklukların daha da kötüleşmesine neden olmaktadır (1). Aşırı uyku hali veya çok fazla uyumak depresif ergenlerde sık görülen bir şikâyettir. Kaygı bozukluğu olan çocuklarda uyku şikâyetleri de sık görülmektedir. Yaygın kaygının yanı sıra, şiddetli stres reaksiyonları, uyum bozuklukları, korkular ve fobiler ya da ayrılık kaygısı yaşayan çocuklarda uyku sorunları da artmaktadır. Uyku bozuklukları ve duygudurum/anksiyete bozuklukları sıklıkla eşlik eden şikâyetler olduğundan, etkili tedavi hem uyku zorluklarını hem de duygudurum/anksiyete sorunlarını ele alan multimodal entegre bir yaklaşımdır. Duygudurum/anksiyete bozukluklarını farmakolojik olarak tedavi ederken, özellikle bazı antidepressanlar uyku sorunlarını şiddetlendirebileceğinden, ilacın çocuk veya ergenin uykusu üzerindeki etkisini dikkate almak önemlidir. Gevşeme stratejileri uykuya başlama gecikmesini iyileştirmek ve yatmadan önce duyulan korku ve endişeleri azaltmak için de kullanılabilir (1-3).

İnternet Kullanımı ve Uyku Bozuklukları:

İnternet ve oyun bağımlılığı, uyku bozukluklarına sıklıkla yol açmaktadır. En sık uykuda kayma, toplam uyku süresinde azalma, insomnia ve gündüz uyuklama görülmektedir (1). Uykudaki bu bozulmalar DEHB ve özellikle OSB'li çocuk ve ergenlerde daha belirgindir. Do ve ark, hem direkt olarak hem de uyku süresini azaltarak, internet bağımlılığının, ergenlerde depresyon, intihar düşüncesi, sağlık sorunları ve obeziteye yol açtığını göstermiştir (15). Ergenlerde internet bağımlılığının uykusuzluk ve şiddet eğilimine etkisini inceleyen bir çalışmada, pozitif ilişki saptanmış ve cinsiyet farkı bulunmamıştır (16). Dijital oyun bağımlılığı ve uyku bozuklukları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, ergenlerin (312 lise öğrencisi) dijital oyun bağımlılığı puanları arttıkça uyku kalitesinin azaldığı gösterilmiştir (17). İnternet ve dijital oyun bağımlılığı, uyku bozukluklarına yol açarak çocuk ve ergenlerin fiziksel ve

psikolojik sağlığını, akademik başarısını olumsuz yöne etkileyebilir. Yeterli denetim ve koruyucu önlemlerin alınmasıyla bu sorunların önüne geçilebilmektedir (1).

Uyku Bozukluklarında Değerlendirme ve Tanı:

Teşhiste ilk adım ayrıntılı anamnezdır. Bazı uyku bozukluğunun tanısı için ek tetkik gerekmemektedir. Yetişkinlerde uyku sorunlarının değerlendirilmesinden farklı olarak, çocuğun uykusu ve işleyişi hakkındaki bilgiler büyük olasılıkla bir ebeveyn veya diğer birincil bakıcı tarafından sunulur. Genel olarak uyku geçmişi yetişkinlerinkine benzese de (örneğin, uyku düzenleri ve gündüz işleyişi), çocuğun günlük yaşamının sosyal ve çevresel bağlamının da dikkate alınması gerekmektedir. Çocuklar ve ebeveynler tarafından doldurulan ölçek ve anketler ile uyku günlükleri subjektif değerlendirme araçlarıdır (1). Çocuklar İçin Uyku Bozuklukları Ölçeği, Çocuklarda Uyku Anketi, Çocuk Uyku alışkanlıkları Anketi, Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği ve BEARS (B= Bedtime Issues, E= Excessive Daytime Sleepiness, A= Night Awakenings, R= Regularity and Duration of Sleep, S= Snoring) uykunun değerlendirilmesinde yaygın kullanılan ölçeklerdir. Polisomnografi, aktigrafı, çoklu uyku latans testi ve infra-red kamera ise çocuk ve ergenlerde uyku bozukluklarının tanısında kullanılan objektif değerlendirme araçlarıdır (2, 4).

Kapsamlı bir uyku geçmişi, çocuğun uyku alışkanlıklarının tüm alanlarını kapsamalıdır; uyku düzenlerinin hafta içi günlerden hafta sonlarına ve okul günlerinden yaz tatili ve tatillere kadar önemli ölçüde farklılık gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Yatma vakti davranışından başlayarak, çocukların akşam rutinini, yatma zamanını, uyku ortamını (örneğin birlikte uyumak, ortak oda veya yatak, yatak odasında televizyon), yatma vaktindeki davranışlarını (örneğin yatma vaktinde oyalanmak, yatma vaktini reddetmek) değerlendirmek önemlidir. Çocukların sabah uyanma saati (ve sabah uyanmada zorluk), gündüz uykululuğu, yorgunluk, şekerlemeler, yemek yeme ve kafein veya enerji içeceği tüketimi dâhil olmak üzere gündüz davranışları da gözden geçirilmelidir (1-3).

ÇOCUK VE ERGENLERDE UYKU BOZUKLUĞU TEDAVİSİ:

Hastanın yaşı ve var olan uyku bozukluğuna eşlik eden başka hastalığının olup olmaması tedavi planında önemlidir. Çocuk ve ergenlerde ilaç dışı tedaviler daha fazla önem kazanmaktadır.

İlaç dışı tedaviler: Uyku eğitimi, olumlu uyku rutinleri ve uyku hijyeni, uykunun programlanması, kademeli söndürme, uyarıcı kontrolü, uyku kısıtlaması, gevşeme egzersizleri ve bilişsel davranışçı terapi çocuk ve ergenlerde kullanılan ilaç dışı tedavileri oluşturmaktadır (1, 3).

Psikofarmakolojik tedaviler: Çocuklarda uyku bozukluklarının prevalansı yüksektir ve farmakolojik tedaviye olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Bununla birlikte, ilaçların dozajı, etkinliği, tolere edilebilirliği ve güvenlik profillerine ilişkin mevcut verilerin azlığı ve ayrıca iyi tasarlanmış yeterli klinik araştırmaların bulunmaması nedeniyle, ilaçlar şu anda pediatrik popülasyonda FDA tarafından onaylanmamıştır. Uykusuzluğu olan erişkinlerde sık kullanılan sedatif antidepressanlar, benzodiazepin olmayan sedatif hipnotikler ve antihistaminikler gibi ilaçlar çocuklarda kabul edilemez risklere sahip olabilir ve rutin olarak önerilmemektedir (1). Ancak çocuklarda uyku bozukluğunun tedavisinde endikasyon dışı ilaç kullanımı yaygındır. Oldukça geniş bir yelpazedeki ilaçların yaygın olarak reçete edildiği veya önerildiği bilinmektedir. Bazıları özellikle depresyon, anksiyete veya DEHB gibi eşlik eden hastalıkları da tedavi edebildiklerinde kullanılmaktadır. Melatonin, özellikle gecikmiş uyku fazı sendromu vakalarında sıklıkla tavsiye edilmektedir (18).

Özellikle insomnia tedavisinde çok sayıda ajan kullanılmaktadır: Antihistaminikler, klonidin, melatonin, kloralhidrat, ramelteon, benzodiazepin, zopiklon, mirtazapin, trazodon, amitriptilin, atipik antipsikotikler, oreksin antagonistleri, demir, triptofan ve vitamin D. Demir, dopamin metabolizmasında rol oynamaktadır. Demir eksikliği anemisinde uyku süresinin kıaldığı ve sık uyanmaların görüldüğü bildirilmiştir. Triptofan, serotonin ve melatonin öncüdür. REM uyku süresi üzerinde etkilidir.

Vitamin D, dopamin metabolizmasında etkilidir. Eksikliğinde gündüz aşırı uyku hali görülebilmektedir. Narkolepsi tedavisinde; sodyum oksibat, amfetamin türevleri, metilfenidat, atomoksetin, modafinil ve antidepresanlar kullanılabilir. Parasomnilerin tedavisinde benzo-diazepinler (özellikle klonazepam) ve trisiklik antidepresanlar etkilidir. HBS tedavisinde levodopa, demir, pramipeksol, ropinirol, rotigotin, gabapentin ve klonidin kullanılan ajanlardır (1, 3, 19).

Sedasyon, kilo artışı, baş dönmesi yaygın görülen yan etkilerdir. Aritmi, lökopeni, antiko-linerjik yan etkiler ve solunum baskılanması gibi yan etkiler daha az sıklıkta görülsede daha ciddi sonuçları olabilmektedir. Bu yüzden ilaç kullanımında ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda dikkatli olunmalıdır. Çocuklarda uyku bozukluklarının tedavisinde amaç, doğal uyku yapısını bozmayan ilacı seçmek ve etkili olduğu en düşük dozda kullanabilmek olmalıdır. Kanıta dayalı pediatrik uyku farmakoterapi için ek araştırmalara ihtiyaç vardır (1, 19, 20). Yeni hipnotiklerden oreksin reseptör antagonistleri ile ilgili araştırma ve çalışmalar son yıllarda artarak devam etmektedir.

Oreksin Reseptör Antagonistleri:

Nöropeptitler oreksin A ve oreksin B, lateral hipotalamik bölgelerde (LHA) bulunan nöronlar tarafından sentezlenir ve uyanıklığın, enerji homeostazisinin ve beyin ödül/kaçınma sistemlerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar. Endojen oreksinler, yakından ilişkili iki G protein bağlı reseptörü, oreksin-1 (OX1R) ve oreksin-2 (OX2R) reseptörlerini aktive ederek, oreksin reseptörlerini eksprese eden projeksiyon nöronlarındaki hücre içi kalsiyum seviyelerinde geçici artışlara yol açmaktadır (21, 22).

LHA'daki oreksin nöronları duyguların, sirkadiyen ritimlerin, otonomik tonus ve iştahın düzenlenmesinde rol oynayan bölgelerden çok sayıda afferent sinyal alır. LHA'nın oreksin nöronlarından gelen sinir lifleri, bazal ön beyine, kortikolimbik yapılara ve beyin sapına, özellikle de uyanma ve uykunun düzenlenmesiyle ilgili bölgelere geniş ve yoğun projeksiyonlar yapar. Orexin üreten nöronlar uyanıkken aktiftir ve uyku sırasında sessizleşir (22).

Oreksin reseptör antagonistlerinin iki farklı sınıflandırması geliştirilmiştir: seçici oreksin reseptör antagonistleri (SORA'lar) ve ikili (dual) oreksin reseptör antagonistleri (DORA'lar). SORA'lar, OX1R veya OX2R için bağlanma afinitesine sahip oldukları için reseptör tipi seçicilik sergilemektedir. Ön çalışmalar, OX2R sinyalinin öncelikle uyarılmayı etkilediğini, ancak hem OX1R hem de OX2R sinyalinin uyku aşamaları arasında geçişte rol oynadığını göstermektedir. DORA'lar uykusuzluğun tedavisine daha bütünsel ve sistemik bir yaklaşım sunar ve uykuyu artırıcı etkileri uyarmak için her iki oreksin reseptör alt tipinde spesifik olmayan bir şekilde hareket etmektedir. Oreksin reseptör blokajı aynı zamanda kilo verme ve madde kötüye kullanma durumları içinde araştırılmaktadır. Pek çok DORA, ilgili klinik denemelerinde başarı elde etmiştir; bunlardan biri (suvorexant), 2014 yılında uykusuzluğun tedavisi için FDA onayını başarıyla almıştır (21, 22).

Klinik öncesi verilere dayanarak, uykusuzluk bozukluklarının tedavisinde seçici OX2R antagonizmasının mı yoksa DORA'nın mı tercih edildiği konusunda bazı tartışmalar olmuştur. Kemirgenlerde OX2R antagonizmasının uykuyu başlatmak veya uzatmak için yeterli olduğu görülmektedir. Teorik temellere dayanarak, sadece OX2R'nin antagonizması, OX1R'yi oreksin nöropeptitlerinin hiperstimülasyonuna karşı potansiyel olarak savunmasız bırakabilir. Ancak bunun aydınlatılması için karşılaştırmalı çalışmalar eksiktir (21).

Almoreksant: 2007 yılında geliştirilen ACT-078573 (almorexant), faz III klinik denemelerine ulaşan ilk DORA'dır. Almorexant'ın ön testleri klinik deneme aşamasına ilerledikçe, çalışmalar lokomotor aktivitesinde azalma, uyku kataplektik ataklarında artış, uyku verimliliğinde iyileşme, REM uykusunda artış ve uykuya başlama süresinde ve uykuda geçirilen sürede azalma olduğunu göstermiştir. Nispeten uzun bir yarı ömre sahip olan almorexant, diğer DORA'lara kıyasla daha uzun süreli etkilere sahiptir. Her ne kadar bu farmasötik ajan, uykusuzluk semptomlarının tedavisinde başlangıçta olumlu etkiler gösterse de, anormal yüksek karaciğer enzim konsantrasyonlarıyla ilgili

güvenlik endişeleri nedeniyle almorexant'ın klinik ilerlemesi 2011 yılında durdurulmuştur (23).

SB-649868: Yarı ömrü 3 ila 6 saat olan, ağızdan uygulanan bir DORA'dır. SB-649868'in etkilerini araştıran klinik araştırmalar, primer uykusuzluğu olan erkeklerde uyku indüksiyonunda ve uyku bakımında iyileşme, uyku gecikmesinde azalma ve uygulamadan 2 saat sonra α , β ve Θ dalgalarında artış olduğunu göstermiştir. Klinik deneme süreci boyunca uyku hali ve yorgunluk gibi minimal yan etkiler rapor edilmiştir ve ajan genellikle 80 mg'a kadar olan dozlarda iyi tolere edilmiştir (24).

Lemborexant: Faz II klinik araştırmalar, lemborexant'ın, uykusuzluğu olan hastalarda uyku gecikmesini kısaltma ve uyku başlangıcından sonra uyanmayı azaltma dâhil olmak üzere, plasebo gruplarına kıyasla ortalama uyku verimliliğini önemli ölçüde iyileştirme yeteneğini ortaya çıkarmıştır. Uyuklama, baş ağrısı ve uyku felci gibi olumsuz yan etkiler rapor edilmiştir. Genel uykusuzluk çeken hastalarda faz III denemeleri yürütülmeye devam etmektedir (25).

Filorexant (MK-6096): Uykusuzluğa yönelik tedavi uygulamalarının yanı sıra filorexant, başlangıçta epizodik migren ve diyabetik nöropati için potansiyel bir tedavi seçeneği olarak araştırılmış, ancak her iki hastalıkta da etkisiz olduğu görülmüştür. Klinik öncesi çalışmalar, farelerde 100 mg/kg dozda filorexant'ın lokomotor aktiviteyi doza bağlı bir şekilde azaltmanın yanı sıra NREM ve REM uykusunu arttırmada etkili olduğunu göstermiştir. Şimdiye kadar olumlu bir farmakokinetik profil göstermiştir. Filorexant, diğer DORA'lara göre kısa yarı ömrü (3 ila 6 saat) nedeniyle olumlu bir yan etki profiline sahiptir (26).

Suvorexant: Ağustos 2014'te FDA tarafından kontrollü bir madde olarak uykusuzluk tedavisinde onaylanmıştır. Bu da onu uykusuzluk tedavisi için halkın kullanımına sunulan tek DORA haline getirmiştir. Almorexant öncelikle REM uykusunu artırırken, suvorexant hem REM hem de NREM uykusunu desteklemesi nedeniyle daha dengeli bir uyku mimarisi profili göstermiştir. Özellikle suvorexant uykunun

başlatılmasında ve sürdürülmesinde, benzodiazepinlerde olan bağımlılık, çekilme, rebound, konfüzyon, amnezi ve solunum depresyonu gibi yan etkileri olmadan etkili olabilecek gibi görünmektedir (27).

OSB ve mental retardasyon gibi nörogelişimsel bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde uyku bozukluğu tedavisi yüksek yan etki yükü, paradoksal yanıtlar ve tedaviye direnç nedeniyle zor olabilmektedir. Bu nedenle özellikle bu hasta grubunda yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır. Nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklarda DORA kullanımının etkilerine dair çalışmalar hız kazanmaktadır. İnsomnia tanılı, nörogelişimsel bozukluğu olan 4 çocuk hastada suvorexant kullanımına ilişkin yakın zamanlı çalışmada, bir hastada uykuya başlama ve sürdürmede güçlü bir yanıt alınırken, birinde trazodon ile kombinasyonunda önemli bir iyileşme görülmüştür. Diğer iki hastada ise hafif fayda görülmüş veya hiç görülmemiştir. Bu çalışmada hafif ya da orta derecede yan etkiler görüldüğü bildirilmiştir. DORA gibi yeni tedavi seçeneklerinin güvenliğini ve etkinliğini belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (28).

SONUÇ

Çocuk ve ergenlerde uyku sorunları çok sık görülmekte, ancak sıklıkla gözden kaçabilmekte ve yeterince sorgulanmamaktadır. Yaşanan uyku ile ilişkili sorunların çocuk ve ergenlerin bilişsel yetilerini, dikkat ve öğrenme becerilerini, akademik başarılarını ve gündelik işlevselliklerini etkilediği kanıtlanmıştır. Bu bozukluklar yeterince tedavi edilmediğinde olumsuz sonuçların ortaya çıktığını gösteren kanıtlar vardır. Farklı pediatrik yaş aralıkları dikkate alınarak spesifik uyku bozukluklarına yönelik kanıta dayalı farmakolojik kılavuzların geliştirilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Uyku sorunlarının yaygınlığı ve klinik sonuçları göz önüne alındığında çocuk ruh sağlığı kliniklerine başvuran tüm çocuk ve ergenlere kapsamlı bir uyku değerlendirmesi yapılması kritik önem taşımaktadır (1-4, 20).

Yazar Katkıları

Kavramsallaştırma; UT, denetim; UT, yazma; UT, inceleme; UT, düzenleme; UT, orijinal tas-

lak hazırlama; UT. Yazar yazının yayınlanmış versiyonunu okudu ve kabul etti.

Çıkar Çatışması

‘Çocuk ve Ergenlerde Uyku ve Uyanıklık Bozuklukları’ isimli makalenin herhangi bir kurum, kuruluş ve kişi ile çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Akay AP, Ercan ES. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları: Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği; 2021. 697 p.
2. Meltzer LJ, Mindell JA. Sleep and sleep disorders in children and adolescents. *Psychiatric Clinics* 2006;29(4):1059-76.
3. CANPOLAT M, Hüseyin P, GÜMÜŞ H. Çocuklarda Uyku Bozuklukları: Akademisyen Kitabevi; 2023.
4. Stores G. Practitioner review: assessment and treatment of sleep disorders in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1996;37(8):907-25.
5. Medicine AAoS. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual; 2005.148-52.
6. Selvi H, Coşar B. Uyku Bozuklukları. *Psikiyatride Kültüre Özgü Sendromlar. Türkiye Klinikleri* 2022;13-20.
7. Arnulf I. Kleine-levin syndrome. *Sleep medicine clinics* 2015;10(2):151-61.
8. Sharpless BA. Exploding head syndrome. *Sleep medicine reviews* 2014;18(6):489-93.
9. Sharpless BA. A clinician’s guide to recurrent isolated sleep paralysis. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2016;1761-7.
10. Organ A, Fedoroff JP. Sxosomnia: sleep sex research and its legal implications. *Current psychiatry reports* 2015;17:1-8.
11. Öz Tuncer G, Aksoy A. Çocuklarda Nörojenetik Sendromlarda Uyku Bozuklukları. *Türkiye Klinikleri* 2020;76-80.
12. Dossier LBM, Vaughn BV, Fan Z. Sleep disorders in childhood neurogenetic disorders. *Children* 2017;4(9):82.
13. Lewis KJ, Martin J, Gregory AM, et al. Sleep disturbances in ADHD: Investigating the contribution of polygenic liability for ADHD and sleep-related phenotypes. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2023;32(7):1253-61.
14. Krakowiak P, Goodlin Jones B, Hertz Picciotto I, et al. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: A population-based study. *Journal of sleep research* 2008;17(2):197-206.
15. Do YK, Shin E, Bautista MA, Foo K. The associations between self-reported sleep duration and adolescent health outcomes: what is the role of time spent on Internet use? *Sleep medicine* 2013;14(2):195-200.
16. Evli M, Şimşek N, Işıkgöz M, Öztürk Hİ. Internet addiction, insomnia, and violence tendency in adolescents. *International journal of social psychiatry* 2023;69(2):351-61.
17. Tuncay B, Göger B. Ergenlerde Dijital Oyun Bağımlılığı ve Uyku Kalitesi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Journal of Turkish Sleep Medicine* 2022;9(1).
18. McDonagh MS, Holmes R, Hsu F. Pharmacologic treatments for sleep disorders in children: a systematic review. *Journal of child neurology* 2019;34(5):237-47.
19. Çıtak Kurt AN. Çocuklarda Uyku Psikofarmakolojisi. *Türkiye Klinikleri* 2020;97-102.
20. Chhangani B, Greydanus DE, Patel DR, Feucht C. Pharmacology of sleep disorders in children and adolescents. *Pediatric Clinics* 2011;58(1):273-91.
21. Muehlan C, Vaillant C, Zenklusen I, et al. Clinical pharmacology, efficacy, and safety of orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia disorders. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2020;16(11):1063-78.

22. Janto K, Prichard JR, Pusalavidyasagar S. An update on dual orexin receptor antagonists and their potential role in insomnia therapeutics. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2018;14(8):1399-408.
23. Roecker AJ, Cox CD, Coleman PJ. Orexin receptor antagonists: new therapeutic agents for the treatment of insomnia. *Journal of Medicinal Chemistry* 2016;59(2):504-30.
24. Bettica P, Squassante L, Zamuner S, et al. The orexin antagonist SB-649868 promotes and maintains sleep in men with primary insomnia. *Sleep* 2012;35(8):1097-104.
25. Murphy P, Moline M, Mayleben D, et al. Lemborexant, a dual orexin receptor antagonist (DORA) for the treatment of insomnia disorder: results from a Bayesian, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2017;13(11):1289-99.
26. Connor KM, Mahoney E, Jackson S, et al. A phase II dose-ranging study evaluating the efficacy and safety of the orexin receptor antagonist filorexant (MK-6096) in patients with primary insomnia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2016;19(8):pyw022.
27. Snyder E, Ma J, Svetnik V, et al. Effects of suvorexant on sleep architecture and power spectral profile in patients with insomnia: analysis of pooled phase 3 data. *Sleep Medicine* 2016;19:93-100.
28. Besterman AD, Jeste SS. Dual orexin receptor antagonists for insomnia in youth with neurodevelopmental disorders: a case series and review. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2023;32(3):527-31.