

Gecikmiş Uyku Fazı Tipi Uyku Bozukluğu ve Kronoterapi

Dr. Feride GÖKBEN HIZLI¹, Dr. Mehmet YÜCEL AĞARGÜN²

Özet / Abstract

Gecikmiş uyku fazı tipi uyku bozukluğu (GUFTUB) uykuya dalmada zorluk ve istenilen saatte uyanmada güçlük ile sonuçlanan bir biyolojik ritim bozukluğudur. GUFTUB hastaları kronoterapi, parlak ışık tedavisi, B12 vitamini ya da melatonin uygulaması ile tedavi edilebilirler. Kronoterapi yatma zamanının sistemli olarak geciktirildiği davranışçı bir tekniktir. Bu olgu sunumunda uykuya geç dalma yakınması olan 48 yaşındaki bir kadın hasta ve kronoterapinin tedavide kullanımı anlatılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Gecikmiş uyku fazı tipi uyku bozukluğu, sirkadyen ritim, kronoterapi

SUMMARY: Delayed Sleep Phase Type Sleep Disorder and Chronotherapy

Delayed sleep phase type sleep disorder is a circadian rhythm disorder that results in symptoms of sleep-onset insomnia and difficulty awakening at a desired time. Patients with delayed sleep phase-type sleep disorder can be treated with chronotherapy, light therapy, vitamin B12, or melatonin. Chronotherapy is a behavioral technique in which sleep time is systematically delayed. Herein we report a 48-year-old woman that presented with delayed sleep onset and describe chronotherapy as a treatment approach.

Key Words: Delayed sleep phase type sleep disorder, circadian rhythm, chronotherapy

Geliş Tarihi: 06.12.2007- Kabul Tarihi: 18.04.2008

¹Uzm., ²Prof., Nöropiskiyatri İstanbul Hastanesi, Erişkin Psikiyatri Bl., İstanbul.
Dr. Feride Gökben Hızlı, e-posta: ghizli@npistanbul.com

GİRİŞ

İnsanda, biyolojik ritimlerle sosyal ritimler arasındaki uyum, kişilerarası ilişkiler ve davranışlarda belirleyici ve önemli bir rol oynar. Bu iki ritim arasındaki uyumsuzluğun derecesine bağlı olarak davranışsal, sosyal ve fiziksel sağlığa ilişkin sorunlar ortaya çıkabilir. Sirkadyen ritim bozukluğu gösteren bireylerde başta depresyon olmak üzere psikiyatrik bozukluklar sık olarak görülür; buna karşın psikiyatrik bozukluklarda da bir dizi sirkadyen değişiklikler ortaya çıkar.

Psikiyatrik sınıflandırma sistemlerinde sirkadyen ritim uyku bozuklukları oldukça iyi tanımlanmıştır. DSM IV-TR'de sirkadyen ritim uyku bozuklukları arasında gecikmiş uyku fazı tipi uyku bozukluğu (GUFTUB), vardiyalı çalışma (shift work) tipi uyku bozukluğu, jet lag tipi uyku bozukluğu ve belirlenmemiş tip uyku bozukluğu yer alır.

Geç uykuya dalma ve geç uyanma şeklinde kalıcı bir uyku-uyanıklık ritminin söz konusu olduğu GUFTUB'da arzu edilen saatlerde uykuya dalma ve uykudan uyanarak güne başlama gerçekleştirilemez. İlk kez 1979 yılında (Weitzman ve ark. 1979) tanımlanan bozukluk, uykuya başlangıç insomniası gibi gözükür ve geç kalmayla karakterize bir ritim gecikmesi şeklinde algılanmıştır. Bu bozuklukta uyku-uyanıklık ritmindeki gecikme, endojen sirkadyen ritimlerin (vücut ısısı ve plazma melatonin düzeyi gibi) ölçümlerinde de gözlenir. Bu bozukluğa sahip kişiler genel olarak kronik uyku yoksunluğu içindedirler ve gece saatlerinde uykusuzluk, buna karşın gündüz saatlerinde uykululuk gösterirler. Sonuç olarak okul, iş ve toplumsal ilişkilerle ilgili sorunlar yaşarlar.

Bozukluk genellikle geç çocukluk ve erken erişkinlik dönemleri arasında bir yaşta başlar. Ergenler arasında yaygınlığı yaklaşık % 7 (Regestein ve Pavlova 1995) ve erişkinlerde yaygınlığı % 0.17- 0.7 arasında bildirilmiştir (Schrader ve ark. 1993, Ando ve ark. 1995). Hastaların anamnezlerinde sıklıkla epizodik bir gidiş ve başarılı olmayan tedavi girişimleri bulunur. Joseph-Vandenpool ve arkadaşları (1988) daha sonraları GUFTUB'u gözden geçirerek üç ölçüt daha eklemişlerdir: 1) uyku örüntüsüne bağlı olarak ortaya çıkan kötü iş ve sosyal işlevsellik, 2) uyku-uyanıklık saatlerini daha öne almaya yönelik başarısız girişimler ve 3) sabah uyanıklık halinin güçlüğü sağlanması.

GUFTUB'un patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak birçok araştırmacı endojen sirkadyen ritmi düzenleyen homeostatik mekanizmaların bozukluğunu sebep olarak göstermiştir. Pineal bezden salınan

melatonin, sirkadyen ritmi ve vücut ısısı ritmini düzenler. Akşam saatlerinde uygulanan melatonin uyku fazında erkene kaymaya, sabah erken saatlerde uygulanan melatonin ise uyku fazında geç saatlere kaymaya sebep olmaktadır (Okawa ve Uchiyama 2007). Human period 3 geni ve 3111 CLOCK geni polimorfizminin GUFTUB gelişimindeki önemi araştırmalarda bildirilmiştir (Ebisawa ve ark. 2001, Iwase ve ark. 2002, Hamet ve Tremblay 2006).

GUFTUB'un tedavisinde en yaygın kullanılan tedavi seçenekleri fototerapi ya da parlak ışık tedavisi, melatonin uygulaması, B12 vitamin uygulaması ve kronoterapidir (Dagan 2002).

Parlak ışığa maruz kalmanın sirkadyen ritm fazlarını etkilediği bilinmektedir. Sabah 6:00–9:00 saatleri arasında iki saat süreyle bir hafta boyunca uygulanan 2500 lüks parlak ışık tedavisi ve öğleden sonra-akşam saatlerinde parlak ışıktan kaçınma ile daha erken saatlerde uykuya geçilebildiği bildirilmiştir (Rosenthal ve ark. 1990).

Kronoterapi yatma zamanının sistemli olarak geciktirildiği davranışçı bir tekniktir. Böylelikle 24 saatlik güne göre daha uzun bir biyolojik ritim sağlanır. Örneğin bir gün saat 13:00'da uykuya dalan ve on saat sonra uyanan kişiden ertesi gün 16:00'da uyuması ve on saat sonra uyanması istenir. Kişinin uykuya geçiş zamanı ile istenilen uykuya geçiş saati çakışana kadar uyku saati ileriye kaydırılır. Uykuya geçme ve uyanma zamanında günlük 3 saatlik gecikmeler uygulanması yolu ile bu çakışmanın sağlanması amaçlanır. Bu yazıda bir GUFTUB hastası ve kronoterapi uygulaması anlatılmıştır.

VAKA

Bayan A, 48 yaşında, evli, emekli öğretmen. Yaklaşık yirmibeş yıldan bu yana uyku-uyanıklık düzeninin normalden farklı olduğunu ve bu nedenle özellikle gündüzleri ailesel ve toplumsal ilişkilerinde sorun yaşadığını belirterek başvurdu. Bir yıldır depresyon tanısıyla izlendiğini ve sertralin 50 mg/gün kullandığını, depresif belirtilerin şiddetinin mevsimsel olarak değişmediğini ifade etti. Önde olan belirtilerin isteksizlik, ilgi kaybı, çabuk yorulma ve uyku bozukluğu olduğunu dile getirdi. Hastanın öyküsünden aralarında etkili doz ve süre sitalopram, venlafaksin ve fluoksetinin de bulunduğu antidepresan tedaviler aldığı, ancak düzelme sağlanamadığı öğrenildi. Uykuya dalma güçlüğü ve sabah uyanmadaki zorluğunun ise depresyon belirtilerinden daha önce başladığını, yaklaşık yirmibeş yıldır uyku bozukluğu yaşadığını belirtti.

TABLO 1. GUFTUB Olgusuna Önerilen 7 Günlük Kronoterapi Protokolüne Göre Yatış ve Kalkış Saatleri.

1. gün için	yatış saati: 05.00	kalkış saati: 15.00
2. gün için	yatış saati: 08.00	kalkış saati: 18.00
3. gün için	yatış saati: 11.00	kalkış saati: 21.00
4. gün için	yatış saati: 14.00	kalkış saati: 24.00
5. gün için	yatış saati: 17.00	kalkış saati: 03.00
6. gün için	yatış saati: 20.00	kalkış saati: 06.00
7. gün için	yatış saati: 23.00	kalkış saati: 09.00

Yapılan klinik görüşmede mutad yatağa yatış saatinin sabah 05.00, kalkış saatinin 15.00 olduğu anlaşıldı. Hasta, söz konusu yatış saatinden önce yatsa bile uykuya dalamadığını ve kalkış saatinden önce uyanmada zorluk çektiğini belirtti. Kalkış ve güne başlama saatinin geç oluşu nedeniyle gündelik işleri ve ilişkilerinde ciddi sorunlar yaşadığı anlaşıldı.

Hastaya 1 haftalık uyku günlüğü ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (Ağargün ve ark. 1996) doldurtuldu. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre yattıktan sonra uykuya dalma için geçen süre (uyku latensi) ortalama 120 dakika, bir gündeki uyku süresi yaklaşık 10 saattir. Öznel uyku kalitesi "çok kötü" olarak değerlendirildi.

Olgudan 6 gün boyunca her gece uykuya dalma ve sabah uyanma saatlerini uyku günlüğü çizelgesi üzerinde işaretlemesi istendi. Olgu tarafından doldurulan uyku günlüğü hastanın yatış ve kalkış saatlerinin oldukça gecikmiş olduğunu ortaya koyuyordu (Şekil 1).

Hastalığın şiddeti ile hastalık belirtilerindeki düzelmeyi genel olarak değerlendiren Klinik Global İzlenim Ölçeği (Guy 1976) uygulandı. Olgu 5 puan olarak "Belirgin düzeyde hasta" olarak değerlendirildi. Bu ölçeği kullanan klinisyen, söz konusu hastalıkla ilgili bilgi ve deneyimlerinin ışığında, hastalığın şiddeti ile belirtilerdeki düzelmenin derecesini, 1'den 7'ye uzanan Likert tipi bir derecelendirme üzerinde değerlendirir.

Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği'nde (Ağargün ve ark. 2003) hasta 28 puan aldı. Bu puan hastanın belirgin şekilde "akşamcıl" tipine uyduğunu gösteriyordu. "Sabahçıl" ve "akşamcıl" tiplerin tanımlanmasıyla kişilerin 24 saatlik zaman dilimi içinde fiziksel ve psikolojik performanslarının günün hangi zaman diliminde daha iyi olduğu ve uyku ve uyanıklık zamanları gibi değişik konulardaki tercihlerini belirlemek olasıdır.

Hastanın bir yıldır kullanmakta olduğu sertralin 50 mg/gün antidepressan ilaç tedavisi değiştirilmedi, iki haf-

ta boyunca uygulanacak olan kronoterapi süresince mevcut ilaç tedavisine devamı istendi.

Kronoterapi protokolü

Hastayla mevcut uyku düzeni ve sorunu konusunda bilgilendirici görüşme yapıldı. Son bir haftalık uyku-uyanıklık ritmi konusunda doldurduğu günlük üzerinde duruldu.

Yatış ve kalkış saatlerinin giderek daha geç saatlere kaydırılacağı ve bu yaklaşımın paradoks gibi gözükmemesine karşın, biyolojik ritmin öne almadan çok geriye alma düzenine daha yatkın olduğu belirtildi.

Hastadan her gün için bir öncekinden 3 saat daha geç olmak üzere yatış saatini ve kalkış saatini değiştirmesi istendi. Buna göre düzenlenen kronoterapi protokolü Tablo 1'de verilmiştir.

Hastadan kronoterapi protokolüne sıkı bir şekilde uyması istendi. 7. günden itibaren uyku-uyanıklık çizelgesi 7. güne uygun olarak sabitlendi ve iki hafta sonra kontrole çağrıldı.

Hasta kontrol muayenesinde protokolü düzgün bir şekilde uyguladığını ve bir sorun yaşamadığını ifade etti. Bir haftanın sonunda uyku-uyanıklık çizelgesini sabitleyebildiğini ve halen bu uyku-uyanıklık saatlerine uymaya devam ettiğini belirtti.

TARTIŞMA

Bu yazıda sık görülen GUFTUB'un tanıtılması ve tedavi amaçlı kronoterapi uygulamasının anlatılması amaçlanmıştır. GUFTUB sıklıkla depresif belirtilerle bir arada olabilir ve tanı güçlüğü yaşanabilir. Bayan A daha önce görüştüğü psikiyatristler tarafından depresyon olarak değerlendirilmiş ve var olan uyku/uyanıklık ritim değişikliği bir sirkadyen ritim uyku bozukluğu olmaktan çok depresyona ait bir uyku bozukluğu şeklinde değerlendirilmiştir. Depresyon, GUFTUB ile birlikte en sık izlenen komorbid psikopatolojilerdir. Ayrıca sirkadyen ritim uyku bozukluğu olanlarda öğrenme bozuklukları yaygınlığı %19.3 ve kişilik bozuklukları yaygınlığı %22.4 olarak bildirilmiştir (Dagan ve Einstein 1999). Ancak psikiyatrik belirtiler ile GUFTUB'un biyolojik temellerinin ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Depresyona bağlı anhedoni gibi belirtiler sebebiyle normal bir sosyal yaşamdan uzaklaşma GUFTUB'un bir sebebi olabilir. GUFTUB nedeniyle gün içi uykululuk ve gün ışığına maruz kalma süresinin kısılması, özellikle mevsimsellik gösteren depresyonu tetikleyebilir. Komorbid depresyon ve GUFTUB olan bazı hastalar antidepressanlara

ŞEKİL 1. GUFTUB Olgusunun Doldurduğu Uyku Günlüğüne Göre Olgunun Yatış ve Kalkış Saatleri.

Saatler	Geceyarısı										Öğle															
	18	19	20	21	22	23	24	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Pazartesi												•														○
Salı											•															○
Çarşamba													•													○
Perşembe												•														○
Cuma												•														○
Cumartesi												•														○

• Yatış saati
○ Kalkış saati

cevap vermeyebilirken, melatonin ve parlak ışık uygulamaları ile uykunun düzelmesi sonrası gerileyen depresif belirtiler de izlenebilir. Depresyonda görülen faz gecikmesiyle GUFTUB ayırt edilmeli, tedaviye yeterli cevap alınamayan olgularda komorbid durumun varlığı ya da diğer tanı düşünülmelidir.

Şizofreni, Tourette Sendromu, Alzheimer Hastalığı gibi farklı hastalıkların tedavisinde haloperidol kullanımı ile ortaya çıkan sirkadyen ritim uyku bozuklukları bildirilmiştir. Literatürdeki bu olgularda haloperidol tedavisinin kesilmesi ile uyku ritmi tekrar düzene girmiştir (Dagan 1999).

Ayrıca fluvoksamin kullanımı ile uyku fazında 2,5-4 saat ileriye kayma izlenen bir obsesif kompulsif bozukluk vakasında tedaviye akşamları 3 mg/gün melatonin eklenmesi ile sirkadyen ritmin normal düzene döndüğü bildirilmiştir (Hermesh ve ark. 2001). Olgumuzda sunulan Bayan A, depresyon tanısı ile son bir yıldır sertralin kullanmaktaydı. Ancak tarif edilen gecikmiş uyku fazı tipi uyku bozukluğu antidepresan tedaviden uzun zaman önce başlamıştı. Kronoterapi uygulaması esnasında kullanmakta olduğu antidepresan tedavi kesilmemiş olmasına rağmen uyku fazı düzelmiştir.

GUFTUB tedavisinde parlak ışık tedavisi, melatonin ve kronoterapi yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Bunlar arasında kronoterapi pratiklik, maliyet ve etkinlik olarak diğer yöntemler arasında öne çıkmaktadır. Bu

yazıda anlatılan vakada kronoterapi uygulanmış ve uygulama başarılı olmuştur.

Bu yazıda sunulan hastada daha önce çok sayıda tedavi girişimi olmuş, bunun yanı sıra hasta, ritmi değiştirme çabaları ve uygulamalarında bulunmuştur. GUFTUB olan hastalarda gecikmiş olan uyku-uyanıklık ritmini öne almaya yönelik çok sayıda başarısız girişim söz konusudur. Ritmi öne almadaki bu başarısızlığın birkaç nedeninden söz edilebilir (Regestein ve Monk 1995). Birincisi uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleyen endojen sirkadyen periyod özellikle uzun olabilir. Bu döngünün uzunluğu ile sosyal ritmin uzunluğu arasındaki fark, daha erken saatlerde yatış-kalkış davranışı elde edilmesindeki güçlüklerle orantılıdır (Weitzman ve ark. 1982). İkinci neden günışığı/gece döngüsüyle ilgilidir. Sirkadyen ritim, dolayısıyla uyku/uyanıklık ritmi, parlak ışığa ya da gün ışığına maruz kalmakla kısalabilir ya da uzayabilir. Burada önemli olan ışığa maruz kalınan saattir. Uyanıklık saatlerinde erkenden gün ışığına ya da parlak ışığa maruz kalmak internal günü kısaltır (faz ilerlemesi). Buna karşın, uyanıkken geç saatlerde ışığa maruz kalmak internal günü uzatır (faz gecikmesi).

GUFTUB tedavisi önceleri arzu edilen yatış/kalkış saatleri için faz ilerletmesi şeklinde düşünülmüştür. Her iki günde bir 5 dakika ya da her hafta 30 dakikalık faz ilerlemeleri tedavi için önerilmişse de (Regestein ve Monk 1995) bu seçenekler pek de başarılı bulunmamıştır. "Kronoterapi" deyimini ilk olarak 1981 yılında Czeisler

ve arkadaşları (1981) tarafından faz gecikmesi uygulanmak üzere kullanılmıştır. Kronoterapide temel olarak yatış ve kalkış saatleri giderek daha geç saatlere kaydırılır ve bu gecikme genellikle 3 saatlik bir süreyi içerir. Hasta arzu edilen uyku/uyanıklık çizelgesine ulaştığında

bu zamanlama sabitlenir. Bu yazıda sunulan Bayan A'da da benzeri bir yaklaşım izlenmiş ve ideal zamanlamaya ulaşılmıştır. Kronoterapi diğer tedavi yaklaşımları arasında GUFTUB için fizyolojiye uygunluğu ve doğal oluşu nedeniyle iyi bir seçenek olarak gözükmektedir.

KAYNAKLAR

Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö ve ark. (1996) Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 7:107-15.

Ağargün MY, Cilli AS, Boşan M ve ark. (2003) Sabahçıl-Akşamcıl Anketi Türkçe Uyarlamasında Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. 39. Ulusal Psikiyatri Kongresi poster sunumu, Antalya, Türkiye.

Ando K, Kripke DF, Ancoli-Israel S ve ark. (1995) Estimated prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *Sleep Res*, 24: 509.

Czeisler CA, Richardson CS, Coleman RM ve ark. (1981) Chronotherapy: resetting the circadian clocks of patients with delayed sleep phase insomnia. *Sleep*, 4: 1-21.

Dagan Y (1999) Sleep wake schedule disorders as a possible side effect of CNS medications. *Chronobiol Int*, 16:25.

Dagan Y, Einstein M (1999) Circadian rhythm sleep disorders: Towards a more precise definition and diagnosis. *Chronobiol Int*, 16:213-22.

Dagan Y (2002) Circadian rhythm sleep disorders in psychiatry. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 39: 19-27.

Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N ve ark. (2001) Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO Rep*. Apr; 2(4):342-6.

Guy W (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services Publication, s. 218-22.

Hamet P, Tremblay J (2006) Genetics of the sleep-wake cycle and its disorders. *Met Clin Exp*, 55 : 7-12.

Hermesh H, Lemberg H, Abadi J ve ark. (2001) Circadian rhythm disorders as a possible side effect of fluvoxamine. *CNS Spect*, 6: 511-3.

Iwase T, Kajimura N, Uchiyama M ve ark. (2002) Mutation screening of the human Clock gene in circadian rhythm sleep disorders. *Psychiatry Res*, 109: 121-8.

Joseph-Vanderpool JR, Kelly KG, Schultz PM ve ark. (1988) Delayed sleep phase syndrome revisited: preliminary effects of light and triazolam. *Sleep Res*, 17: 38-41.

Okawa M, Uchiyama M (2007) Circadian rhythm sleep disorders: Characteristics and entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24 sleep-wake syndrome. *Sleep Med Rev*, 11: 485-96.

Regestein QR, Monk TH (1995) Delayed sleep phase syndrome: a review of its clinical aspects. *Am J Psychiatry*, 152: 602-8.

Regestein QR, Pavlova M (1995) Treatment of delayed sleep phase syndrome. *Gen Hosp Psychiatry*, 17: 335-45.

Rosenthal NE, Joseph-Vanderpool JR, Levendosky AA ve ark. (1990) Phase-shifting effects of bright morning light as treatment for delayed sleep phase syndrome. *Sleep*, 13: 354-61.

Schrader H, Bovim G, Sand T ve ark. (1993) The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *J Sleep Res*, 2: 51-5.

Weitzman ED, Czeisler C, Coleman R ve ark. (1979) Delayed sleep phase syndrome: a biological rhythm disorder. *Sleep Res*, 8: 221.

Weitzman ED, Moline ML, Czeisler CA ve ark. (1982) Chronobiology of aging: temperature, sleep-wake rhythms and entrainment. *Neurobiol Aging*, 3: 299-309.