

Genel Tıpta Uyku Bozukluklarının Yönetimi

Management of Sleep Disorders in General Medicine

 Gamze Baytar¹,  Çiçek Hoccoğlu¹

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize

ÖZ

Yaşamın temel döngülerinden biri olan uyku, her gece gözlerin kapanmasıyla birlikte arka planda son derece karmaşık nörofizyolojik süreçlerin devreye girdiği bir olgu olup eski çağlardan beri insanlarda merak uyandırmıştır. 19. ve 20. yüzyıllarda bilimsel tekniklerin gelişmesiyle birlikte uyku fizyolojisinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Elektroensefalogram (EEG), polisomnografi (PSG) ve aktigrafi gibi yöntemlerle Hızlı Göz Hareketleri (REM) ve Hızlı Göz Hareketleri Olmayan (NREM) evreleri ayrıntılı şekilde tanımlanmış, uyku bozukluklarının patofizyolojisi büyük ölçüde aydınlatılmıştır. Günümüzde ise uyku bozukluklarının yalnızca gece uykusunu etkileyen bireysel bir sorun olmadığı; kardiyovasküler hastalıklardan metabolik sendroma, immün sistem ve ruhsal hastalıklara ve trafik kazalarına kadar birçok sağlık sorunuyla ilişkili, küresel ölçekte etkileri olan ciddi bir halk sağlığı problemi olduğu anlaşılmıştır. Mevcut araştırmalar uyku bozukluklarının görülme sıklığında bir artış olduğunu göstermektedir. Bu derleme çalışması, uykuyu güncel sınıflama sistemlerine, patofizyolojiden tedavi yaklaşımlarına kadar geniş bir çerçevede değerlendiren bütüncül bir bakış sunmayı amaçlamaktadır. Literatürde uyku bozukluklarının bütünü kapsamlı olarak ele alan, güncel çalışmalar sınırlı sayıda olup, mevcut bilgileri gözden geçiren derlemelerin eksikliği göze çarpmaktadır. Geleneksel derleme yöntemi ile hazırlanan bu çalışma literatürdeki bu eksikliğe dikkat çekmeyi hedeflemektedir. Sonuç olarak uyku bozuklukları yalnızca psikiyatri ve nörolojinin ilgilendiği bir alan olmaktan çıkarılmalı, rutin değerlendirme süreçlerinin bir parçası haline getirilmelidir. Organizmanın bütünü etkileyebilen uykunun, tüm tıbbi branşlarca hak ettiği ilgiyi görmesi ancak bu şekilde mümkündür.

Anahtar sözcükler: Uyku, uyku bozuklukları, tedavi

ABSTRACT

Sleep is one of the fundamental cycles of human life, involving complex neurophysiological processes that are activated each night as the eyes close, and it has been a subject of curiosity since antiquity. Advances in scientific methods during the 19th and 20th centuries enabled major progress in understanding sleep physiology. Techniques such as electroencephalography (EEG), polysomnography, and actigraphy facilitated the delineation of rapid eye movement (REM) and non-rapid eye movement (NREM) stages, thereby elucidating the pathophysiology of sleep disorders. Contemporary research demonstrates that sleep disorders are not merely individual issues related to nighttime rest but constitute a significant global public health concern. They are associated with cardiovascular diseases, metabolic syndrome, immune dysfunction, psychiatric disorders, and accident risk, among other adverse outcomes. Evidence further suggests an increasing prevalence of sleep disorders worldwide. This review seeks to provide a comprehensive perspective on sleep, encompassing current classification systems, pathophysiological mechanisms, and treatment approaches. The limited number of recent publications addressing the full spectrum of sleep disorders highlights the need for integrative reviews. By employing a traditional review method, this article aims to draw attention to this gap in the literature. In conclusion, sleep disorders should not be confined to the domains of psychiatry and neurology alone but should be integrated into routine clinical assessments across disciplines. Because sleep affects the entire organism, recognition by all branches of medicine is essential for ensuring that it receives the attention it warrants.

Keywords: Sleep, sleep disorders, treatment

Giriş

Uyku, nörofizyolojik bir toparlanma ve onarımın yapıldığı, uyanırken öğrenilen bilgilerin ayıklanıp depolandığı, beyin korteksinde uyanıklık için etkin hazırlıkların yapıldığı oldukça kompleks bir nörofizyolojik süreçtir (Falup-Pecurariu ve ark.2021). Uyku ve uyku araştırmalarının; antik Mısır'daki uyku tapınakları ve şifa ritüellerinden, Alkmaion'un uyku teorisine; Çin tıbbında Yin-Yang dengesine dayanan akış ve denge yaklaşımlarına kadar uzanan geniş bir öyküsü vardır (Karadağ ve Ursavaş 2007, Gökçay ve Arda 2013). Beyin dalgalarının kayıt altına alınması ve uyku evrelerinin keşfine kadar pasif bir dinlenme hali gibi algılanmış olsa da uykunun immün sistem ve endokrin sistem dahil bütün fizyolojik süreçler için kritik bir önemi olduğu bilinmektedir (Pelayo ve ark. 2010).

Kötü uyku endotel disfonksiyonuna, oksidatif strese, aterosklerozun ilerlemesine, inflamasyona, otonomik disfonksiyona, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen bozulmasına, insülin direncine/metabolik etkilere ve bilişsel değişikliklere yol açar (Luyster ve ark. 2012, Bhaskar ve ark. 2016, Liu ve ark. 2025). Bu bağlamda birçok tıbbi ve psikiyatrik hastalığın patofizyolojisinde rol oynayan uyku bozuklukları genel tıp pratiğinde önemli bir klinik sorundur (Lamberg 2000). Yapılan çalışmalarda giderek artan oranlarda bildirilmesi de gelecekte bir halk sağlığı problemi olacağını ve genel tıp pratiğindeki öneminin artacağını kanıtlar niteliktedir (Grandner 2017). Uyku bozukluklarının tıbbi komorbiditelerle olan çift yönlü ilişkisi ve nörodejeneratif hastalıkların tanı almadan önce uyku sorunları ile tıbbi başvuruda bulunması dikkat çekici bir durumdur. Konu ile ilgili farkındalığın artması hastalıkların tanı süreci ve tedavi seyrini değiştirebilir. Klinisyenlerin uyku bozukluklarını tanıma ve yönetme konusunda yetkin olmaları ile hastaların yaşam kalitesinin arttığı bildirilmiştir (Iranzo ve ark. 2006).

Literatürde farklı uyku hastalıklarının etiyolojisi, epidemiyolojisi, tanı ve tedavisine ilişkin çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, genel tıpta uyku bozukluklarının yönetimini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Özellikle klinisyenlerin yararlanabileceği kapsamlı ve güncel derlemelere gereksinim vardır. Bu çalışma geleneksel derleme yöntemiyle hazırlanmış olup; PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar ve ULAKBİM veri tabanları üzerinden yayımlanmış Türkçe ve İngilizce akademik kaynakları kapsamaktadır. Literatür taraması 2000 yılı sonrası yayımlanan çalışmalarla sınırlandırılmıştır. Çalışmanın amacı, uyku bozukluklarına ilişkin güncel bilgilerin ışığında genel bir yaklaşım sunulması, bu bozuklukların genel tıp pratiğindeki klinik önemini vurgulamak ve uykunun rutin değerlendirme süreçlerinin bir parçası haline getirilmesine katkı sağlanmasıdır.

Uyku Bozukluklarının Sınıflandırılması

Her birey yaşamının bir döneminde uyku ile ilgili sorunlar yaşayabilir. Uyku bozukluklarının sınıflandırılması, sorunun doğru tanımlanmasını ve ayırıcı tanının yapılabilmesini kolaylaştırmakta; bu da uygun tedaviye giden ilk adımı oluşturmaktadır. Günümüzde uyku bozukluklarının sınıflandırılmasında öne çıkan iki temel yaklaşım bulunmaktadır. Bunlardan ilki, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA) Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının 5. baskısında (DSM-5) yer alan "Uyku-Uyanıklık Bozuklukları" başlıklı bölümüdür (APA 2013). İkincisi ise, Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM) tarafından geliştirilen Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırması, 3. baskısında (ICSD-3) yer almaktadır (AASM 2023). Ayrıca, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Uluslararası Hastalık Sınıflandırması rehberi olan 'International Classification of Diseases' 11. baskısında (ICD-11) da uyku bozukluklarına ait bir sınıflandırma bulunmaktadır (WHO 2022). Tablo 1'de Uyku Bozukluklarına ait farklı sınıflandırmalar karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

Uyku Bozukluklarının Etiyolojisi

Uykuyu değerlendirmede geliştirilen teknikler sayesinde oldukça ilerleme kaydedilmiş olsa da uyku ve uyku bozukluklarının patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bugüne kadar yapılmış araştırmalar uyku bozukluklarının etiyolojisinin oldukça karmaşık olabileceğini; çevresel, genetik, psikolojik ve davranışsal çok sayıda faktörün uyku üzerinde etkili olduğunu göstermektedir (Maski ve ark. 2021, Baranwal ve ark. 2023, Liu ve ark. 2025). Uyku hijyenindeki yetersizlik, merkezi sinir sistemi, dolaşım ve sinir sistemi hastalıkları gibi uyku üzerinde etkisi olabilecek diğer tıbbi tanılar, eş tanıli psikiyatrik hastalıkların,

kullanılan ilaç ve maddelerin uyku bozuklukları etiolojisinde önemli roller üstlendiği düşünülmektedir (Şenel ve ark. 2023). Tablo 2'de uyku bozukluklarının etiolojisinde rol oynayan faktörler ele alınmıştır.

Tablo 1. Sık kullanılan uyku bozuklukları sınıflandırma sistemleri

Kategori	ICSD-3-TR	DSM-5	ICD-11
Uykusuzluk / İnsomnia	Kronik insomni Kısa süreli insomni Diğer insomniler İzole semptom ve varyantlar Aşırı yatakta kalanlar Kısa uyuyanlar	Uykusuzluk bozukluğu	Kronik uykusuzluk Kısa süreli uykusuzluk Belirtilmemiş
Aşırı Uykululuk / Hipersomnolans	Narkolepsi tip 1 Narkolepsi tip 2 İdiyopatik hipersomni Kleine-Levin sendromu Medikal hastalıklara bağlı hipersomni İlaç ve madde kullanımına bağlı hipersomni Psikiyatrik hastalıklara bağlı hipersomni Yetersiz uyku sendromu İzole semptom ve varyantlar Uzun uyuyanlar	Aşırı uykululuk bozukluğu	Narkolepsi İdiyopatik hipersomni Kleine-Levin Sendromu Tıbbi bir duruma bağlı hipersomni Bir ilaç veya maddeye bağlı hipersomni Zihinsel bir bozuklukla ilişkili hipersomni Yetersiz uyku sendromu Belirtilmemiş
Narkolepsi	Hipersomnolansın merkezi bozuklukları içinde yer alır.	Narkolepsi	Hipersomnolans bozuklukları içerisinde yer alır.
Solunumla ilişkili Uyku Bozuklukları	Obstrüktif uyku apne sendromu Santral uyku apne sendromu Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu İzole semptom ve varyantlar Horlama Katatreni	Solunumla ilişkili uyku bozuklukları: • Tıkayıcı Uyku Apnesi Hipopnesi • Merkezi Uyku Apnesi • Uykuya Bağlı Hipoventilasyon	Merkezi uyku apnesi Obstrüktif uyku apnesi Uyku ile ilişkili hipoventilasyon veya hipoksemi bozuklukları Belirtilmemiş
Sirkadiyen Ritim Bozuklukları	Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu İleri uyku-uyanıklık fazı bozukluğu Düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu 24 saatlik olmayan uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu Vardiyalı çalışma Jet-lag Spesifiye edilemeyen sirkadiyen ritim bozuklukları	Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları	Gecikmiş uyku uyanıklık fazı bozukluğu İleri uyku uyanıklık fazı bozukluğu Düzensiz uyku uyanıklık ritmi bozukluğu 24 saat dışı uyku uyanıklık ritmi bozukluğu Vardiyalı çalışma Jetlag Belirtilmemiş
Parasomniler	NREM ilişkili parasomniler Arousal bozuklukları Konfüzyonel arousallar Uykuda yürüme Uyku terörü Uyku ilişkili yeme bozuklukları REM ile ilişkili parasomniler REM uykusu davranış bozukluğu Tekrarlayıcı izole uyku paralizi Kabus bozuklukları Diğer parasomniler Exploding head sendromu Uyku ilişkili hallüsinasyonlar Uyku enürezis Medikal durumlara bağlı parasomniler İlaç veya madde kullanımına bağlı parasomniler Spesifiye edilemeyen parasomniler	Parasomniler: • Hızlı Göz Devinimleri Uykusu Dışında Uykudan Uyanma Bozuklukları • Karabasan Bozukluğu • Hızlı Göz Devinimleri (REM) Uykusunda Davranış Bozukluğu	NREM ilişkili REM ilişkili Belirtilmemiş

Tablo 1. Sık kullanılan uyku bozuklukları sınıflandırma sistemleri

Kategori	ICSD-3-TR	DSM-5	ICD-11
Uyku ile ilişkili Hareket Bozuklukları	Huzursuz bacak sendromu Periyodik bacak hareketleri Uyku ilişkili bacak krampları Uyku ilişkili bruksizm Uyku ilişkili ritmik hareket bozuklukları İnfanların benign uyku miyoklonusu Uyku başlangıcında propriospinal myoklonus Medikal hastalıklara bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları Spesifiye edilemeyen uyku ilişkili hareket bozuklukları	Huzursuz Bacak Sendromu	Huzursuz bacak sendromu Periyodik uzuv hareket bozukluğu Uykuyla ilişkili bacak krampları Uykuyla ilişkili bruksizm Uykuyla ilişkili ritmik hareket bozukluğu Bebeklik döneminin benign uyku miyoklonusu Tıbbi bir duruma bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları Belirtilmemiş
Madde/ilaç Kaynaklı	Ayrı bir kategori olarak yer verilmemiş, ilgili bozukluk alt kategorilerinde yer verilmiş.	Madde veya ilaç Kaynaklı Uyku Bozukluğu	ICD-11'de doğrudan kodlanmamış, ilgili bozukluk altında ek kodlama yapılır.
Diğer / Belirlenmemiş	Diğer uyku bozuklukları	Tanımlanmış / Tanımlanmamış uyku-uyanıklık bozuklukları	Diğer özel tanımlanmış, Belirlenmemiş

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition, ICD-11: International Classification of Diseases Eleventh Edition, ICSD-3-TR: The American Academy of Sleep Medicine International Classification of Sleep Disorders Third Edition Text Revision, NREM: Hızlı Göz Hareketleri olmayan, REM: Hızlı Göz Hareketleri

Tablo 2. Uyku bozukluklarının etiyolojisi

Bozukluk	Etiyolojik Faktörler	Örnekler / Açıklamalar
İnsomnia (Uykusuzluk Bozukluğu)	Çevresel, genetik, psikolojik, davranışsal faktörler; nörobiyolojik değişiklikler, ilaçlar ve diğer tıbbi nedenler	Uyaran kontrolü modeli, Spielman modeli, nörobilişsel model, hiperarousal teorisi gibi birçok model ve açıklama öne sürülmüştür. Prefrontal ve anterior singulat kortekste hiperaktivasyonun; Oreksin/hipokretin, Gama aminobütyrik asit, adenozin düzensizliklerinin etiyolojide rol oynayabileceği düşünülmektedir.
Solunumla İlgili Uyku Bozuklukları	Genetik, anatomik bozukluklar, santral sinir sistemi hastalıkları, metabolik, çevresel faktörler, ilaç ve madde kullanımı, diğer tıbbi nedenler	Obstrüktif uyku apnesi: genetik yatkınlık, anatomik varyasyonlar, obezite Santral uyku apnesi: solunum merkezi disfonksiyonu, ilaçlar, diğer tıbbi durumlar Hipoventilasyon sendromları: anatomik bozukluklar, nöromüsküler hastalıklar, obezite, ilaçlar
Hipersomnolansın Merkezi Bozuklukları (Narkolepsi dahil)	Genetik, otoimmün mekanizmalar, santral sinir sistemi hastalıkları, çeşitli ilaçlar ve psikoaktif maddeler	Narkolepsi Tip 1: otoimmün süreç, oreksin nöronlarının kaybı Narkolepsi Tip 2: olası kısmi oreksin kaybı Sekonder narkolepsi: beyin lezyonları Diğerleri: Kleine-Levin sendromu, ilaç/madde, psikiyatrik bozukluk, uyku yetersizliği sendromu
Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları	Sirkadiyen ritmin kendisinde bozulmalara yol açabilen her türlü durum; çevresel, genetik, davranışsal faktörler; nörobiyolojik değişiklikler, ilaçlar ve diğer tıbbi nedenler	Endojen ritim anormallikleri Jet lag, vardiyalı çalışma, uygunsuz ışık maruziyeti İçsel ritim ile çevresel uyaranların uyumsuzluğu
Parasomniler ve Uykuda Hareket Bozuklukları	Epilepsi, santral sinir sistemi patolojileri gibi nörolojik nedenler; ilaçlar ve psikoaktif maddeler, diğer tıbbi nedenler	Metabolik: hipoglisemi, elektrolit dengesizlikleri, vitamin eksiklikleri Nörolojik: epilepsi, nörodejeneratif hastalıklar, santral sinir sistemi patolojileri İlaçlar ve psikoaktif maddeler

Uyku Bozukluklarının Epidemiyolojisi

Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları uyku ile ilgili yakınmaların genel nüfusta yaygın olduğuna, artan oranda uyku kalitesinde azaldığına işaret etmektedir (Morin ve Jarrin 2022). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 40 milyondan fazla kişinin kronik uyku ve uyanıklık bozuklukları yaşadığı, üçte birinden fazlasının (%35) uykuya dalmakta, uykuyu sürdürmekte zorlandığı belirtilmiştir (Hossain ve Shapiro 2002). Hollanda'da 2089 kişi ile yapılan bir araştırmada ise, genel uyku bozukluğunun %32,1, yetersiz uykunun %43,2, uykusuzluğun %8,2, sirkadiyen ritim uyku bozukluğunun %5,3, parasomni %6,1, hipersomnolans %5,9,

huzursuz bacak bozukluğu ve uyku sırasında uzuv hareketlerinin %12,5, uykuya ilişkili solunum bozukluğunun %7,1 ve eş zamanlı iki veya daha fazla uyku bozukluğunun %12,2 oranında olduğu bildirilmiştir (Kerkhof 2017). Türkiye’de bu konuda yapılmış Erişkin Toplumda Ulusal Uyku Epidemiyolojisi Araştırması’na göre ise toplumda uyku bozukluklarının yaygınlık oranı %21,8 (erkek: %17,0, kadın: %26,3) olarak belirtilmiştir (Benbir ve ark. 2015). Yakın tarihli bir çalışmada ise 2010 yılı ile karşılaştırıldığında, uyku sorunları ve bozukluklarında yaklaşık %60 oranında artış olduğuna dikkat çekilmiştir. (Klimt ve ark. 2023).

Uyku Bozukluklarının Klinik Görünümü

Uyku bozukluklarının klinik görünümü, hastaların ana yakınmaları ve başvuru nedenleri altta yatan bozukluğa bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Öztürk ve Uluşahin 2023, Şenel ve ark. 2023, Cirelli 2025). Uyku bozukluğu yaşayan bireyler uykuya dalmakta zorluk, sık sık uyanma, gün içinde uykululuk hali, uyku nöbetleri, uyku düzenindeki değişiklikler, kâbus görme, korkulu uyanma, sinirlilik, huzursuzluk, anksiyete belirtileri ile tıbbi başvuruda bulunabilir (Palagini ve ark. 2024). Diğer yandan uyku bozukluğu yaşayan bireylerde iş, eğitim ya da sosyal yaşamda zorlanmalar; dikkat problemleri, iş kazaları, trafik kazaları gibi durumlar; mevcut psikiyatrik hastalıkların şiddetinde artma da sıklıkla görülmektedir (Uehli ve ark. 2014, Chattu ve ark.2018). Tablo 3’te uyku bozukluklarının klinik görünümü ve olası etkilerine yer verilmiştir.

Tablo 3. Uyku bozukluklarının klinik görünümü		
Bozukluk	Klinik Özellikler / Semptomlar	Olası Sonuçlar / Etkiler
İnsomnia	Uykuya dalma güçlüğü Uyku bölünmesi, istenilenden erken uyanma Uykuya dair performans anksiyetesi	Gün içi yorgunluk, performans düşüklüğü İş/okul/sosyal yaşamda olumsuz etkiler Dikkat ve motivasyon azalması
Hipersomnolans ve Narkolepsi	Aşırı gündüz uykululuk Uygunsuz yerlerde uyuma Uyku sarhoşluğu Narkolepsi: katapleksi, Hipnogojik/hipnopompik halüsinasyon, uyku paralizi	İş/trafik kazalarında artış Güvenlik riski, yaralanmalar Duygudurumda çökkünlük, sinirlilik, huzursuzluk Baş ağrısı, baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon, senkop
Sirkadiyen Ritim Bozuklukları	Erken uyku fazı: ≥2 saat önce uyuma Geç uyku fazı: ≥2 saat sonra uyuma Jet lag, vardiyalı çalışma, düzensiz ritimler	
Solunumla İlgili Bozukluklar	Gece: horlama, apne, boğularak uyanma, nefes darlığı, sık uyanma, noktüri, gece terlemesi Gündüz: aşırı uykululuk, sabah baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü, hafıza sorunu, depresif ruh hali, ağız kuruluğu	
Parasomniler ve Hareket Bozuklukları	Uyurgezerlik Kendine/çevresine zarar verebilecek davranışlar Hatırlanmayan aktiviteler Ekstremitelerde hareket ihtiyacı	

Uyku Bozukluklarında Tanısal Yaklaşımlar

Öykü

Her hastalıkta olduğu gibi uyku bozukluklarının değerlendirilmesinde de kapsamlı bir öykü almak büyük önem taşır. Öykü yalnızca hastadan alınan bilgilerle sınırlı kalmamalı, mümkünse yatak partnerinden edinilen bilgilerle desteklenmelidir. İyi bir öyküde, kişinin uykuya dalma süresi, uykuya dalarken yaşadığı güçlükler (örneğin istenilenden daha erken ya da geç uyuma, uykuya dalmak için yarım saatten fazla uğraşma, hipnogojik varılanlar), uyku sırasında yaşanan sorunlar (sık uyanma, horlama, diş sıkma, uyku sırasında solunum durması, sayıklama) ve uyanma sürecine dair özellikler ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

(Öztürk ve Uluşahin 2023). Ayrıca uyku alışkanlıkları, yaşam biçimi ve kişinin bu deneyimleri nasıl algıladığı da kaydedilmelidir. Özellikle işlevsellik, günlük yaşantı ve ruhsal durum üzerine etkilerinin hastanın öznel değerlendirmesiyle birlikte dikkate alınması tanıda yol göstericidir. Hatırlama yanlılığını azaltmak için hastadan düzenli uyku günlükleri tutması istenebilir (Carney ve ark. 2012).

Psikometrik Testler

Uyku öyküsünü desteklemek ve değerlendirmeyi standart hale getirmek için çeşitli ölçek ve anketlerden yararlanılabilir. Bu testlerin bazıları genel uyku kalitesini, bazıları ise tanıya yaklaşıma katkı sunmaktadır. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Richards-Campbell Uyku Ölçeği (RCUÖ) ve Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (UŞİ) en sık kullanılan ölçekler arasında yer almaktadır (Maski 2025). Uyku kalitesi, uykusuzluk yakınması, uyku süresi, uykuya dalmada gecikme, uyku için kullanılan ilaçlar ve gündüz işlev bozukluklarını sorgulayan PUKİ'nin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Ağar ve ark. 1996). Gece uykusunun derinliğini, uykuya dalma süresini, uyanma sıklığını, uyandığında uyanık kalma süresini, uykunun kalitesini ve ortamdaki gürültü düzeyini değerlendiren RCUÖ'nin de ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Karaman ve Özer 2015). Uyku bozukluğunun şiddetini, uyku memnuniyetini, günlük işlevlerin bozulmasını, ortaya çıkan bozukluğun belirginliğini ve ortaya çıkan duygusal sıkıntıyı ölçen UŞİ Türk örnekleminde kullanılabilecek yeterli geçerlilik ve güvenilirlik düzeyine sahiptir (Boysan ve ark. 2010). Uyku bozukluklarına eşlik eden başka bir psikiyatrik hastalıktan şüpheleniliyorsa, ona özgü ölçeklerin de uygulanması önerilmektedir. Ayrıca uyku başlangıç latansı, uyanma sonrası tekrar uykuya dönme süresi, uyku verimliliği ve toplam uyku süresi gibi değişkenlerin de tanısal değerlendirmeye katkı sağladığı düşünülmektedir (Morin ve Jarrin 2022).

Klinik Muayene

Klinik muayene, öykü ve psikometrik testlerle birlikte tanının önemli basamaklarından biridir. Hastanın genel görünümü, duygu-durum değerlendirmesi, dikkat ve motivasyon düzeyi gözlemlenmelidir. Uyku bozukluklarını taklit edebilecek ya da şiddetini artırabilecek diğer tıbbi durumlar da mutlaka sorgulanmalı, özellikle kişinin kullandığı ilaçlar ve bunların alım saatleri dikkatle kaydedilmelidir.

Laboratuvar ve Görüntüleme

Eşlik eden komorbid bir durumdan şüphelenildiğinde uygun laboratuvar testleri ve görüntülemelerle değerlendirme desteklenmelidir. Kalp yetmezliği şüphesinde ekokardiyografi (EKG), hipertiroidizm için tiroid fonksiyon testleri, Diabetes mellitus için açlık kan şekeri ve hemoglobin A1C (HbA1C), böbrek hastalıkları için üre ve kreatinin düzeyleri, Huzursuz bacak sendromu için serum demir seviyesinin ölçülmesi önerilmektedir (Allen ve ark. 2005). Modern uyku tıbbında ayrıca özel cihazlar ve laboratuvar yöntemleri de kullanılmaktadır. Aktigrafi yönteminde bileğe takılan cihaz ile uyku-uyanıklık döngüsü kaydedilir (Thomas ve Gamble 2025). Huzursuz bacak sendromu, sirkadiyen ritim bozuklukları ve obstrüktif uyku apnesi gibi bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Thomas ve Gamble 2025). Aynı zamanda semptom şiddeti ve tedavi etkinliğini izlemek için de kullanılabileceği önerilmiştir (Sadeh 2011). Polisomnografi (PSG) ise uyku sırasında elektroensefalogram (EEG), elektrookülografi (EOG), elektromiyografi (EMG), elektrokardiyografi (EKG) ve oksimetri gibi parametrelerin kaydedildiği altın standart bir yöntemdir (Kramer ve Millman 2025). Özellikle uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının tanısında vazgeçilmezdir. Ancak diğer uyku bozukluklarının değerlendirilmesinde de PSG'nin yol gösterici olduğu belirtilmiştir (Epstein ve ark. 2009, Takahashi 2017, Bassetti ve ark. 2019, Rundo ve Downey 2019).

Uyku Bozukluklarında Ayırıcı Tanı

Kötü uykunun metabolik, endokrin ve bağışıklık sistemleri üzerinde birçok biyolojik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Garbarino ve ark. 2021). Obezite, tip 2 diyabet ve hipertansiyon, serebrovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (Chasens ve ark. 2021). Endotel disfonksiyonuna, oksidatif strese, aterosklerozun ilerlemesine, inflamasyona, otonomik disfonksiyona, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen bozulmasına, insülin direncine/metabolik

etkilere ve ruh hali ve bilişsel değişikliklere yol açtığı ileri sürülmüştür (Garbarino ve ark. 2021). Ancak bu ilişki çift yönlü bir ilişkidir. Birçok tıbbi durum da örneğin; kardiyovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyabet, gastroözofageal reflü hastalığı, tiroid bozuklukları, böbrek hastalığı ve ciddi karaciğer hastalığı uyku fizyolojisini olumsuz yönde etkileyebilir ve uyku şikayetlerine yol açabilir. Fiziksel hastalıklara bağlı öksürük, kaşıntı, ağrı, nefes darlığı ve sık idrara çıkma gibi belirtiler de uykuyu etkileyebilir. Ayrıca antidepresanlar, uyarıcılar, kortikosteroidler, antikolinerjikler, antiepileptikler, beta-blokerler ve teofilin gibi ilaçların kullanımı sonucu da uyku bozuklukları ortaya çıkabilir veya şiddetlenebilir (Roehrs ve Roth 2024). Tablo 4'te uyku bozukluğu ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken durumlar özetlenmiştir.

Tablo 4. Uyku bozukluğu ayırıcı tanısı

Ayrıcı Tanı	Örnekler/Açıklamalar
Kardiyovasküler hastalıklar	Kalp yetmezliği, kardiyomegali, hipertansiyon vb.
Solunum sistemi hastalıkları	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, solunum sistemi yapısal anomalileri vb.
Endokrin nedenler	Hipertiroidizm, hipotiroidizm, diyabet, obezite, adrenal yetmezlik vb.
Metabolik nedenler	Hipoglisemi, hiperglisemi, elektrolit dengesizlikleri, demir ve b vitamini eksiklikleri gibi vitamin mineral eksiklikleri
Nörolojik nedenler	Epilepsi, parkinson hastalığı, lewy cisimcikli demans, alzheimer hastalığı, multipl skleroz, amyotrofik lateral skleroz, miyotonik distrofi, beyinde yer kaplayan lezyonlar, travmatik beyin hasarı, inme, nörosarkoidoz, multipl skleroz, paraneoplastik ensefalit, ensefalit letarjika vb.
Diğer sistem rahatsızlıkları	Kronik böbrek hastalığı, hepatik ensefalopati, gastroözofageal reflü hastalığı vb.
Psikiyatrik hastalıklar	Anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu, somatoform bozukluklar vb.
İlaç ve psikoaktif maddeler	Antidepresanlar: REM baskısı → kabus, REM uykusu davranışık bozuklukları Lityum, tioridazin, amitriptilin: NREM → uyurgezerlik Beta-blokerler, alfa-agonistler: REM azalması → kabus Rezerpin: REM artırıcı Teofilin, efedrin : stimülan etki → uyku latensi ↑, sık uyanma Alkol, opioid, anestezipler: üst solunum kas tonusu ↓, apne ağırlaşması

NREM: Hızlı Göz Hareketleri olmayan, REM: Hızlı Göz Hareketleri

Uyku Bozukluklarının Tedavisi

Koruyucu Önlem Olarak Uyku Hijyeni

Beslenme alışkanlıkları dahil olmak üzere günlük hayatta yapılan neredeyse her şeyin uykuyu etkileme ihtimali vardır. "Uyku hijyeni", kaliteli uyku almanıza yardımcı olan alışkanlıklar için kullanılan bir terimdir (Baranwal ve ark. 2023). Uyku hijyeninde ilk olarak yatma ve kalkma saatleri değerlendirilir. Her zaman aynı saatte yatılıp aynı saatte kalkılması önerilmektedir (Martin 2025). Bu hem çalışma günleri hem de tatil günleri için geçerlidir. Aynı saatte yatmanın mümkün olmadığı durumlarda bir saat belirlenmesi ve hep aynı saatte kalkılması önerilmektedir.

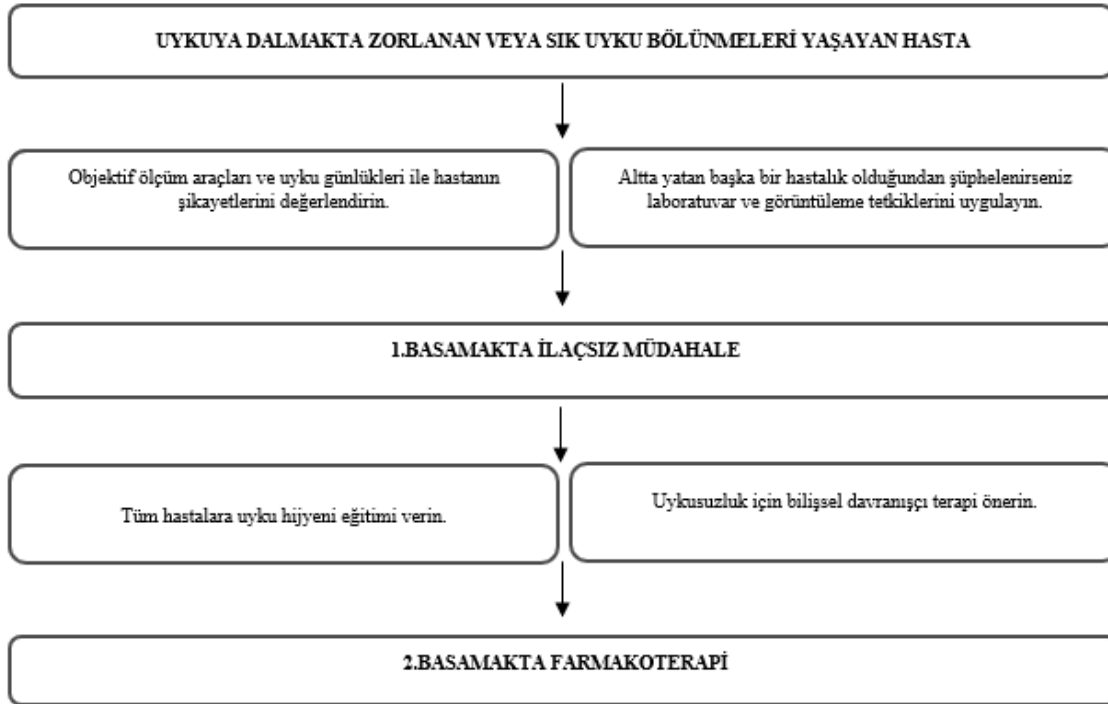
Ele alınan bir diğer nokta ise uyku ortamıdır (Öztürk ve Uluşahin 2023). Çünkü uyku ortamının uyumak için elverişli olması gerekmektedir. Uygun sıcaklıkta, yeterince havalandırılmış bir ortam olmalıdır. Bu ortamın sadece uyku ve cinsellik için kullanılması, yemek yemek, televizyon izlemek, müzik dinlemek gibi aktivitelerin uyku alanında yapılmaması önerilmektedir. Yoğun ışık ya da gürültü uyku hijyenini olumsuz etkileyebilir. Karartma perdeleri, uyku bantları, kulak tıkaçları ortamı optimize etmek için kullanılabilir. Yatak, yastık ve yorgan tercihleri uyku kalitesini etkileyebilen diğer bir noktadır. Çay, kahve ve nikotin uyarıcı olup bu maddelerin gün içinde fazla tüketilmesi ya da uyumadan önce alınması uyku kalitesini olumsuz etkileyebilir (Yıldırım ve Ersü 2023). Çay, kahve tüketiminin en geç akşamüzeri sonlandırılması önerilmektedir. Alkol ise sedatif etkisi olmasına rağmen uykusuzluk için kullanılması önerilmemektedir (He ve ark. 2019). Uyku mimarisi üzerinde olumsuz etkisi olmasının yanı sıra bağımlılık potansiyeli de bulunmaktadır.

Akşamları hafif bir öğün yenilmesi, geç saatlerde atıştırmalıklardan kaçınılması iyi bir uyku için gereklidir. Haftada iki üç gün hafif egzersizler yapılması, yatağa girmeden önce ağır egzersizlerden kaçınılması uyku kalitesini arttırabildiği belirtilmiştir (Kelley ve Kelley 2017). Yatağa uyku gelindiğinde girilmesi, uyunamadığı durumlarda yatakta uyumaya zorlamak yerine kalkıp farklı bir şeyle ilgilenip uyku geldiğinde tekrar yatağa girilmesi diğer öneriler arasında yer almaktadır (Öztürk ve Uluşahin 2023). Aynı zamanda ılık bir duş uykuya dalmayı kolaylaştırabilir.

Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar

Uykusuzluk için bilişsel-davranışçı uykusuzluk terapisi (BDT-U), çok sayıda mesleki kuruluş tarafından uykusuzluğa karşı birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (Roniger ve ark. 2022). Kısa süreli uykusuzlukta hipnotik ajanlar ve bilişsel davranışçı uykusuzluk terapisi benzer etkinlik gösterir, ancak uzun süreli uykusuzlukta BDT-U terapisi daha etkilidir. (Martin 2025). BDT dışında farkındalık temelli uygulamalar ve farklı terapi teknikleri olmakla birlikte etkinliği BDT-U gibi kapsamlı bir şekilde değerlendirilmemiştir.

Literatürde bilişsel davranışçı terapiden fayda gören NREM uyku bozukluğu vakaları bildirilmiştir (Harris ve Grunstein 2009). NREM parasomnileri için psikolojik tedavilerin sistematik bir incelemesi, çoğunluğu vaka raporları veya vaka serileri olan 72 yayını da kapsayarak, en yaygın tedavinin hipnoz olduğunu göstermiştir (Mundt ve ark. 2023). Hastanın, epizotların meydana gelmesi beklenmeden kısa bir süre önce uykudan uyandırıldığı öngörülü uyanma, çocuklarda konfüzyonel uyanmalar, uyku terörü ve uyurgezerlik için tedavide kullanılabilen non-farmakolojik yöntemlerdir (Vaughn 2025). Hipersomnolansın merkezi bozuklukları ve narkolepsi tedavisinde ise gündüz uykuları narkolepsi için farmakolojik olmayan tedavinin temelini oluşturur (Scammell 2025). Sirkadiyen ritim bozukluklarında akşam yatma ve sabah uyanma saatlerinin hedefe doğru kademeli olarak ilerletilmesi tedavide ilk basamaktır.



Şekil 1. Uykusuzluğa yaklaşım

Somatik Yaklaşımlar

Işık tedavisi sirkadiyen ritmi yeniden düzenlemeye yardımcı olabilir (Goldstein 2025). Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS), sinaptik plastisitenin modülasyonu ve uyku bozukluklarında rol oynayan beyin bölgeleri arasındaki bağlantılar üzerine olan etkisi ile uyku bozukluklarında etkili olabileceği ileri sürülmüştür (Nardone ve ark. 2020). Çok sayıda veritabanına dayalı bir araştırma, rTMS'nin kronik

uykusuzluk, obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), huzursuz bacak sendromu (HBS) ve uyku yoksunluğuna bağlı bilişsel eksikliklerde güvenli ve uygulanabilir olduğuna dair kanıtlara ulaşmıştır. (Lanza ve ark. 2023) Ancak narkolepsi, uyku bruksizmi ve REM uyku davranış bozukluğu için sınırlı veri bulunmamaktadır (Shen ve ark. 2024). Elektrokonvulsif terapi (EKT) uyku bozuklukları için önerilen bir tedavi yaklaşımı olmakla birlikte yeterince araştırılmamıştır. Uykusuzluğa bağlı ortaya çıkan depresif belirtileri olan bir hastada EKT uygulandığı bildirilmiştir (Zhang ve ark. 2023).

Farmakolojik Yaklaşımlar

Farmakolojik olmayan yaklaşımların yeterli olmadığı ya da hızlı yanıt alınmak istenilen durumlarda farmakolojik yaklaşımlar tercih edilebilir. Şu anda uykusuzluk için onaylanmış ilaç kategorileri arasında benzodiazepinler/benzodiazepin olmayan hipnotikler, ikili oreksin reseptör antagonistleri (DORA'lar), melatonin reseptör agonistleri ve histamin (H1) reseptör antagonistleri yer almaktadır (Winkelman 2025). Ayrıca antidepresan ve antipsikotik grubu ilaçlar endikasyon dışı hipnotik olarak da kullanılabilir (Hefner ve ark. 2022). Bir hipnotik seçimi ve dozu, hastanın yaşı, eş zamanlı ilaçların kullanımı, eş zamanlı hastalık durumları ve her bir ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ve yan etki profillerine göre belirlenmelidir. Şekil 1'de uykusuzluğa yaklaşım, Tablo 5'te uykusuzluk tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlara yer verilmiştir.

Tablo 5. Uykusuzluk tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlar

İlaç Grubu	Etki Mekanizması	Örnek Ajan/Kullanım Alanları	Açıklamalar
Benzodiazepinler	GABA-A reseptörleri üzerinden inhibitör etkinin artışına sebep olurlar.	Triazolam: Uykuya dalma gücü Temazepam: Uykuyu sürdürme gücü	Triazolam kısa etkili bir benzodiazepin olup yarı ömrü 2–5 saat arasında değişmektedir. Uykuya dalma süresini ortalama 6 dakika kısaltır. 0.25–0.5 mg dozlarında kullanılabilir. Temazepam yarı ömrü 8–15 saattir, uykuda kalmayı uzatır. 7.5–30 mg arasında değişen dozlarında kullanılabilir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekebilir. Benzodiazepinlerin yan etkileri arasında ilaç kesildiğinde rebound uykusuzluk, bilişsel fonksiyonlarda bozulma, sabah sersemliği, tolerans ve bağımlılık gelişimi; yaşlı hastalarda düşme ve deliryum riskinde artış sayılabilir.
Non-benzodiazepinler (Z Grubu Hipnotikleri)	GABA-A reseptörlerinin benzodiazepinlerin bağlanma bölgelerinden farklı bölgelere afinite gösterirler.	Eszopiklon: Hem uykuya dalma hem de uykuyu sürdürme gücünde kullanılabilir. Zaleplon: Uykuya dalma gücü Zolpidem: Hem uykuya dalma hem de uykuyu sürdürme gücünde kullanılabilir.	Uykuya geçiş süresini kısaltır, toplam uyku süresini uzatabilirler. REM ve yavaş dalga uykusu üzerinde minimal etkileri vardır. Uzun süreli kullanımda tolerans ve bağımlılık gelişme riski vardır, ancak klasik benzodiazepinlere göre daha düşüktür. Zolpidem 5–10 mg; Zaleplon 5–10 mg; Eszopiklon: 1–3 mg dozlarında kullanılması önerilir. Yan etkiler arasında baş dönmesi, sersemlik, baş ağrısı, gündüz sedasyonu, dezorganize davranışlar, kompleks uyku davranışları (uyurgezerlik, uykuda yemek yeme vb.), anterograd amnezi, dispeptik yakınmalar ve ağızda metalik tat sayılabilir.
Oreksin Reseptör Antagonistleri	Oreksin 1 ve oreksin 2 reseptör inhibisyonu	Suvorexant: Uykuyu sürdürme gücü Lemborexant: Uykuya dalma gücü Daryorexant: Hem uykuya dalma hem de uykuyu sürdürme gücünde kullanılabilir.	Suvorexant 10–20 mg, lemborexant: 5–10 mg, Daridorexant 25–50 mg doz aralığında kullanılabilir. Yaşlı hastalarda düşme riski açısından diğer ajanlara göre daha güvenlidir; ancak narcolepsili hastalarda kullanılmamalıdır. Yan etkileri arasında baş ağrısı, baş dönmesi, uyku hali, halüsinasyon, uykuda konuşma, hipnagogik halüsinasyon, uyku paralizi, parasomniler sayılabilir.
Seçici Melatonin Reseptör Agonistleri	Selektif melatonin MT ₁ ve MT ₂ reseptör agonisti olarak etki eder. Suprachiasmatik çekirdek düzeyinde sirkadiyen ritmi düzenler.	Ramelteon: Uykuya dalma gücü	Uyku latansını (uykuya dalma süresini) kısaltır. GABA sistemini etkilemediği için bağımlılık, tolerans, rebound uykusuzluk veya yoksunluk riski yoktur. Uzun dönem kullanıma uygundur. REM uykusu mimarisini değiştirmez. Özellikle yaşlı hastalarda tolere edilebilirliğinin diğer ilaç gruplarına nazaran daha fazla olması, deliryumda faydalı olabileceğine yönelik çalışmalar olmasıyla öne çıkar.

Tablo 5. Uykusuzluk tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlar

İlaç Grubu	Etki Mekanizması	Örnek Ajan/Kullanım Alanları	Açıklamalar
			8mg olarak kullanılabilir. Yan etkiler arasında baş dönmesi, yorgunluk, sabah sersemliği, ender olarak prolaktin düzeyinde artış, mide bulantısı sayılabilir.
Histamin Reseptör (H1) Antagonisti	H1 reseptör antagonizması	Doksepin: Uykuyu sürdürme gücüğü	Uykuyu kolaylaştırmak ve gece uyanmalarından şikayetçi hastalarda Doksepin 3–6 mg dozlarında kullanılabilir. Yan etkileri arasında baş dönmesi, sersemlik ve antikolinerjik yan etkiler sayılabilir.
Trisiklik Antidepresanlar	Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri	Amitriptilin: Hem uykuya dalma hem de uykuyu sürdürme gücüğünde kullanılabilir.	Amitriptilin düşük dozlarda belirgin sedasyon sağlar. REM uykusunu baskılar, evre 3 (derin uyku) oranını artırabilir. Tolerans gelişimi genellikle yavaştır. Genellikle 10–50 mg doz aralığında kullanılır. Uykusuzluğun eşlik ettiği depresyon, katapleksi semptomatik tedavisi, ağrı veya fibromiyaljinin eşlik ettiği uykusuzluk durumlarında fayda sağlayabilir. Yan etkileri arasında ağzı kuruluğu, kabızlık, idrar retansiyonu, bulanık görme, kilo artışı, ortostatik hipotansiyon, kardiyak ileti bozuklukları (özellikle yaşlılarda), sabah sersemliği sayılabilir.
Diğer Antidepresanlar	Trazodon: 5-HT-2A reseptörü, H1 reseptörü ve alfa-1-adrenerjik reseptörlerin antagonizması Mirtazapin: alfa-2 antagonizminin yanı sıra güçlü 5-HT2 ve 5-HT3 ve H1 antagonist	Trazodon: Hem uykuya dalma hem de uykuyu sürdürme gücüğünde kullanılabilir. Mirtazapin: Hem uykuya dalma hem de uykuyu sürdürme gücüğünde kullanılabilir.	Depresyon, anksiyete veya ilişkili uykusuzluk durumlarında avantaj sağlayabilirler. Trazodon sedasyon, baş dönmesi, ağzı kuruluğu, hipotansiyon gibi yan etkilere sahiptir. Yaşlılarda düşme riskinde artışa neden olabilir. Mirtazapin sedasyon, ağzı kuruluğu, iştah artışı, kilo alma gibi yan etkilere sahiptir.
İkinci Kuşak Antipsikotikler	5-HT-2A ve D2 reseptör antagonizması	Olanzapin: Hem uykuya dalma hem de uykuyu sürdürme gücüğünde kullanılabilir. Ketipin: Hem uykuya dalma hem de uykuyu sürdürme gücüğünde kullanılabilir.	Psikotik hastalarda ve manik dönemdeki hastalarda uykusuzluk durumunda avantaj sağlayabilir. Şiddetli depresif semptomları ya da anksiyete semptomları olan hastalarda tercih edilebilir.

D2 reseptör: Dopamin 2 reseptörü, GABA: Gama-Aminobütirik Asit, H1 reseptör: Histamin 1 reseptörü, REM: Hızlı Göz Hareketleri, 5-HT-2A: 5-Hidroksitriptamin 2A reseptörü, 5-HT3: 5-Hidroksitriptamin 3 reseptörü

Hipersomnolansın merkezi bozuklukları ve narkolepsi tedavisinde uyanıklık artırıcı ilaçlar olarak modafinil/armodafinil, pitolisant, solriamfetol kullanılması önerilmiştir (Sarraz ve ark. 2022). Modafinil çoğunlukla ilk tercih edilen ilaçtır (Scammell 2025). Tedavi sonrası uykululuk durumu tekrar değerlendirilmelidir. Eğer uykululuk hali toparlamış ya da tolere edilebilir düzeye gelmiş ise tedaviye aynı şekilde devam edilmelidir. Eğer uykululuk hali devam ediyor ise tedaviye ikinci bir ilaç eklenmesi uygundur. Şiddetli olgularda genellikle oksibat tercih edilir (Morse ve ark. 2023). Kontrol altına alınamayan kataplekside tedaviye venlafaksin, fluoksetin veya duloksetin eklenebilir (Jin ve ark. 2019). Hipersomnolans için de yine gündüz uykululuğunu hedef alan benzer ilaçlar kullanılır. Tablo 6'de hipersomnolans ve narkolepsi için yaygın kullanılan ilaçlara yer verilmiştir.

Farmakolojik olmayan önlemlere yanıt vermeyen NREM uyku bozuklukları tedavisinde benzodiazepinler, özellikle klonazepam tercih edilebilir (Mainieri ve ark. 2023). Melatonin uyurgezer hastalarda iyileşme sağlayabilir (Holbrook ve ark. 2000). Uykuya ilişkili anormal cinsel davranış için seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) tercih edilebilir. Sistemik farmakolojik araştırmalar yapılmamış olsa da klonazepam, lamotrijin, trimipramin, fluoksetin, paroksetin, esitalopram ve duloksetin tedavilerine ilişkin olumlu sonuçlar bildirilmiştir (Contreras ve ark. 2019).

Tablo 6. Hipersomniansın merkezi bozuklukları ve narkolepsi tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlar

İlaç	Etki Mekanizması	Kullanım Alanları	Açıklamalar
Metilfenidat	Presinaptik nöronlarda nörotransmitter norepinefrin ve dopaminin geri alımını engellerken, bu nörotransmitterlerin taşınmasını inhibe ederek sinaptik aralıkta dopamin ve norepinefrin konsantrasyonunu artırır. Doza bağlı olarak uyanıklığı artırır.	Uyanıklık artırıcı	En sık kullanılan uyarıcı. Kısa etkili, uzun etkili ve modifiye salınımlı formları mevcut. Günde 5-10mg ile başlanabilir, yetişkinlerde maksimum dozu 72mg/gündür. Yan etkiler arasında iştah azalması, mide bulantısı, baş ağrısı, uykusuzluk, kötüye kullanım potansiyeli, psikotik belirtiler, mani, nöbetler, kardiyovasküler etkiler sayılabilir. Narkolepside FDA onayı yok, etiket dışı kullanılıyor.
Modafinil	Net mekanizma bilinmemekle birlikte histamin, norepinefrin, serotonin, dopamin ve oreksin sistemlerini uyarır. Monoaminerjik etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. REM uykusunu baskılamaz, uyku süresini etkilemez.	Aşırı gündüz uykululuğu	Randomize kontrollü çalışmalarda gündüz uykululuğu ve uyanıklık düzeyinde artış sağlamıştır. Günde 100-400 mg kullanılabilir. Yan etkiler arasında baş ağrısı, sinirlilik, mide bulantısı, uykusuzluk, şiddetli döküntü sayılabilir. Narkolepside ve aşırı gündüz uykululuğunda FDA onayı mevcut.
Armodafinil	Modafinilin enantiomeridir.	Aşırı gündüz uykululuğu	Modafinil ile benzer etkililikte olup, daha uzun yarı ömre sahiptir. Yan etkiler arasında baş ağrısı, sinirlilik, mide bulantısı, uykusuzluk sayılabilir. Narkolepside ve aşırı gündüz uykululuğunda FDA onayı mevcut.
Solriamfetol	Dopamin/norepinefrin geri alım inhibitörüdür.	Aşırı gündüz uykululuğu	Yan etkiler arasında baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, mide bulantısı, anksiyete, ağrı kuruluğu, çarpıntı sayılabilir. 2019 yılında FDA onayı almıştır. Aşırı gündüz uykululuğu tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır.
Sodyum Oksibat	Etki mekanizması net değildir. Sodyum oksibat, öncelikli olarak GABA-B reseptör agonisti olarak etki eder. Yavaş dalga (delta) uykusunu derinleştirir. REM uykusuna geçişi baskılar.	Aşırı gündüz uykululuğu, katapleksi	Yan etkiler arasında mide bulantısı, baş dönmesi, enürezis, kusma, baş ağrısı, konfüzyon sayılabilir. 2002 yılında FDA onayı almıştır. Parkinson hastalığına bağlı hipersomni tedavisinde de kullanılmaktadır.
Pitolisant	Histamin 3 reseptör antagonisti/ters agonisti.	Aşırı gündüz uykululuğu, katapleksi	Yan etkiler arasında baş ağrısı, uykuda dalma veya sürdürmede zorluk, bulantı, baş dönmesi, mide ağrısı, anksiyete, kilo kaybı sayılabilir. 2019'da FDA onayı almıştır. Kardiyak yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.
Amfetaminler	Dopamin, norepinefrin ve serotonin salınımını artırarak merkezi sinir sistemi uyarıcı etki gösterir.	Uyanıklık artırıcı	Yan etkiler arasında iştah azalması, mide bulantısı, baş ağrısı, uykusuzluk, kötüye kullanım riski, psikotik belirtiler sayılabilir. Etiket dışı kullanılır.
TCA / SSRI	TCA'lar presinaptik nöronların uçlarında serotonin ve norepinefrin taşıyıcılarını bloke eder. SSRI'lar presinaptik nöron terminalinde bulunan serotonin taşıyıcısını selektif biçimde inhibe eder.	Katapleksi semptomatik	Katapleksi sıklığını azaltabilir. Etkinlik için güçlü kanıt sınırlıdır.
Gelecek tedaviler	Narkolepsi nedenine yönelik deneysel çalışmalar mevcut. Hipokretin kaybını önlemeye odaklı (otoimmün teori, IVIG, gen terapisi vb.).		

FDA: Food and Drug Administration, IVIG: Intravenous Immunoglobulin, SSRI: Serotonin Seçici Geri Alım İnhibitörü, REM: Hızlı Göz Hareketleri, TCA: Trisiklik Antidepresanlar

Uyku ile ilişkili yeme bozukluğunda ise topiramatin faydalı olduğu ileri sürülmüştür (Winkelman ve ark. 2020). Melatonin ve klonazepamın hızlı göz hareketi (REM) uyku davranış bozukluğu davranışlarını baskılamada etkili olduğu gösterilmiştir (Epstein ve ark. 2009). Melatonin, tedavide ilk tercih edilen ilaçtır. Özellikle nörodejeneratif bozuklukları olan yaşlı yetişkinlerde tercih edilebilir (Melluish ve ark. 2021).

Donepezil ve rivastigmin gibi asetilkolinesteraz inhibitörleri rüya canlandırmasını azaltıyor gibi görünmekte olup REM uyku davranış bozukluğu tedavisinde kullanımı ile ilgili az sayıda araştırma mevcuttur (Ringman ve Simmons 2000, Di Giacompo ve ark. 2012). Sirkadiyen ritim bozukluklarında melatonin, melatonin reseptör agonistleri ve uykusuzluk, aşırı gündüz uykululuğuna yönelik semptomatik yaklaşım için uygulanabilir (Goldstein 2025).

Gelecek Yaklaşımlar

Gelecekte, henüz aydınlatılmamış patofizyolojik süreçlerin açıklığa kavuşması ve kişiye özgü tedavi protokollerinin geliştirilmesi beklenmektedir. Bu doğrultuda ileri görüntüleme yöntemleriyle beyin işlevlerinin daha derinlemesine anlaşılması ve genetik-epigenetik belirleyicilerin tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Özellikle sirkadiyen ritim araştırmalarında karşımıza çıkan CLOCK, BMAL1, PER2 gibi genlerin genetik varyasyonlarının; depresyon, bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, metabolik sendrom, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli hastalıklara yatkınlığını etkileyebilmesi uyku ile ilgili genetik araştırmaların tıbbın diğer alanlarına da katkı sağlayabileceğini göstermektedir (Ruan ve ark 2021, Samantha ve Ali 2022). Ayrıca yapay zekâ teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte mevcut yöntemlerin tanı hassasiyetleri artabilir. Şu an erişilebilirliğinin herkes için mümkün olmaması sebebiyle kılavuzlarda ilk sırada önerilen bilişsel davranışçı terapi online platformlar ve uygulamalar haline getirilebilirse herkes için daha erişilebilir olup farmakoterapi ihtiyacının azalmasına katkı sağlayabilir.

Sonuç

Uyku, yaşamın sağlıklı sürdürülebilmesi için temel bir yapı taşı olup; aynı zamanda bireyin yaşam kalitesini, bilişsel performansını, duygusal dengesini ve sosyal ilişkilerini doğrudan etkileyen belirleyici bir unsurdur. Günümüzde yapılan çalışmalar, dünya genelinde uyku bozukluklarının giderek arttığını göstermektedir. Bu bozuklukların etiyolojisi, genetik yatkınlıklar, nörolojik ağlar, hormonal dengesizlikler ile psikososyal, çevresel ve davranışsal faktörleri içeren çok boyutlu bir yapıya sahiptir.

Modern yaşamın getirdiği kentleşme, dijital uyaranlara sürekli maruziyet, kronik stres, beslenme alışkanlıklarındaki değişim ve sirkadiyen ritimle uyumsuz çalışma koşulları; kaliteli uykuya ulaşmayı güçleştirerek uyku bozukluklarını küresel bir sağlık sorunu hâline getirmektedir. Uykunun bozulması yalnızca bireyin günlük enerjisini değil; öğrenme kapasitesini, iş güvenliğini ve toplumsal verimliliği de olumsuz etkiler. Bu nedenle uyku bozukluklarının yönetimi, yalnızca bireysel değil, toplumsal düzeyde de ele alınması gereken kritik bir konudur. Etkin bir yönetim için multidisipliner yaklaşım gereklidir. Uyku bozuklukları yalnızca psikiyatri ve nörolojinin ilgilendiği bir alan olmaktan çıkarılmalı, rutin değerlendirme süreçlerinin bir parçası haline getirilmelidir. Organizmanın bütününe etkileyebilen uykunun, tüm tıbbi branşlarca hak ettiği ilgiyi görmesi ancak bu şekilde mümkündür.

Tanı süreçlerinde öz bildirim temelli uyku günlükleri ile aktigrafi ve polisomnografi gibi objektif değerlendirme araçlarının kullanımı; ICSD-3, DSM-5 ve ICD-11 gibi uluslararası tanı sistemlerinin kullanılması ayırıcı tanının ve tedavinin doğru yapılmasına katkı sağlar. Tedavi yaklaşımları ise yalnızca farmakolojik müdahalelerle sınırlı kalmamalı; bilişsel-davranışçı terapiler, yaşam tarzı düzenlemeleri, ışık terapileri ve oreksin antagonisti ilaçlar gibi görece yeni ilaçlar dahil çeşitli yöntemleri de kapsamalıdır.

Sonuç olarak, uyku yalnızca bir dinlenme hâli değil; bedenin, zihnin ve ruhun yeniden yapılanma sürecidir. Geleneksel derleme yönteminin kullanılmış olması çalışmamızın bir kısıtlılığı olup gelecekte uyku ve uyku bozukluklarının etkili yönetimine yönelik araştırmalar desteklenmeli ve sistematik çalışmalar yapılmalıdır.

Kaynaklar

- Ağar İ, Malakcioğlu C, Mutlu HH (2021) Uykusuzluk şikayetleri ve Uyku Kalitesi Temel Ölçeği'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 15:846-852.
- Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö (1996) Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin geçerliliği ve güvenilirliği. *Turk Psikiyatri Derg*, 7: 107-115.
- Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ et al. (2005) Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med*, 165:1286-1292.

- AASM (2023) American Academy of Sleep Medicine. ICSD-3 Text Revision. Chicago, IL, American Academy of Sleep Medicine.
- APA (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. (DSM-5). Washington DC, American Psychiatric Association.
- Baranwal N, Yu PK, Siegel NS (2023) Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis*, 77:59-69.
- Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U et al.(2019) Narcolepsy: clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*, 15:519-539.
- Benbir G, Demir AU, Aksu M, Ardiç S, Fırat H, İtil O et al. (2015) Prevalence of insomnia and its clinical correlates in a general population in Turkey. *Psychiatry Clin Neurosci*, 69:543-552.
- Bhaskar S, Hemavathy D, Prasad S (2016) Prevalence of chronic insomnia in adult patients and its correlation with medical comorbidities. *J Fam Med Prim Care*, 5:780-784.
- Boysan M, Güleç M, Beşiroğlu L, Kalafat T (2010) Uykusuzluk Şiddeti İndeksi'nin Türk örneklemindeki psikometrik özellikleri. *Anadolu Psikiyatri Derg*, 11:248-252.
- Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Krystal AD, Lichstein KL et al. (2012) The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep*, 35:287-302.
- Chasens ER, Imes CC, Kariuki JK, Luyster FS, Morris JL, DiNardo MM et al.(2021) Sleep and metabolic syndrome. *Nurs Clin North Am*, 56:203-217.
- Chattu VK, Manzar MD, Kumary S, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR (2018) The global problem of insufficient sleep and its serious public health implications. *Healthcare (Basel)*, 7:1.
- Cirelli C (2025) Insufficient sleep: definition, epidemiology, and adverse outcomes. <https://www.uptodate.com/contents/insufficient-sleep-definition-epidemiology-and-adverse-outcomes> (Accessed 29.10.2025)
- Contreras JB, Richardson J, Kotagal S (2019) Sexsomnia in an adolescent. *J Clin Sleep Med*, 15:505-507.
- Di Giacompo R, Fasano A, Quaranta D, Della Marca G, Bove F, Bentivoglio AR et al. (2012) Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27:559-561.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP et al. (2009) Clinical guideline for the evaluation, management, and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*, 5:263-276.
- Falup-Pecurariu C, Diaconu Ş, Țiņţ D, Falup-Pecurariu O (2021) Neurobiology of sleep (Review). *Exp Ther Med*, 21:272.
- Garbarino S, Lanteri P, Bragazzi NL, Magnavita N, Scoditti E (2021) Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. *Commun Biol*, 4:1304.
- Gökçay B, Arda B (2013) Tıp tarihi açısından uyku ve uyku araştırmaları. *Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 3:70-78.
- Goldstein CA (2025) Overview of circadian rhythm sleep-wake disorders. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-circadian-rhythm-sleep-wake-disorders> (Accessed 29.10.2025)
- Grandner MA (2017) Sleep, health, and society. *Sleep Med Clin*, 12:1-22.
- Harris M, Grunstein RR (2009) Treatments for somnambulism in adults: assessing the evidence. *Sleep Med Rev*, 13:295-297.
- He S, Hasler BP, Chakravorty S (2019) Alcohol and sleep-related problems. *Curr Opin Psychol*, 30:117-122.
- Hefner G, Wolff J, Toto S, Reißner P, Klimke A (2022) Off-label use of antidepressants, antipsychotics, and mood-stabilizers in psychiatry. *J Neural Transm (Vienna)*, 129:1353-1365.
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D (2000) Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ*, 162:225-233.
- Hossain JL, Shapiro CM (2002) The prevalence, cost implications, and management of sleep disorders: an overview. *Sleep Breath*, 6:85-102.
- Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F et al.(2006) Rapid-eye-movement sleep behavior disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*, 5:572-577.
- Jin L, Shi L, Zhang Y, Chen BB, Wang XL, Liu YH (2019) Antidepressants for the treatment of narcolepsy: A prospective study of 148 patients in northern China. *J Clin Neurosci*, 63:27-31.
- Karadağ M, Ursavaş A (2007) Dünyada ve Türkiye'de uyku çalışmaları. *Türkiye Klinikleri Akciğer Arşivi*, 8:62-64.
- Karaman Özlü Z, Özer N (2015) Richard-Campbell Uyku Ölçeği geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Uyku Tıbbi Dergisi*, 2:29-32.
- Kelley GA, Kelley KS (2017) Exercise and sleep: a systematic review of previous meta-analyses. *J Evid Based Med*, 10:26-36.
- Kerkhof GA (2017) Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands. *Sleep Med*, 30:229-239.
- Klimt F, Jacobi C, Brähler E, Stöbel-Richter Y, Zenger M, Berth H et al.(2023) Insomnia symptoms in adulthood: prevalence and incidence over 25 years. *Sleep Med*, 109:240-244.
- Kramer NR, Millman RP (2025) Overview of polysomnography in adults. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-polysomnography-in-adults> (Accessed 29.10.2025)
- Lamberg L (2000) Sleep disorders, often unrecognized, complicate many physical illnesses. *JAMA*, 284:2173-2175.

- Lanza G, Fisicaro F, Cantone M, Pennisi M, Cosentino FII, Lanuzza B et al. (2023) Repetitive transcranial magnetic stimulation in primary sleep disorders. *Sleep Med Rev*, 67:101735.
- Liu C, He Z, Wu Y, Liu Y, Li Z, Jia Y et al. (2025) Sleep disorders: pathogenesis and therapeutic interventions. *Med Comm*, 6:e70130.
- Luyster FS, Strollo PJ, Zee PC, Walsh JK (2012) Sleep: a health imperative. *Sleep*, 35:727-734.
- Mainieri G, Loddo G, Provini F, Nobili L, Manconi M, Castelnovo A et al. (2023) Diagnosis and management of NREM sleep parasomnias in children and adults. *Diagnostics (Basel)*, 13:1261.
- Martin JL (2025) Cognitive behavioral therapy for insomnia in adults. <https://www.uptodate.com/contents/cognitive-behavioral-therapy-for-insomnia-in-adults> (Accessed 29.10.2025)
- Maski K (2025) Insufficient sleep: evaluation and management. <https://www.uptodate.com/contents/insufficient-sleep-evaluation-and-management> (Accessed 29.10.2025)
- Maski K, Trotti LM, Kotagal S, Auger RR, Swick TJ, Rowley JA et al. (2021) Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med*, 17:1895-1945.
- Melhuish Beaupre LM, Brown GM, Gonçalves VF, Kennedy JL et al. (2021) Melatonin's neuroprotective role in mitochondria and its potential as a biomarker in aging, cognition and psychiatric disorders. *Transl Psychiatry*, 11:339.
- Morin CM, Jarrin DC (2022) Epidemiology of insomnia: prevalence, course, risk factors, and public health burden. *Sleep Med Clin*, 17:173-191.
- Morse AM, Krahn L, Flygare J, Kushida C, Thorpy MJ, Athavale A et al. (2023) Clinician preferences for oxybate treatment for narcolepsy: Survey and discrete choice experiment. *Adv Ther*, 40:3199-3216.
- Mundt JM, Schuiling MD, Warlick C, Dietch JR, Wescott AB et al. (2023) Behavioral and psychological treatments for NREM parasomnias: a systematic review. *Sleep Med*, 111:36-53.
- Nardone R, Sebastianelli L, Versace V, Brigo F, Golaszewski S et al. (2020) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in subjects with sleep disorders. *Sleep Med*, 71:113-121.
- Öztürk O, Uluşahin A (2023) Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 18. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri.
- Palagini L, Miniati M, Caruso V, Alfi G, Geoffroy PA, Domschke K et al. (2024) Insomnia, anxiety and related disorders: a systematic review on clinical and therapeutic perspective with potential mechanisms underlying their complex link. *Neurosci Appl*, 3:103936.
- Pelayo R, Hodgson N, Guilleminault C (2010) The history of sleep medicine. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 95 (Eds CL Bassetti, Z Dogas, P Peigneux):547-556. Amsterdam, Elsevier.
- Ringman JM, Simmons JH (2000) Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: a report of three cases. *Neurology*, 55:870-871.
- Roehrs T, Roth T (2025) The effects of medications on sleep quality and sleep architecture. <https://www.uptodate.com/contents/the-effects-of-medications-on-sleep-quality-and-sleep-architecture> (Accessed 29.10.2025)
- Roniger DD, Lechuga YA, León EE, Robles RO, Escandón ÓS, Pérez GJ, et al. (2022) Cognitive behavioral therapy for insomnia helps to reverse cognitive impairment in insomnia patients. *Sleep Sci*, 15:355-360.
- Ruan W, Yuan X, Eltzhig HK (2021) Circadian rhythm as a therapeutic target. *Nat Rev Drug Discov*, 20:287-307.
- Rundo JV, Downey R (2019) Polysomnography. *Handb Clin Neurol*, 160:381-392.
- Sadeh A (2011) The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med Rev*, 15:259-267.
- Samanta S, Ali SA (2022) Impact of circadian clock dysfunction on human health. *Explor Neurosci*, 1:4-30.
- Sarfraz N, Okuampa D, Hansen H, Alvarez M, Cornett EM, Kakazu J et al. (2022) Pitolisant, a novel histamine-3 receptor competitive antagonist, and inverse agonist, in the treatment of excessive daytime sleepiness in adult patients with narcolepsy. *Health Psychol Res*, 10:34222.
- Scammell TE (2025) Narcolepsy: clinical features and diagnosis. <https://www.uptodate.com/contents/narcolepsy-clinical-features-and-diagnosis> (Accessed 29.10.2025)
- Shen C, Wang ZD, Qian WJ, Wu CF, Qian SR, Tang T (2024) Bibliometric analysis of brain stimulation technologies in sleep disorders. *Med Sci Monit*, 30:e942687.
- Şenel GB, İsmailoğulları S, Tuncel D, Demir AB, Akyıldız UA (2023) Uyku Nörofizyolojisi ve Hastalıkları. İstanbul, Türk Nöroloji Derneği Yayınları.
- Thomas SJ, Gamble K (2025) Actigraphy in the evaluation of sleep disorders. <https://www.uptodate.com/contents/actigraphy-in-the-evaluation-of-sleep-disorders> (Accessed 29.10.2025)
- Uehli K, Mehta AJ, Miedinger D, Hug K, Schindler C, Holsboer-Trachsler E et al. (2014) Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 18:61-73.
- Vaughn BV (2025) Approach to abnormal movements and behaviors during sleep. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-abnormal-movements-and-behaviors-during-sleep> (Accessed 29.10.2025)
- WHO (2022) International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11). Geneva, World Health Organization.

Winkelman JW (2025) Overview of the treatment of insomnia in adults. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-insomnia-in-adults> (Accessed 29.10.2025)

Winkelman JW, Wipperfurth B, Purks J, Mei L, Schoerning L (2020) Topiramate reduces nocturnal eating in sleep-related eating disorder. *Sleep*, 43:zsaa060.

Yıldırım BD, Ersü DÖ (2023) Uyku ve beslenme. *Arel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7:24-32.

Zhang AD, Pola A, Lin Y (2023) Consider early ECT treatment for chronic insomnia-induced suicidal ideation. *Eur Psychiatry*, 66(Suppl 1):S1100.

Yazarların Katkıları: Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olunduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Etik Onay: Bu çalışma bir derleme yazısı olduğu için etik onaya gerek yoktur.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

Authors Contributions: The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Ethical Approval: This review study does not require ethical clearance.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared.

Financial Disclosure: No financial support was declared for this study.