

27. ULUSAL ÇOCUK NÖROLOJİSİ KONGRESİ · KKTC, 29 NİSAN 2026

ÇOCUK UYKU TIBBİ EĞİTİMİ · Uyku Tıbbının Temelleri Kursu

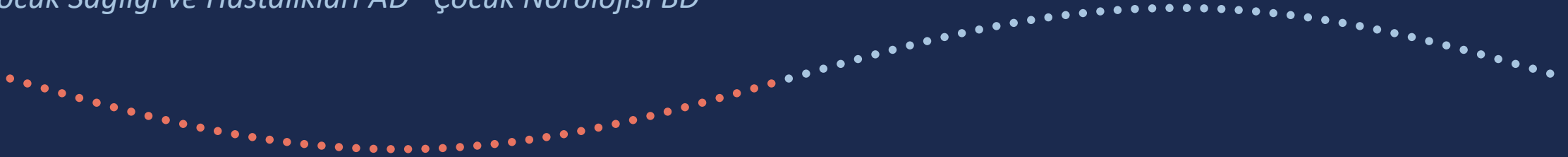
Sirkadiyen Ritm Uyku-Uyanıklık Faz Bozuklukları

Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders in Children and Adolescents

Doç. Dr. Ayşegül DANIŞ

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD · Çocuk Nörolojisi BD



Öğrenim Hedefleri ve Sunum Akışı

1 Sirkadiyen ritmin moleküler temellerini özetlemek

3 DSWPD ergen klinik fenotipini ve tanı kriterlerini tanımak

5 Özel popülasyonlarda (OSB, SMS, körlük, Angelman) yaklaşımı değerlendirmek

2 ICSD-3-TR (2023) sınıflandırmasında 7 CRSWD'yi tanımak

4 ASWPD, ISWRD, N24SWD klinik tiplerini tanımak

6 Işık, melatonin ve kronoterapiye dayalı tedavi ilkelerini uygulamak

Kaynak: AASM ICSD-3-TR 2023 sınıflandırması · AASM 2024 CRSWD CPG (Draft)

Neden CRSWD? Pediatrik Perspektif

%20–30

Çocuk/ergen popülasyonunda
genel uyku problemi prevalansı
(Meltzer 2014)

%3.3–4.6

Ergen / genç erişkin
DSWPD prevalansı
(Nesbitt 2018)

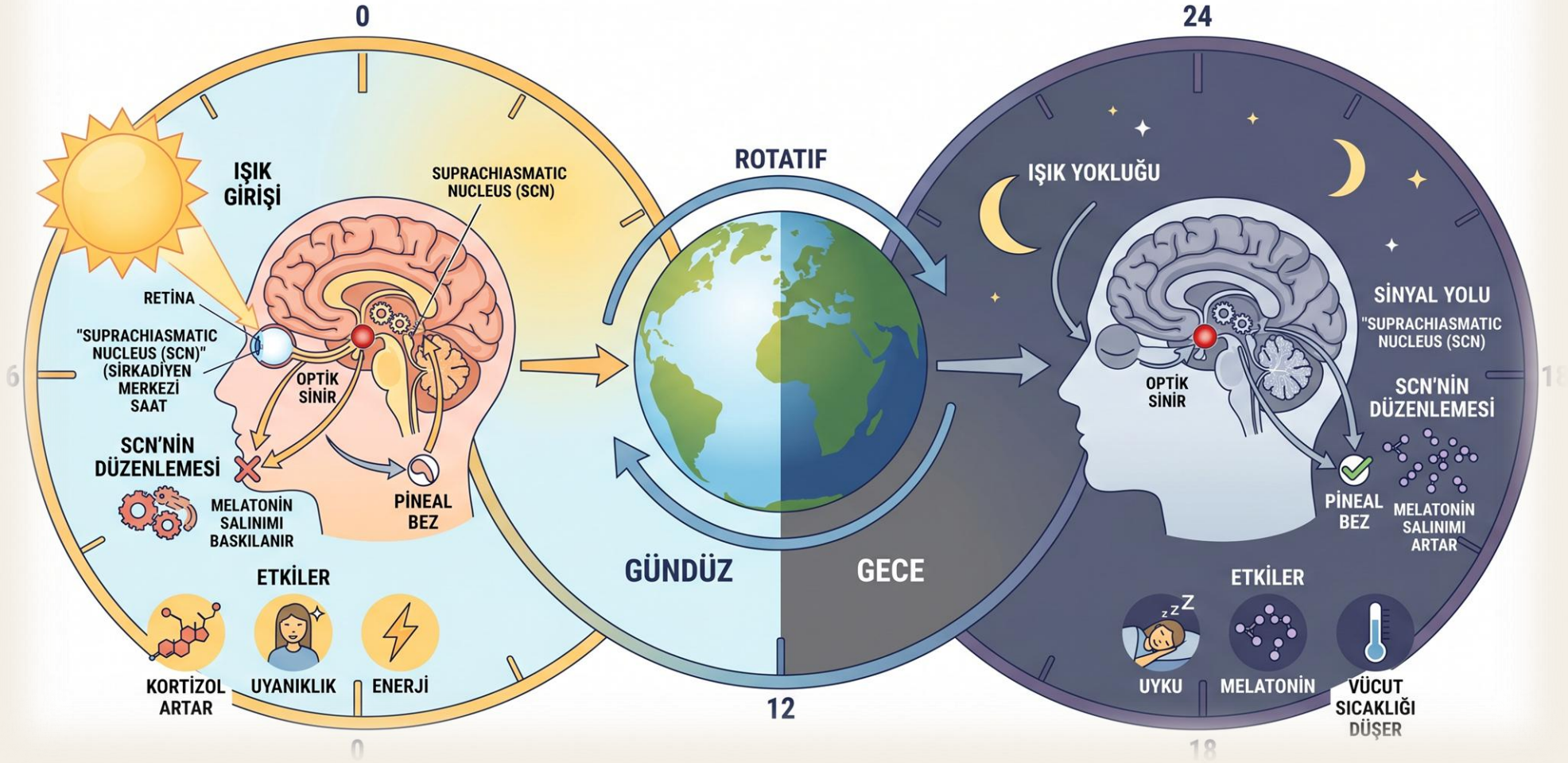
2020...

COVID döneminde ergen
uyku profili daha da bozuldu

- Akademik başarısızlık, okul devamsızlığı, depresyon ve madde kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.
- Ergende DSWPD en sık bozukluk; nörogelişimsel popülasyonlarda ISWRD yaygın.
- Post-COVID uyku örüntüsünde ergen uyku başlangıcı daha da geç saatlere kaydı.

Kaynak: Meltzer LJ. JCSM 2014;10(4):421-426 · Nesbitt AD. Auton Neurosci 2018;218:38-46 · Kiss O. Health Psychol 2023

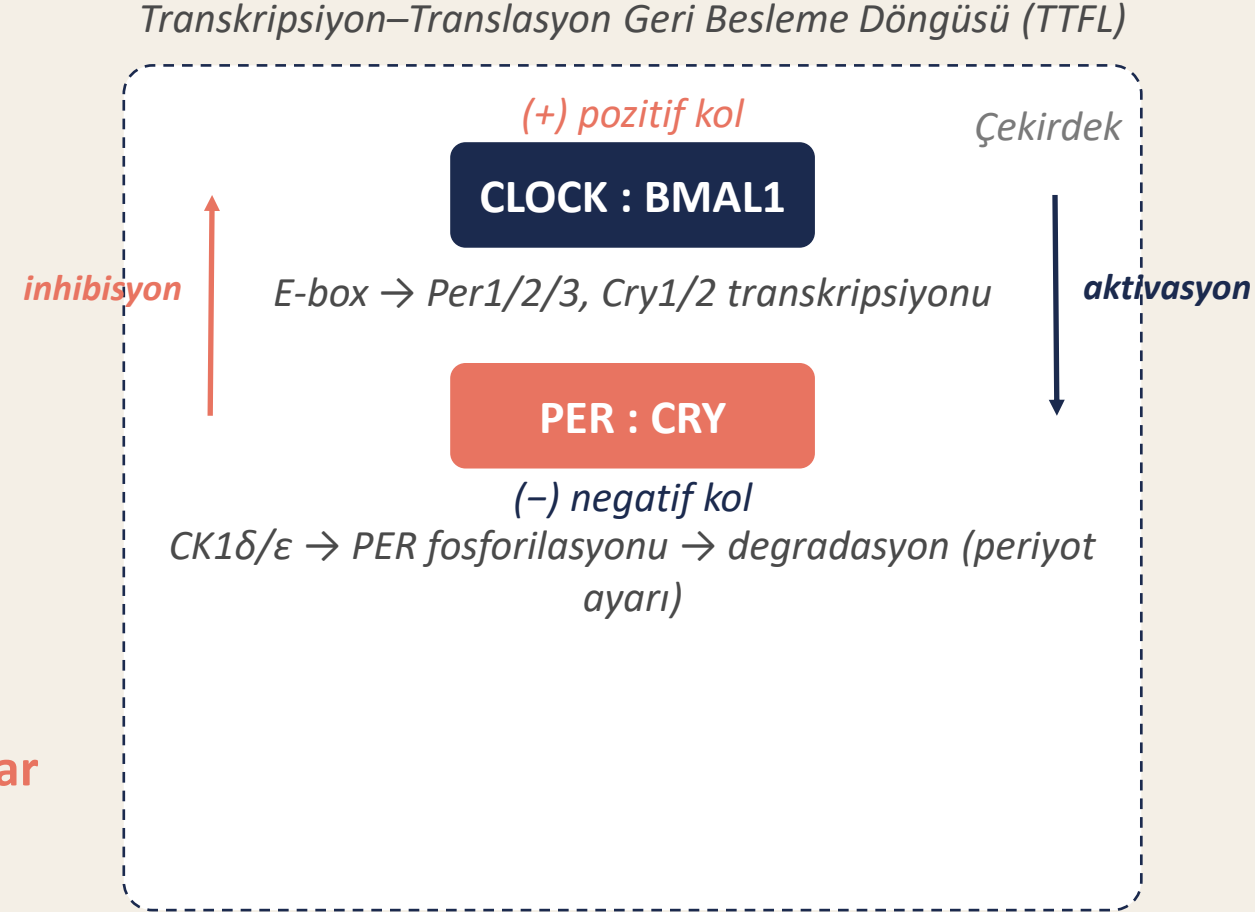
SİRKADİYEN RİTM: BEYNİMİZDEKİ SAAT VE IŞIK SENKRONİZASYONU



Kaynak: Hastings MH et al. Nat Rev Neurosci 2018;19:453–469 · Golombek DA, Rosenstein RE. Physiol Rev 2010;90:1063–1102

Moleküler Saat: TTFL

- **Transkripsiyon–Translasyon Geri Besleme Döngüsü (TTFL)**
- Pozitif kol: CLOCK:BMAL1 → E-box → Per1/2/3, Cry1/2 transkripsiyonu
- Negatif kol: PER:CRY kompleksi çekirdeğe döner → CLOCK:BMAL1'i baskılar
- Periyot ayarı: CK1δ/ε fosforilasyonu → PER degradasyonu
- İkinci döngü: REV-ERBα/β ↔ RORα/β → BMAL1 transkripsiyonu
- **Bir tam döngü ≈ 24 saat (endojen periyot); mutasyonlar klinik fenotiple ilişkili**



Kaynak: Takahashi JS. Nat Rev Genet 2017;18:164–179 · Hastings MH et al. Nat Rev Neurosci 2018;19:453–469

Saat Genleri Ailesi ve Periferik Osilatörler

Gen	Ürün / Rol
CLOCK, BMAL1 (ARNTL)	Pozitif kol transkripsiyon faktörleri
PER1, PER2, PER3	Negatif kol; PER2 FASPS ile ilişkili
CRY1, CRY2	Negatif kol; CRY1 DSPD ile ilişkili
NR1D1/2 (REV-ERBα/β)	BMAL1 transkripsiyonu baskılar
RORA, RORB	BMAL1'i aktive eder
CSNK1D (CK1δ), CSNK1E (CK1ϵ)	PER fosforilasyonu — periyot ayarı

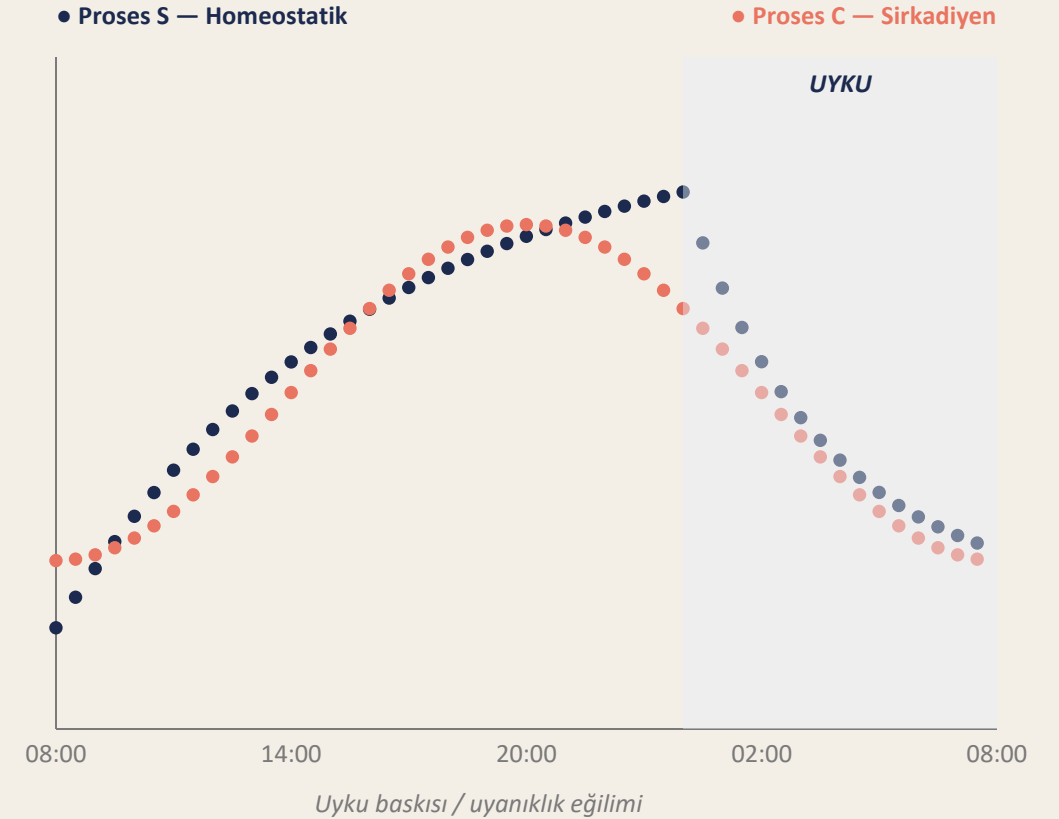


Periferik saatler SCN tarafından asılır, yemek ve aktivite ile kayabilir.

Kaynak: Takahashi JS. Nat Rev Genet 2017;18:164–179 · Hastings MH et al. Nat Rev Neurosci 2018

İki-Süreç Modeli: Homeostatik ve Sirkadiyen Etkileşim

- **Proses S (homeostatik):** uyanıkken biriken uyku baskısı; uykuda azalır
- **Proses C (sirkadiyen):** SCN kaynaklı uyanıklık sinyali; akşam saatlerinde zirve
- İki süreç zıt fazlıdır — C gün sonunda S'yi dengeleyerek uyanıklığı korur
- Uyku açılır: gece yarısı S yüksek, C düşerken uykuya geçiş kolaylaşır
- Sabah uyanmada S düşmüş, C yükselmekte — uyanıklık sürdürülür
- **Borbély 2016 yeniden değerlendirme: süreçler bağımsız değil — karşılıklı modüle eder**
- Ergen DSWPD'sinde her iki süreç de gecikir; bu modelin klinik karşılığıdır



Klinik yansıma: DSWPD'de S+C birlikte gecikir — sadece ışık veya sadece melatonin yeterli olmayabilir.

Kaynak: Borbély AA. *Hum Neurobiol* 1982;1:195–204 · Borbély AA et al. *J Sleep Res* 2016;25:131–143

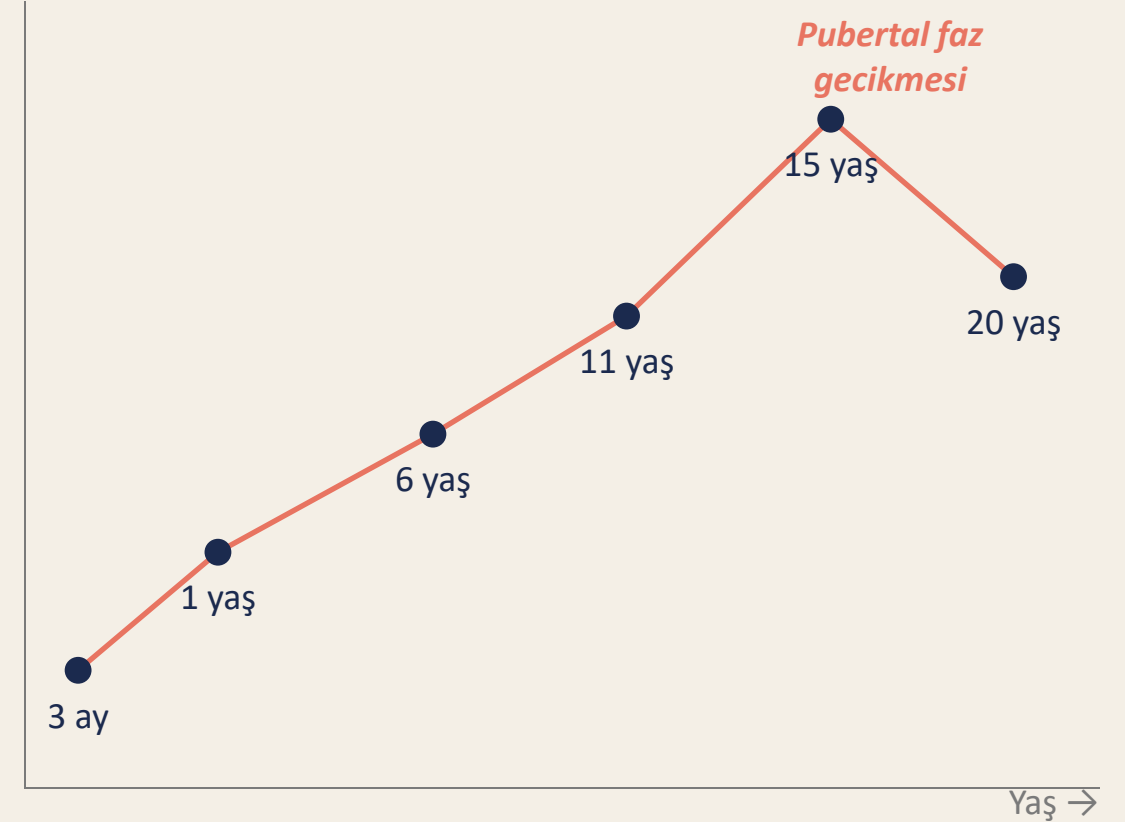
Sirkadiyen Sistem Ontogenezi: Fetüsten Ergenliğe

- Prenatal: maternal melatonin ve glikokortikoidler fetal SCN'yi asılar
- 0–3 ay: sirkadiyen ritim silik; 3–6 ay: gece-gündüz farkı oturur
- ~1 yaş: melatonin sekresyonu erişkin desenine yakınlaşır
- **Puberte: fizyolojik faz gecikmesi (Carskadon 1993; Crowley 2018)**
- Carskadon M/E anketi: akşamcılık puberte evreleriyle artar; DLMO ile doğrulandı
- **18–22 yaş sonrasında faz kronik olarak normalleşmeye başlar**

Crowley 2018 · Ergen faz gecikmesini 4 etken açıklar:

- ① Endojen periyot $\tau \approx 24.2$ sa (çocuktan uzun)
- ② Homeostatik uyku baskısı birikimi yavaşlar
- ③ Akşam ışığına duyarlılık puberteyle azalır
- ④ Uyku ihtiyacı ~ 9.25 sa — değişmez

DLMO saati (gecikme →)



Kaynak: Rivkees SA. *Pediatrics* 2007 · Carskadon MA. *Sleep* 1993 · Crowley SJ et al. *J Biol Rhythms* 2018

ICSD-3-TR (2023): Genel Tanı Çerçevesi

A Kronik / Tekrarlayan Uyumsuzluk

Uyku-uyanıklık zamanlamasının istenen/dayatılan zamandan farkı sürekli veya tekrar eden tarzda — tipik olarak ≥ 3 ay

B Semptom

Uyumsuzluktan kaynaklanan uykusuzluk, aşırı gündüz uykululuğu veya her ikisi

C Fonksiyonel Bozulma

Okul, aile, akran ilişkileri veya akademik performansta klinik düzeyde sıkıntı veya kayıp

Pediatric özellik: “İstenen zamanlama”yı belirleyen genellikle okul ve aile takvimidir. Çocuğun kronotipi ile çevresel dayatma arasındaki fark bozukluğun şiddetini tayin eder.

ICSD-3-TR'de 7 Sirkadiyen Ritm Uyku-Uyanıklık Bozukluğu

Bozukluk	Faz / Zamanlama	Pediyatrik Önem	Anahtar Popölasyon
DSWPD — Gecikmiş Uyku-Uyanıklık Faz B.	Uyku başlangıcı/kalkma geç	★ Çok yüksek	Ergenler
ASWPD — Erken Uyku-Uyanıklık Faz B.	Uyku/kalkma erken	Düşük	Yetişkin, FASPS aileleri
ISWRD — Düzensiz Uyku-Uyanıklık R.	24 sa içinde ≥3 dönem	★ Yüksek	Nörogelişimsel, OSB, Angelman
N24SWD — Non-24 Sa Uyku-Uyanıklık B.	Periyot >24 sa, her gün kayar	Orta	Tam körler, SMS
Jet-Lag Bozukluğu	Zaman dilimi değişimi	Düşük	Uluslararası seyahat
Vardiyalı Çalışma Bozukluğu	Çalışma saatleri	İhmal edilebilir	Çocukta nadir
Diğer / Tanımlanmamış CRSWD	—	Orta	Karmaşık fenotipler

★ Pediyatrik pratikte en sık karşılaşılan iki bozukluk: **DSWPD (ergen)** ve **ISWRD (nörogelişimsel)**.

Kaynak: AASM ICSD-3-TR 2023 (7 CRSWD alt tipi) · Witt RM. Semin Pediatr Neurol 2023;48:101091

DSWPD: Tanım ve Epidemiyoloji

TANIM

Gecikmiş Uyku-Uyanıklık Faz Bozukluğu (DSWPD): uyku başlangıcı ve uyanmanın, istenen/gereken zamandan genellikle ≥ 2 saat geç olması — serbest gün örüntüsünde uyku süresi ve kalitesi normal kalır.

~%1

Erişkin genel popülasyon
(Nesbitt 2018)

%3.3

Norveç ergen verisi
(Nesbitt 2018)

%4.6

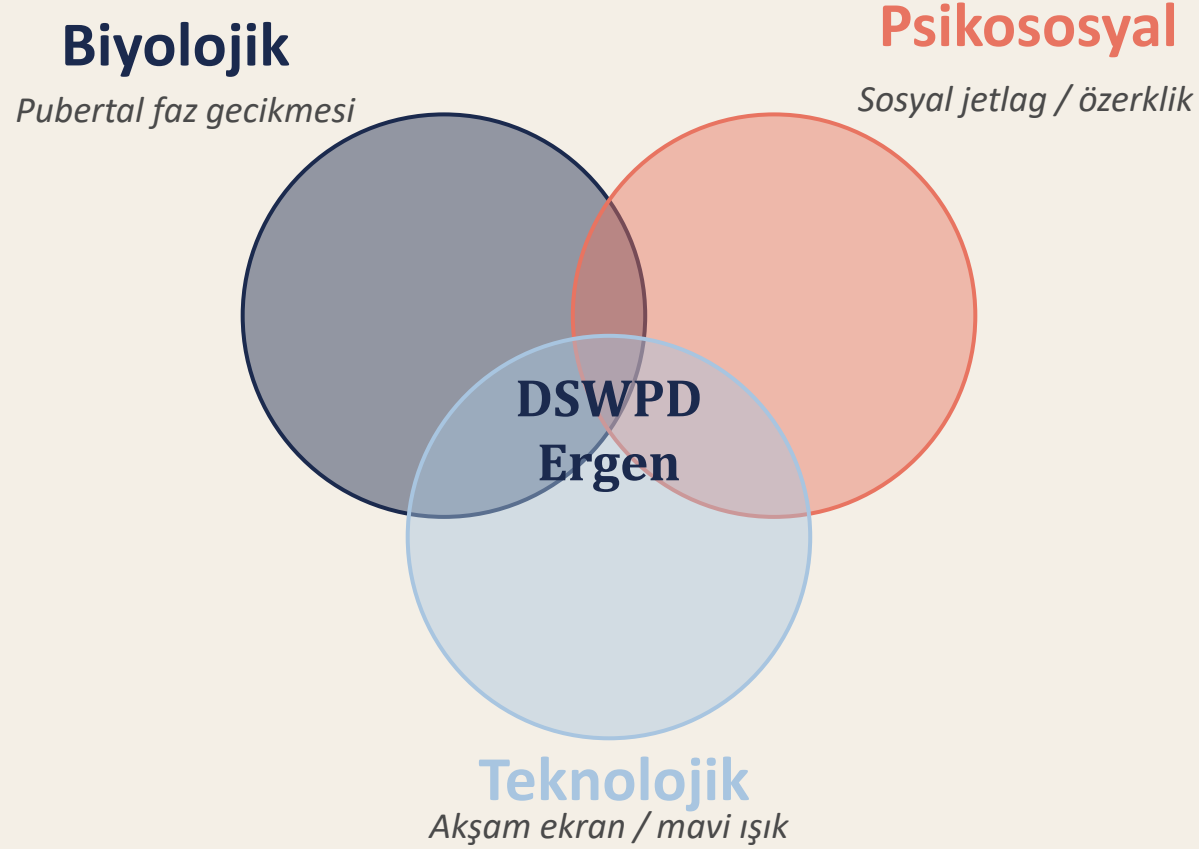
İsveç genç erişkin (16–26)
(Nesbitt 2018)

K > E

Ergende kız %3.7 / erkek %2.7
(Nesbitt 2018)

DSWPD “tembellik” değildir; nörobiyolojik temelli bir sirkadiyen bozukluktur.

DSWPD Ergen Patogenezi: “Perfect Storm” Modeli



1 • Biyolojik

Pubertal faz gecikmesi — Carskadon 1993: pubertal evrelerle akşamcılık artar. Crowley 2018: ~1–2 saat doğal kayma.

2 • Psikososyal

Sosyal jetlag; hafta sonu – hafta içi uyku zamanlaması farkı; ev içi otonomi artışı; akademik baskı; erken okul saatleri.

3 • Teknolojik

Akşam ekran maruziyeti — kısa dalga mavi ışık melatonini baskılar; içerikler aktivasyonu arttırır, uyku ertelenir.

Okul kapanmaları sosyal jetlag’i azaltsa da uyku başlangıcı daha da geç saatlere kaydı ☹️

Kaynak: Crowley SJ. *J Biol Rhythms* 2018 · Carskadon MA. *Sleep* 1993 · Perrar 2023 · Kiss 2023 · Witt 2023

DSWPD Patofizyolojisi: Moleküler Genetik

- Endojen periyot >24.2 saat fenotipi (daha uzun döngü)
- **Patke 2017 (Cell): CRY1 c.1657+3A>C “gain-of-function”**
- Eksta edilmiş ekzon → uzamış CRY1 proteini → CLOCK:BMAL1 inhibisyonunu güçlendirir
- Allel frekansı $\leq$ %0.6; aile içi segregasyon gösterilmiştir
- Diğer aday genler: PER3 VNTR, CSNK1E, MTNR1B

CRY1 c.1657+3A>C → moleküler etki

ekzon 11 | intron | ekzon 12



↓
c.1657+3A>C

→ Ekzon atlaması azalır, CRY1 proteini daha kararlı

→ CLOCK:BMAL1 inhibisyonu uzar → periyot uzar

→ Klinik: gecikmiş uyku fazı fenotipi

Kaynak: Patke A et al. Cell 2017;169(2):203–215.e13 — Türk ortak yazarlar: Özçelik T, Onat OE (Bilkent Üniversitesi)

DSWPD Tanı: Klinik Değerlendirme

- 1 Anamnez** ≥ 3 ay süren “istenen saatte uyuyamama + sabah kalkmada güçlük”; serbest günlerde uyku normal ama geç
- 2 Uyku Günlüğü + Aktigrafi** ≥ 14 gün, hafta içi + hafta sonu; AASM 2024 Draft: şiddetle önerilir
- 3 Kronotip Ölçekleri** CCTQ-TR (Dursun 2015, 4–11 yaş); MESC-TR (Önder 2013, ergen); MESSi-TR (Randler 2021); MCTQ
- 4 DLMO (Altın Standart)** Tükürük / plazma melatonin; DSWPD’de ≥ 1 saat gecikmiş; araştırma merkezi
- 5 Ayırıcı Tanı** Kronik insomni, MDD, madde kullanımı, kötü uyku hijyeni, anksiyete

Kaynak: AASM 2024 CRSWD Draft CPG · Auger RR et al. J Clin Sleep Med 2015;11:1199–1236 · Dursun OB 2015 · Bozkurt A 2023 · AASM 2023 Advisory

DSWPD Tanı Kriterleri (A–F): ICSD-3-TR 2023

Kriter (ICSD-3-TR 2023)

- A** Uyku başlangıcı ve uyanmanın istenen/zorunlu zamana göre kronik veya tekrarlayan gecikme paterni.
- B** İstenen/zorunlu zamanda uykuya dalmada ve o saatte uyandırıldığında uyanmada kronik yetersizlik.
- C** Semptomlar en az üç aydır sürmektedir.
- D** Serbest uyku programında yaşa uygun uyku süresi ve kalitesi; faz gecikmiş kalır.
- E** ≥ 7 gün (tercihen 14 gün) uyku günlüğü + aktigrafi ile nesnel belgeleme — ICSD-3-TR’de aktigrafi artık ‘gerekli’
- F** Başka bir aktif uyku bozukluğu, tıbbi/nörolojik/ruhsal hastalık, ilaç veya madde kullanımı ile daha iyi açıklanamaz.

Tanı : A–F kriterlerinin tümü karşılanmalıdır. ICSD-3-TR 2023’ün öne çıkan değişikliği: aktigrafi artık CRSWD tanısında (jet-lag dışı) “mümkün olduğunda gerekli” kapsamındadır.

Kaynak: AASM ICSD-3-TR 2023 · AASM 2024 CRSWD Draft CPG · Auger RR et al. J Clin Sleep Med 2015;11:1199–1236

DSWPD Tedavisi: Basamaklı Algoritma

BASAMAK 1

Davranışsal Temel

Sabit kalkma saati (hafta sonu dahil) · Akşam ekran kısıtlaması · Öğleden sonra kafein yok

BASAMAK 2

Zeitgeber Müdahalesi

Sabah parlak ışık 2000–2500 lux, 30–60 dk · Akşam ışığı kısıtlaması · Melatonin 0.3–5 mg, yatıştan 4–5 saat önce

BASAMAK 3

Kronoterapi

Seçili vakalarda: uyku saati her gün +3 saat ilerletilerek döngü tamamlanır (Czeisler 1981 orijinal protokol)

BASAMAK 4

Dijital BDT

Sleepio Teens, ROBIN, SHUT-I · Cleary 2025 MA: uyku latansı $g=0.72$; insomni şiddeti $g=1.40$

Farmakoterapi gerekirse düşük dozdan başla · davranışsal zemini olmadan farmakoterapi etkisiz

Kaynak: Auger RR et al. J Clin Sleep Med 2015;11:1199–1236 (AASM CPG) · AASM 2024 Draft · Cleary MA et al. 2025 (MA)

Dijital BDT

Tıpkı klasik terapide olduğu gibi dijital araçlarla (algoritmalar, videolar, interaktif günlükler) sunar:

Uyku Kısıtlama Terapisi: Yatakta geçirilen süreyi, gerçek uyku süresiyle eşitler, uyku verimliliğini artırır.

Uyaran Kontrolü: Yatağın sadece uyku ile ilişkilendirilmesini sağlar; yatakta telefonla oynamak veya TV izlemek gibi alışkanlıkları kırar.

Bilişsel Yeniden Yapılandırma: "Bu gece uyuyamazsam yarın mahvolurum" gibi uykusuzluğu besleyen kaygılı düşünceleri dönüştürür.

Uyku Hijyeni Eğitimi: Işık maruziyeti, kafein ve oda sıcaklığı gibi çevresel faktörlerin düzenlenmesi.

DSWPD Komorbiditeleri ve Okul Başlangıç Saati

- **Psikiyatrik:** Majör depresif bozukluk (OR $\approx$ 3), anksiyete, intihar düşüncesi, madde kullanımı
- **Akademik:** Devamsızlık, not düşüşü, dikkat problemi, sınıf içi uykululuk
- **Metabolik:** Obezite, artmış kaza riski
- **Gelişimsel:** Uzun dönemli uyku borcu sosyal-duygusal işlevlere yansır

Yip T et al. Pediatrics 2022

28 çalışma · 1.774.509 katılımcı

Okul başlangıç saatinin (SST) 08:30 sonrası olması

- Daha uzun uyku süresi
- Daha az negatif duygulanım
- Gündüz uykululuk azalması

Chen IH et al. PLOS Med 2025 — Ergen dijital BDT + insomni

App tabanlı BDT, insomnisi olan ergenlerde yeni majör depresif bozukluk gelişimini önlemede aktif kontrol müdahalesine üstün bulundu — sirkadiyen düzenleme + psikiyatrik önleme iç içe.

Türkiye bağlamı: pediatri derneklerinin okul politika önerileri için temel veri.

Kaynak: Yip T et al. Pediatrics 2022 (meta-analiz) · Futenma 2023 · Chen 2025 PLOS Med

VAKA 1 — DSWPD Ergen

VAKA 1

16 yaş erkek · 10. sınıf öğrencisi

- Şikâyet: Okul günleri uyku başlangıcı 03:00–04:00, alarm 07:00
- Serbest günler: Uyku başlangıcı 05:00, uyanma 13:00 (8–9 saat)
- Sabah aşırı uykululuk, ilk 2 ders uyur, not düşüşü, devamsızlık
- Aile öyküsü: Baba “gece kuşu” (aile yatkınlığı)
- Tanı: 14 gün uyku günlüğü + CCTQ-TR → DSWPD tanısı

Tedavi

Sabah parlak ışık 06:30, 30 dk
Melatonin 0.5 mg, 20:30
BDT(haftada 2 seans)
Okul ile iletişim

3 AY SONRA

Uyku başlangıcı

03:30



00:30

Alarm

07:00



07:00

Devamsızlık

Yüksek



Belirgin ↓

*Kronik faz bozukluğu değil;
zamanlamanın biyolojik
uyumsuzluğudur.*

ASWPD: Tanım ve FASPS Genetiği

- **ASWPD: Uyku ve uyanıklığın istenenden belirgin olarak erken olması**
- Yaşlı erişkinlerde sık; çocuk / ergende nadir
- Aile örüntüsü: Otozomal dominant geçiş, yüksek penetrans
- Fenotip: Uyku başlangıcı ~19:00, uyanma ~04:00
- ~4 saat kadar erken faz (bireyler arası değişken)

FASPS — Familial Advanced Sleep Phase Syndrome

Toh et al. Science 2001

PER2 S662G mutasyonu:

CK1ε fosforilasyon bölgesinde değişim; PER2 proteini daha kararlı hale gelir; bir bireyin endojen periyodu kısalır → erken faz.

Xu et al. 2005 — CK1δ T44A

Casein kinaz 1δ mutasyonu; PER fosforilasyonunu değiştirerek periyodu kısaltır — ikinci aile tipi.

**Ortak mekanizma: PER fosforilasyonunun değişmesi
→ kısaltmış endojen periyot**

Kaynak: Toh KL et al. Science 2001;291:1040–1043 · Xu Y et al. Nature 2005;434:640–644 · Jones CR et al. Nat Med 1999;5:1062–1065

ASWPD: Pediatrik Klinik ve Tedavi

PEDİATRİK SUNUM

- Aile tipinde çocuk erken uykuya dalar (~19:00) — “çok uslu çocuk”
- Çok erken uyanır (~04:00–05:00) — ailenin biraz rahatsızlığı olur
- Gündüz işlevselliği korunur; uyku süresi yaş için yeterli
- Aile öyküsü genellikle belirgin (multipl jenerasyon)
- **Çoğunlukla tanı konulmaz; “iyi uyuyan çocuk” olarak görülür**

TEDAVİ — ASWPD

- Akşam parlak ışık (19:00–21:00) — faz geciktirir
- Sabah ışığından kaçınma (koyu perde, geç kahvaltı)
- Akşam sosyal etkileşim artırma (davranışsal)
- **Melatonin ASWPD’de endike DEĞİLDİR — endojen melatonin zaten erken başlamış**

ISWRD: Düzensiz Uyku-Uyanıklık Ritmi

TANIM

24 saat içinde ≥ 3 uyku atağı, toplam süre yaş için normal ama belirgin bir ana uyku dönemi yok. Fragmente, dağınık uyku örüntüsü; sirkadiyen amplitüd düşük.

%50–80

Otizm Spektrum
Bozukluğu

Ağır

Angelman Sendromu
(UBE3A)

Sık

Rett Sendromu (MECP2)

Ters

Smith-Magenis Send.

Yaygın

Ağır epilepsi /
ensefalopatiler

Genel

Kompleks nörogelişimsel
tablolar

Pediatric pratiğinde ISWRD en sık nörogelişimsel bozukluk zemininde görülür.

Kaynak: Albertini MJ et al. Brain Sci 2025 · Auger RR et al. AASM 2015 CPG · Witt RM. Semin Pediatr Neurol 2023

ISWRD Tedavi Yaklaşımı



Zeitgeber Güçlendirme (öncelikli)

- Sabah parlak ışık 30–60 dk (2000–2500 lux)
- Gündüz fiziksel aktivite — açık havada
- Sabit öğün saatleri (metabolik saatler)
- Akşam loş ışık; uyku-uyanıklık ritüeli
- Hastane ortamında gürültü/ışık kontrolü (yoğun bakım)

Melatonin — ASD/ISWRD

- **PedPRM / Slenyto (prolonged-release): EMA onaylı (2018)**
- Gringras 2017 RCT: Uyku latansı –37 dk; toplam süre +57 dk
- Malow 2021 2-yıl açık etiket: Büyüme/puberte etkisi yok
- Başlangıç 2 mg, gerekirse 5 mg
- Paditz 2025 SR: Hızlı vs uzun salınım tartışması güncel (Gringras/Ipsiroglu 2025)

Zeitgeber olmadan melatonin tek başına yetersiz — “biyolojik eğitim” öne çıkar.

Kaynak: Gringras P et al. 2017 (PedPRM RCT) · Malow BA 2021 (2-yıl güvenlik) · Paditz 2025 SR · Witt 2023

VAKA 2 — ISWRD · Angelman Sendromu

VAKA 2

8 yaş kız · Angelman Sendromu

- Şikâyet: Anne “gece 4–5 kez uyanıyor, 2 saatlik kısa uyku dönemleri”
- Gündüz 2–3 şekerleme, toplam 24 saatlik uyku ~11 saat
- Aktigrafi: Belirgin ana uyku dönemi yok, dağınık örüntü → ISWRD
- Komorbidite: İlaçla kontrol altında epilepsi
- **Aile tükenmişliği belirgin — ebeveyn uykusu da fragmente**

Tedavi

Sabah 30 dk ışık
Gündüz bahçe aktivitesi
Akşam loş ışık
PedPRM 2 mg (21:00)
Uyku ritüeli

3 AY SONRA

Ana uyku bloğu

2 sa



5 sa

Gündüz şekerleme

2–3



1

Anne uykusu

Çok kısa



Belirgin ↑

Aile için klinik hedef: uyku süresi değil, konsolidasyon.

Kaynak: Gringras P et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017 (PedPRM RCT) · Albertini MJ et al. Brain Sci 2025 · Witt RM. Semin Pediatr Neurol 2023

N24SWD: Non-24 Saat ve Kör Çocuklar

TANIM

Endojen periyodun 24 saatten uzun (sıklıkla ~24.5 sa) olması. Her gün biraz daha geç uyku, 2–3 haftada bir semptomlar değişir — uyku bloğu saat etrafında döner.

Görenler

Sıklıkla DSWPD ile karışır.

Tanı: ≥ 2 hafta aktigrafi + uyku günlüğü

Tedavi: Sabah parlak ışık + akşam melatonin.

Tam kör çocuklar

Fotik entrainment yok. Işık algısı olmayanlarda N24SWD ~%40 (Witt 2023). Tasimelteon (MT1/MT2 agonisti, FDA 2014 N24SWD) — pediatrik uygulama sınırlı.

Görmeyen çocukta düzensiz “uyku gecikmeleri” varsa N24SWD mutlaka düşünülmelidir.

Kaynak: Auger RR et al. *J Clin Sleep Med* 2015;11:1199–1236 (AASM CPG) · Witt RM. *Semin Pediatr Neurol* 2023 · AASM 2024 CRSWD Draft CPG

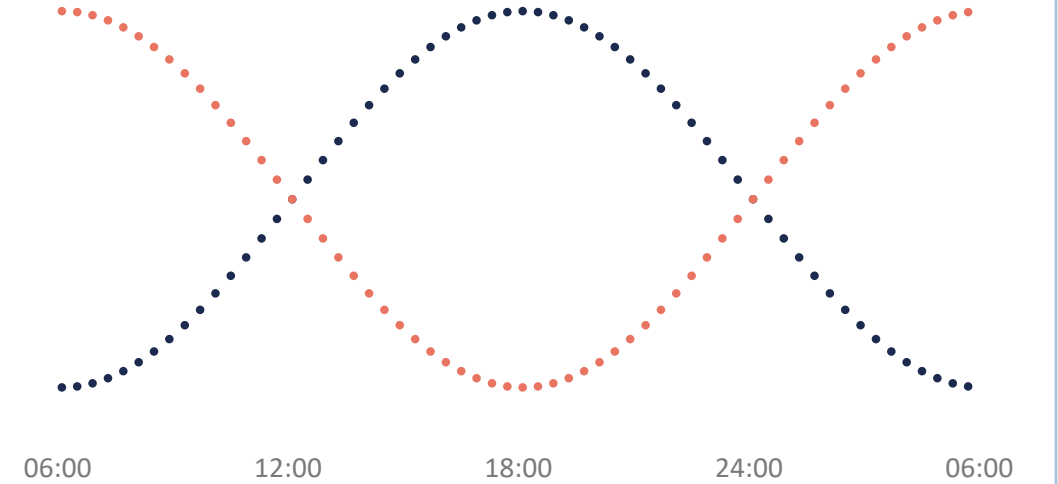
Smith-Magenis Sendromu (SMS): Ters Sirkadiyen

- Genetik: 17p11.2 delesyonu → RAI1 haploinsuffisiensi
- RAI1, CLOCK geninin 1. intron'una bağlanır → CLOCK ekspresyonu azalır
- Moleküler saat bozulur, sirkadiyen amplitüd düşer
- Klinik fenotip: Ağır uyku bozukluğu + %95'inde sirkadiyen patoloji
- Gündüz uykululuk + gece uyanıklık + erken sabah uyanma
- Karakteristik yüz, zihinsel engel, davranışsal sorunlar



24-saatlik Melatonin Ritmi

- Normal: gece yüksek
- SMS: gündüz yüksek (ters)



*Akrofaz gündüz → Gündüz uykululuk
Gece melatonin yok → Uyanıklık.*

Kaynak: Polymeropoulos CM et al. Genet Med 2021;23:2426–2432 · Potocki L et al. Am J Med Genet 2000;86:428–433 · De Leersnyder H et al. J Pediatr 2001;139:111–116

VAKA 3 — SMS · Tasimelteon Tedavisi



Melatonin reseptör agonisti

VAKA 3

12 yaş kız · 17p11.2 delesyonu (SMS)

- Aile şikâyeti: “gündüz uykuda, gece evde dolaşıyor, 04:00’ta kahkaha”
- Uyku günlüğü: Başlangıç 01:00, uyanma 05:00; gündüz 3 saat uyku
- 24-sa tükürük melatonin: Akrofaz 14:00 (tersine)
- **Önceki denemeler: standart ışık + melatonin → yetersiz**
- **Başlanan: Tasimelteon 20 mg (21:00) — HETLIOZ LQ, FDA 2020 pediatrik SMS**

Polymeropoulos 2021 RCT:

DDSQ50 ve DDTST50 primer sonlanımlarında plasebo üstünde; ≥90 gün açık etiket sürekli etkin.

3 AY SONRA

Uyku başlangıcı



Uyanma



Gündüz uykululuk



Aile stres ölçeği anlamlı düşüş (PRO).

Kaynak: Polymeropoulos CM et al. Genet Med 2021;23:2426–2432 (pediatrik SMS RCT)

Jet-Lag Bozukluğu ve Vardiyalı alışma (Kısa Geçiş)

Jet-Lag Bozukluğu

- ≥ 2 zaman dilimi deęiřen seyahat sonrası
- Her dilim için ~ 1 gün iyileřme; doęuya seyahat daha zor
- Pediatri: Aile tatili bağlamında sık
- Tedavi: Kademeli adaptasyon, varış bölgesi gün ışığı, düşük doz melatonin

Vardiyalı alışma Bozukluğu

- Pediatride doğrudan ihmal edilebilir (18 yaş altı yasal kısıtlama)
- Ancak ailede vardiyalı ebeveyn $\rightarrow$ dolaylı sirkadiyen etki
- ocukta: Gece ışık maruziyeti, düzensiz ebeveyn-ocuk etkileşimi
- Aile danışmanlığında sorulmalı, müdahale tasarlanmalı

Kaynak: Auger RR et al. *J Clin Sleep Med* 2015;11:1199–1236 (AASM CPG) · Witt RM. *Semin Pediatr Neurol* 2023;48:101091

Uyku Günlüğü ve Aktigrafi

Uyku Günlüğü

- CRSWD tanısının temel aracı
- Minimum 14 gün — hafta içi + hafta sonu ayrımı şart
- Uyku başlangıcı, uyanma, şekerleme, ilaç, aktivite
- Ebeveyn tamamlamasında güvenilirlik artar (pediatrik)
- Sık aktigrafinin tamamlayıcısı — tek başına yeterli değil

Aktigrafi

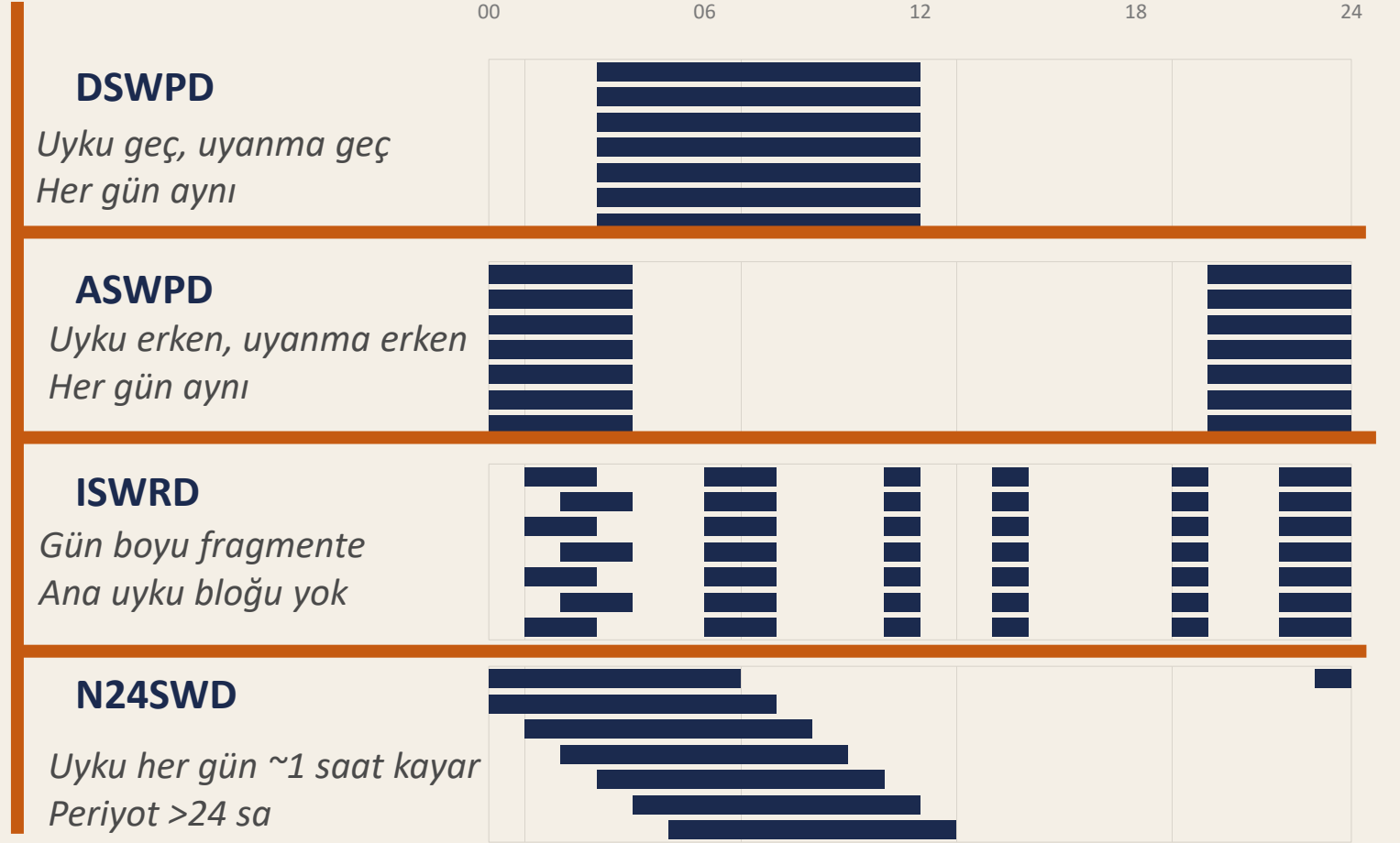
- Hareket sensörü → Uyku-uyanıklık çıkarımı
- Pediatrik doğrulanmış; noninvaziv; ev ortamı
- AASM 2024 Draft: CRSWD tanısında şiddetle önerilir
- ≥ 7 gün, ideal 14 gün; kayıt kaybı nadir değil
- Türkiye: Ticari cihaz sınırlı → Giyilebilir tüketici cihazlar ön tarama

Tanı üçlüsü: Uyku günlüğü + Aktigrafi + DLMO

Kaynak: AASM 2024 CRSWD Draft CPG · Auger RR et al. AASM 2015 CPG · Morgenthaler TI et al. Sleep 2007;30:519–529 (AASM Practice Parameters)

Aktigrafi Örüntüleri: 4 CRSWD Tipinin Görsel Ayrımı

- Aktigram: 14 gün, her satır bir gün, x-ekseni saat 00–24
- Siyah blok = uyku; beyaz = uyanıklık
- DSWPD: Tüm günler aynı geç-saatte kaydırılmış
- ASWPD: Tüm günler aynı erken-saatte kaydırılmış
- ISWRD: Ana uyku bloğu yok — 3+ dağınık dönem
- N24SWD: Her gün ~1 saat kayar — diyagonal bant



Aktigrafi = CRSWD alt-tip ayrımında tek bakışta tanı aracı.

Kaynak: Morgenthaler TI et al. Sleep 2007;30:519–529 · AASM 2024 CRSWD Draft CPG · Witt RM. Semin Pediatr Neurol 2023

DLMO ve Türkçe Validasyonlu Kronotip Ölçekleri

DLMO

Dim Light Melatonin Onset

- Pediatrik tercih: Tükürük örnekleme (noninvaziv)
- Loş ışık (≤ 30 lux) altında 2 saat ara ile
- Melatoninin 3–4 pg/mL eşiği aşması = DLMO
- Araştırma merkezi; rutin klinikte sınırlı erişim
- Altın standart kronobiyolojik biyobelirteç

Türkçe Validasyonlu Ölçekler

CCTQ-TR

Dursun 2015 · Eurasian J Med ·
4–11 yaş çocuklar

MESC-TR

Önder & Beşoluk 2013 ·
ergenler

MESSi-TR

Randler / Önder 2021 ·
morningness/eveningness/stabilite

MCTQ

Uluslararası · Türkçe kısmi kullanım
· serbest gün odaklı

*Bozkurt 2023 derlemesi: 27 sirkadiyen ölçekten 9'u
çocuk/ergen için uygun.*

Kaynak: Dursun OB et al. Eurasian J Med 2015 · Önder & Beşoluk 2013 · Randler/Önder 2021 · Bozkurt A et al. 2023

Polisomnografi (PSG): CRSWD'de Rolü Sınırlı

CRSWD tanısı için PSG ZORUNLU DEĞİLDİR.

PSG, eşlik eden uyku bozukluğu şüphesi varlığında veya tedavi yanıtınlığında düşünülür.

PSG Endikasyonları (eşlik edebilir)

- Obstrüktif uyku apne sendromu şüphesi
- Parasomni / hareket bozukluğu ayrımı
- Narkolepsi ayırıcı tanısı (MSLT ile)
- Tedaviye yanıtınl, atipik vakalar

CRSWD'de Olası PSG Bulguları (araştırma)

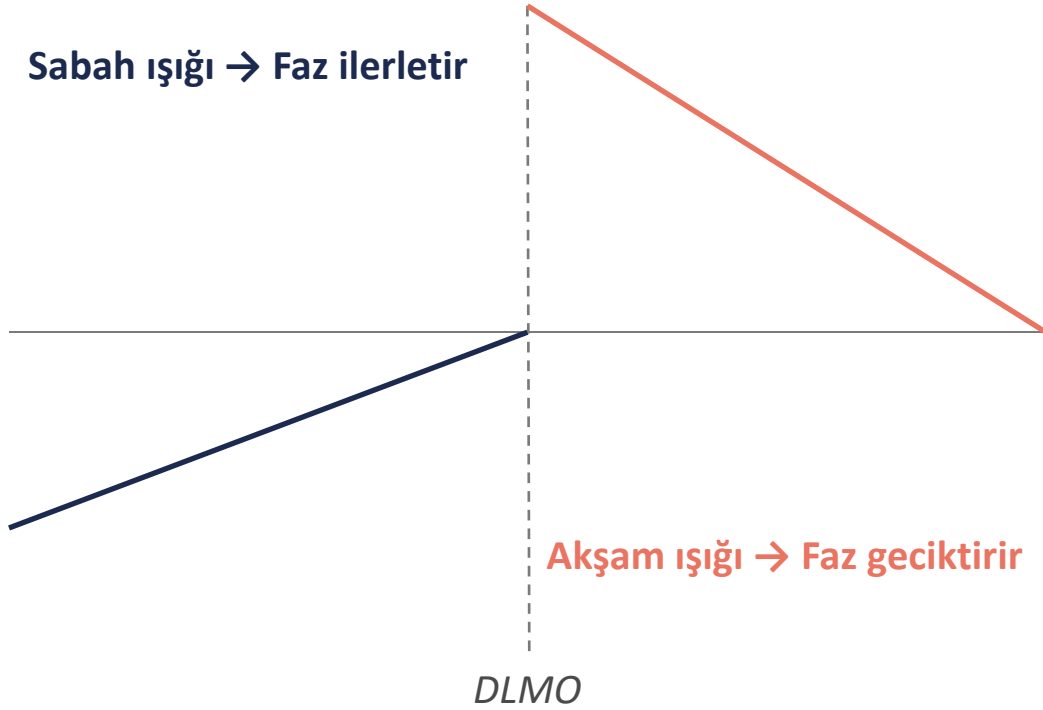
- Uyku latansı uzun (uyanıklık fazında kayıt)
- Toplam uyku süresi kısa (zamanlama bağımlı)
- REM latansı değışken
- Konfor ve güvenlik: pediatrik PSG ortamı düzenlenmeli

Işık Terapisi: Pediatrik Pratik

Mekanizma ve Faz Yanıt Eğrisi (PRC)

ipRGC → SCN → PER/CRY transkripsiyon kayması

Sabah ışığı → Faz ilerletir



Pediatrik Dozaj ve Güvenlik

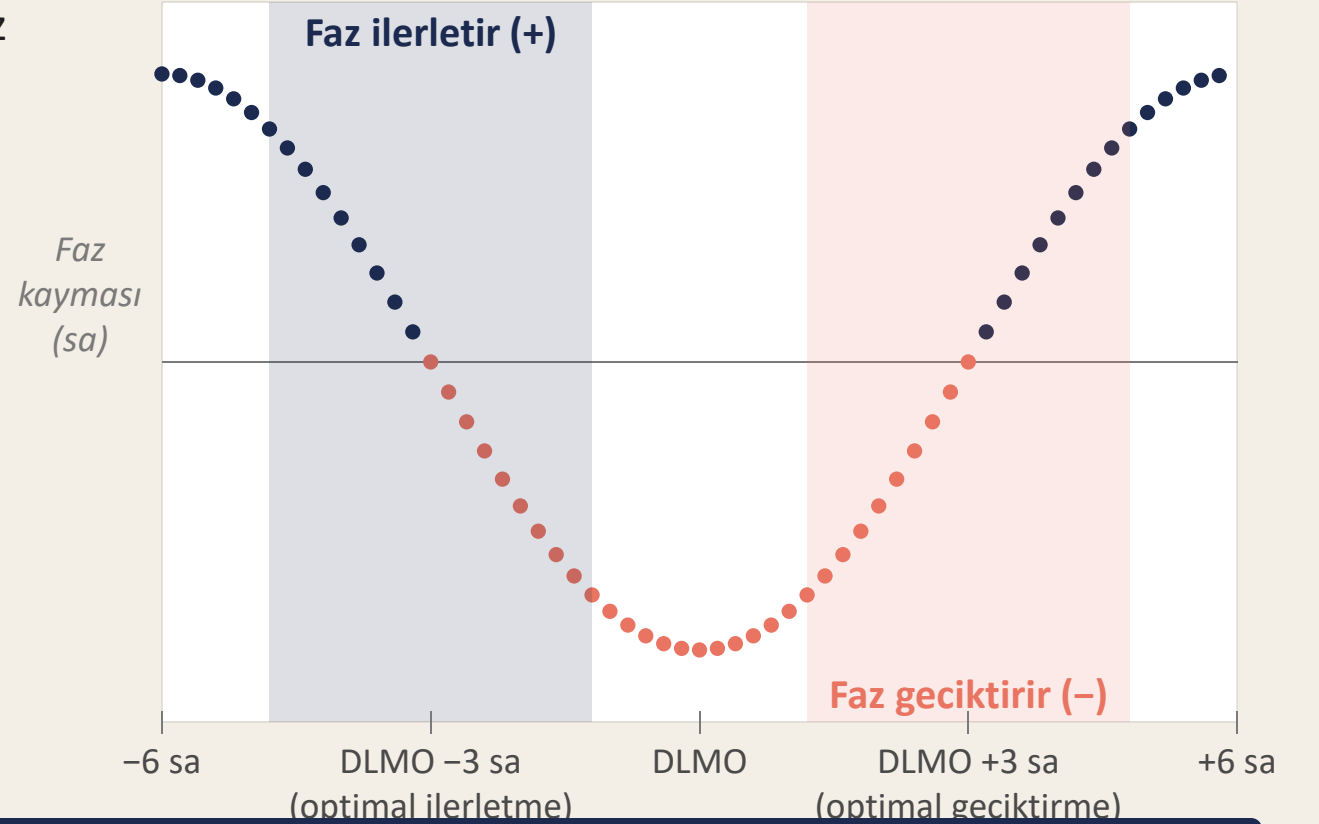
- Güç: 2000–10.000 lux; mesafe 30–60 cm
- Süre: 30–60 dakika, sabah (DSWPD) veya akşam (ASWPD)
- Göz açık, lamba göz hizasında bakış alanı içinde
- Mavi gök simülasyonu → melanopsin aktivasyonu
- Güvenlik: Fotosensitif ilaç, retinopati, bipolar öyküde dikkat !!!
- Türkiye pratik: 10.000 lux lambalar eczane/online erişilebilir

Kaynak: Auger RR et al. AASM 2015 CPG · AASM 2024 CRSWD Draft CPG · Khalsa SBS et al. J Physiol 2003;549:945–952 (insan PRC)

Melatonin: Doz–Zaman İlişkisi ve Pediatrik Aralık

- İki ayrı etki: Faz ilerletici (kronobiyotik) vs hipnotik
- Kronobiyotik pencere: DLMO'dan 4–5 sa önce düşük doz (0.3–0.5 mg)
- Hipnotik pencere: Yatıştan 30–60 dk önce yüksek doz (3–10 mg)
- Pediatrik başlangıç 0.5–1 mg; tipik üst 3–5 mg
- Uzatılmış salınım (PedPRM): Uyku sürdürme, OSB/SMS ruhsatlı
- Doz ↑ → hipnotik etki ↑, kronobiyotik spesifiklik ↓

Melatonin Faz Yanıt Eğrisi (PRC) — Uygulama Zamanlaması



Pediatric kural: DSWPD'de düşük doz · erken saat · OSB/SMS'de uzatılmış salınım standart yatış saatinde.

Kaynak: Bruni O et al. Eur J Paediatr Neurol 2015;19:122–133 · Owens JA et al. (IPSA) Sleep Med 2025 · Burgess HJ et al. J Biol Rhythms 2010;25:208–216 (PRC melatonin)

Melatonin: Pediatrik Kullanım ve Türkiye Durumu

Farmakoloji

- Hızlı salınım: 30–60 dk pik → DSWPD faz ilerletici (0.3–0.5 mg, yatıştan 4–5 sa önce)
- Uzatılmış salınım (PedPRM/Slenyto): Uyku sürdürme, ASD/ISWRD
- Başlangıç 0.5–1 mg, tipik aralık 1–5 mg (Bruni 2015 Avrupa konsensusu)

Pediatrik Kanıt ve Güvenlik

- Gringras 2017 RCT (ASD): uyku latansı –39,6 dk; Malow 2021 2-yıl güvenlik
- Paditz 2025 SR + Gringras/Ipsiroglu 2025 tartışması (hızlı vs uzun salınım)
- AASM 2023 Advisory: ABD pediatrik aşırı doz 8.000 (2012) → 52.000 (2021)
- Rishi 2023 JCSM: ABD OTC içerik sapması –%83 ila +%478

TÜRKİYE — TİTCK Düzenleme Kronolojisi

07.07.2022

Tarım Bak. Kısıtlı
Listeye eklendi

2022/7193

Danıştay 10.D
yürütmeyi durdurdu

09.06.2023

Listeden çıkarıldı

02.09.2025

TİTCK yazısı:
beşeri tıbbi ürün

Klinik implikasyon: Melatonin artık beşeri tıbbi ürün. Pediatrik kullanımda reçete + TİTCK ruhsatlı eczane — standardizasyon ve güvenlik lehine.

Kaynak: Owens JA et al. (IPSA) Sleep Med 2025 · Bruni O et al. Eur J Paediatr Neurol 2015;19:122–133 · AASM 2023 Health Advisory · Rishi MA et al. J Clin Sleep Med 2023 ·

TİTCK 02.09.2025 (E-24931227-520.99-572252)

Çocuk Uyku Tıbbi Eğitimi · CRSWD · Doç. Dr. Ayşegül Danış

Pediatric Uyku Hijyeni: 13 Maddelik Aile Uygulaması

1 Her gün aynı saatte yatma/kalkma; hafta sonu farkı <1 saat

2 Yatak odası sadece uyku için — ekran, ders, yemek yok

3 Oda karanlık, sessiz, serin (18–20 °C)

4 Ekran kullanımı yatmadan ≥ 1 saat önce kesilir

5 Kafein / ağır yemek / yoğun egzersiz yatıştan ≥ 3 sa önce

6 Sabah 30–60 dk doğal gün ışığı maruziyeti

7 Gündüz şekerlemesi >6 yaş için <30 dk

8 Yatağa yalnızca uykulu iken git; 20 dk içinde uyuyamazsan kalk

9 Odada saat görülmemeli — uykuya çalışma kaygısı artmasın

10 Yatmadan önce rahatlatıcı rutin (kitap, ılık duş)

11 Okul başlama saati mümkünse 08:30 sonrasına çekilsin

12 Kronik şikâyetli ergende ruhsal değerlendirme

13 Ebeveyn model olur — ev içi ortak uyku kültürü kurulur

Uygulama ilkesi: Davranışsal zemin olmadan ışık/melatonin etkisi kalıcı olmaz. Hijyen → aile eğitimi → farmakoterapi sırası.

Kaynak: Mindell JA et al. Sleep Med Rev 2006;10:291–307 · AAP School Start Times Policy 2014 · Wheaton AG et al. MMWR 2015 · Auger RR et al. AASM 2015 CPG

Davranışsal Tedavi, Kronoterapi ve Dijital BDT

Uyku Hijyeni (AASM/AAP pediatrik öneriler)

- Sabit kalkma saati — hafta sonu dahil
- Yatak odası sadece uyku için
- Ekran yok (yatak öncesi 60 dk)
- Öğleden sonra kafein yok
- Aktivite ve yemek öne çekilmeli

Kronoterapi (seçili dirençli DSWPD)

- 3 → 5 → 8 → 11 → 14 → 17 → 20 → 23
- Her gün +3 saat uyku zamanı ilerletilir
- Döngü sonunda hedef zamana kavuşulur
- Riskler: Serbestçe koşan (SSK) geçiş
- Uygulama zorluğu — aile eğitimi şart

Dijital BDT (ergen)

- Cleary 2025 MA: uyku latansı $g=0.72$
- Cleary 2025 MA: insomni şiddeti $g=1.40$
- Hwang 2025 (29 RCT, 9475): orta-büyük
- Terapist-hibrit model daha etkin
- Chen 2025: MDD gelişimini önler

Türkiye: Yerelleştirilmiş dijital BDT-I uygulaması sınırlı — araştırma önceliği.

Kaynak: Mindell JA et al. *Sleep Med Rev* 2006;10:291–307 (davranışsal) · Cleary MA et al. 2025 SR/MA · Hwang H et al. 2025 · Chen IH et al. *PLOS Med* 2025

Otizm Spektrum Bozukluğu ve Nörogelişimsel Tablolar

- OSB'de uyku sorunu prevalansı: %50–80 (Albertini 2025)
- Mekanizmalar: melatonin üretim/metabolizma farkları, saat geni polimorfizmleri (Yenen & Çak 2020)
- Fenotip: Uyku başlangıcı gecikmesi, parçalı uyku, erken uyanma, ISWRD
- Angelman, Rett, Fragile X — karışık DSWPD + ISWRD tabloları
- Komorbid epilepsi: uyku-nöbet çift yönlü etki

Güncel Tartışma Hızlı vs Uzun Salınım Melatonin

Paditz 2025 SR

Sistematik derleme — hızlı salınım melatonin ASD uyku latansı etkili

Gringras 2025 Comment

PedPRM uzun salınım tercih edilmelidir — uyku sürdürme kritik

Ipsiroglu 2025 Reply

Uzun salınım için yeterli pediatrik RCT var; düşük doz yeterli

Pratik: davranışsal zemin + düşük dozdan titrasyon — formülasyon hasta uyumuna göre seçilir.

Kaynak: Yenen AS, Çak HT. Türk Psikiyatri Derg 2020 · Albertini MJ. Brain Sci 2025 · Paditz 2025 · Gringras 2025 · Ipsiroglu 2025

ADHD, Körlük ve Epilepsi: Uykunun Özel Zeminleri

ADHD

- Uyku parametrelerinde anlamlı bozulma (Cortese 2009 meta-analizi)
- Erişkin ADHD hastalarında DSWPD %33.3 (Spera 2020)
- Stimülan zamanlaması önemli — akşam dozu uyku başlangıcını geciktirir
- Melatonin + uyku başlangıcı öne çekme (Van der Heijden 2007)

Tam Körlük

- N24SWD yaygın — ışık algısı olmayanlarda ~%40 (Witt 2023)
- Fotik entrainment yok
- Tasimelteon (FDA 2014 N24SWD) veya melatonin
- Ev rutinleri ile sosyal zeitgeber güçlendirme

Epilepsi

- Uyku kısıtlaması nöbet eşiğini düşürür
- Ensefalopatik çocukta ISWRD yaygın
- AED seçimi: sedatif / uyanıklık etkilerine dikkat
- EEG + uyku günlüğü korelasyonu klinik değerli

Kaynak: Cortese S et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009 (MA) · Spera V et al. *J Atten Disord* 2020 · Van der Heijden KB et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 (RCT) · Witt RM. *Semin Pediatr Neurol* 2023

Post-COVID Ergen Uykusu: Doğal Deney

DONALD (Almanya)

Perrar 2023

Sosyal jetlag azaldı; uyku başlangıcı ve uyanma geç saatlere kaydı.

ABCD (ABD)

Kiss 2023

Ekran kullanımı ile uyku kalitesi arasında negatif ilişki; kronotip eveningness yönüne kaydı.

Wesley 2023 (ABD - Colorado)

Behav Sleep Med 2023

Sosyal jetlag ve uyku gecikmesinin psikolojik semptomlarla ilişkisi pandemide güçlendi.

Pelotas (Brezilya)

Xavier 2024

Uyku süresi arttı, sosyal jetlag azaldı; kronotip kaybı az olan çocuklarda tercih.

Ergen kronotipine duyarlı takip planı, okul iletişimi, yerelleştirilmiş davranışsal müdahale

Kaynak: Perrar I et al. 2023 (DONALD) · Kiss O et al. Health Psychol 2023 (ABCD) · Wesley 2023 · Xavier JC et al. 2024 (Pelotas)

Pediatric CRSWD Klinik Algoritması



Akış: Anamnez + günlük + aktigrafi → alt tip → davranışsal zemin + ışık + zamanlı melatonin → yetersizse uzun salınım / kronoterapi / tasimelteon.

Kaynak: AASM 2024 CRSWD Draft CPG · Auger RR et al. AASM 2015 CPG · Witt RM. Semin Pediatr Neurol 2023;48:101091

ANAHTAR MESAJLAR

1

CRSWD içsel saat ile dayatılan zamanlama arasındaki uyumsuzluktur — davranışsal değil biyolojik.

2

Ergen DSWPD en sık pediatrik CRSWD: pubertal faz gecikmesi + sosyal jetlag + teknoloji.

3

Tanıda uyku günlüğü + aktigrafi + kronotip ölçeği zorunlu; DLMO altın standart.

4

Tedavide ışık + melatonin + davranışsal üçlü; pediatrik düşük dozdan başlanır.

5

Nörogelişimsel popülasyonlarda ISWRD yaygın — zeitgeber güçlendirme önceliklidir.

6

SMS için tasimelteon; Angelman/OSB için PedPRM pediatrik onaylı seçeneklerdir.

7

Türkiye 2025: melatonin beşeri tıbbi ürün — TİTCK ruhsatlı eczane satışı, reçeteli standardizasyon.

8

Dijital BDT ergen insomnisinde etkin — Türkçe yerelleştirme araştırma önceliği.

Seçilmiş Kaynaklar

1. American Academy of Sleep Medicine (Auger RR, et al.). Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic CRSWDs. J Clin Sleep Med 2015;11:1199–1236.
2. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. (ICSD-3-TR). 2023.
3. American Academy of Sleep Medicine. Treatment of Intrinsic CRSWDs — 2024 Clinical Practice Guideline (Draft).
4. Witt RM, et al. Current Considerations in the Diagnosis and Treatment of CRSWDs in Children. Semin Pediatr Neurol 2023;48:101091.
5. Owens JA, et al. (IPSA). Melatonin use in typically developing children: Expert Consensus. Sleep Med 2025.
6. Patke A, et al. Mutation of the human CRY1 underlies Familial DSPD. Cell 2017;169(2):203–215.e13.
7. Toh KL, et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in FASPS. Science 2001;291:1040–1043.
8. Polymeropoulos CM, et al. Tasimelteon safely and effectively improves sleep in SMS. Genet Med 2021;23:2426–2432.
9. Gringras P, et al. Efficacy and safety of PedPRM in ASD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017 + Malow BA, et al. JCSM 2021.
10. Cleary MA, et al. Digital CBT-I for Adolescents — SR & MA. J Sleep Res 2025.
11. Yip T, et al. School Start Times, Sleep and Youth Outcomes — Meta-analysis. Pediatrics 2022;149:e2021054068.
12. TİTCK Resmi Yazı, 02.09.2025 (E-24931227-520.99-572252) — Melatonin beşeri tıbbi ürün statüsü.

Her slaytın kaynak şeridinde ilgili referanslar ayrıca belirtilmiştir.

Kaynak: Sunumun dayandığı başlıca kılavuz, RCT ve meta-analizler

Teşekkürler

Doç. Dr. Ayşegül DANIŞ

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD* · *Çocuk Nörolojisi BD*

✉ ayseguldanis7@gmail.com

