



Alzheimer Hastalarında Gözlenenİnsomnia Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Zeynep Selcan Şanlı¹, Pınar Bengi Boz¹, Ahmet Turan Evlice²

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Tıp Fakültesi, Adana Şehir eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Adana, Türkiye

2 Çukurova Üniversitesi, Balcalı Hastanesi, Nöroloji Anabilimdalı, Adana, Türkiye

Geliş: 15.06.2022; Revizyon: 07.09.2022; Kabul Tarihi: 19.09.2022

Öz

Giriş: Yaşlı hasta popülasyonu dünya çapında ve ülkemizde hızla artmaktadır. Evde yaşayan 65 yaş üstü yaşlıların neredeyse yarısı uyku bozukluğu çekmektedir. Demansa uyku bozuklukları, uykuya dalmakta veya uykuyu sürdürmekte zorluk, uyku bölünmesi, gezinme ve aşırı gündüz uykululuk gibi sorunlarla birlikte yaygındır. Tedavi edilmeyen uyku bozuklukları, demanslı hastalarda bilişsel ve davranışsal semptomları şiddetlendirebilir ve yatak partnerleri ile aile üyeleri için önemli bir stres kaynağıdır. Ayrıca; uyku bozuklukları tedavi edilmediğinde geceleri yaralanma riskini artırabilir, yaşam kalitesini bozabilir ve bakıcılar için sosyal ve ekonomik yükleri hızlandırabilir. Bu çalışmada Alzheimer hastalığı (AD) tanılı olgularda insomnianın hangi etkenlere bağlı olduğunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Anabilim dalı demans polikliniğinde takipli Alzheimer hastalığı tanılı 170 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik verileri, komorbiditeleri, laboratuvar bulguları dökümanete edildi. Ayrıca tüm olgulara Minimental durum testi (MMSE) uygulandı. İnsomnia tanısı International Classification of Sleep Disorders-Third Edition (ICSD-3) tanı kriterlerine göre konuldu. Tüm sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS programı 20.0 sürümü kullanıldı, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Gruplar demografik veriler açısından karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet ve MMSE düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Ancak insomniak olguların eğitim düzeylerinin daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,003$). Komorbiditeler değerlendirildiğinde hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), guatr öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Serebrovasküler olay (SVO) öyküsü ($p=0,023$), hiperlipidemi (HL) ($p=0,001$), polifarmasi ($p < 0,001$) insomniak olgularda daha sık gözlemlendi. Laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sonuç: Bu çalışmada demans hastalarında eğitim düzeyi düşüklüğü, SVO öyküsü ve polifarmasinin insomniayı tetiklediği, ayrıca insomnianın da hiperlipidemiye neden olarak tekrarlayan SVO'lara neden olabileceği saptandı. Literatürün aksine demans hastalarında insomnianın serum vitamin düzeyleri ile ilişkisi olmadığı gösterildi.

Anahtar kelimeler: Uyku bozuklukları, demans, insomnia

DOI: 10.5798/dicletip.1220943

Yazışma Adresi / Correspondence: Zeynep Selcan Şanlı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Tıp Fakültesi, Adana Şehir eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Adana, Türkiye e-mail: zeynepsanlimd@gmail.com

Evaluation of Insomnia Risk Factors Observed in Alzheimer Patients

Abstract

Objective: The elderly patient population is increasing rapidly worldwide and in our country. Almost half of the elderly over the age of 65 living at home suffer from sleep disorders. Sleep disturbances are common in dementia, with problems falling asleep or staying asleep, sleep fragmentation, wandering, and excessive daytime sleepiness. Untreated sleep disorders can exacerbate cognitive and behavioral symptoms in patients with dementia and are a major source of stress for bed partners and family members. Left untreated, sleep disorders can also increase the risk of injury at night, impair quality of life, and accelerate social and economic burdens for caregivers. In this study, it was aimed to determine which factors are related to insomnia in patients with Alzheimer's disease.

Methods: 170 patients with Alzheimer disease followed in the dementia outpatient clinic of Çukurova University Faculty of Medicine were included in the study. Demographic data, comorbidities and laboratory findings of the cases were documented. In addition, the Minimental State Test (MMSE) was applied to all cases. The diagnosis of insomnia was made according to the diagnostic criteria of the International Classification of Sleep Disorders-Third Edition (ICSD-3). All results were compared between groups. SPSS program version 20.0 was used for statistical analysis of the data, and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: When the groups were compared in terms of demographic data, no significant difference was observed between age, gender and MMSE levels. However, it was observed that the education levels of the subjects with insomnia were lower ($p = 0.003$). When comorbidities were evaluated, no significant difference was observed between the groups in terms of hypertension, diabetes mellitus (DM), coronary artery disease and thyroid disease. A history of cerebrovascular disease (CVD) ($p = 0.023$), hyperlipidemia (0.001) and polypharmacy (< 0.001) were observed more frequently in patients with insomnia. When the laboratory findings were compared, no significant difference was observed between the two groups.

Conclusion: In this study, it was determined that low education level, history of CVD and polypharmacy triggered insomnia in dementia patients, and that insomnia could also cause hyperlipidemia and cause recurrent CVD. Contrary to the literature, it has been shown that insomnia is not associated with serum vitamin levels in dementia patients.

Keywords: Sleep disorder, Dementia, İnsomnia.

GİRİŞ

Uyku, beyin aktivitesi, solunum ve kalp hızı dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik işlevlerdeki değişikliklerle karakterize temel bir fizyolojik fenomendir. Uyku, yeni yollar oluşturarak ve bilgileri işleyerek beynin işleyişinde hayati bir rol oynar. Birçok çalışma, yeterli uykunun hafızayı ve öğrenmeyi geliştirmeye, dikkati ve yaratıcılığı artırmaya ve karar vermeye yardımcı olduğunu göstermiştir¹. Uykuhastalıkları ile ilgili ortak bir dil kullanmak amacıyla sınıflama 1979 yılında yapılmıştır. 2014'te mevcut sınıflama gözden geçirilmiş ve ICSD-3 olarak yeniden tanımlanmıştır².

Yaşlanma ile uyku paterninde birtakım değişiklikler olur. Nöroendokrin fonksiyonda yaşa bağlı değişiklikler sonucuyaşlılar; akşam

daha erken uyur ve sabah daha erken uyanırlar, gece daha sık uyanırlar, uykuları daha fazla bölünür , toplam uykü süresi azalır, uykunun uyanma ve dinlendirici evresiz olan SWS (yavaş dalga uykusu) bölümü de azalır³. Uyku kalitesi ve süresinde bozulmaların yarattığı metabolik ve endokrin değişikliklere bağlı olarak mortalite, koroner arter hastalığı, DM, obezite ve HT insidansının artması gibi sağlık sorunlarının geliştiği bilinmektedir⁴.

Uykunun hafızayı ve diğer bilişsel işlevleri etkilediği iyi bilinmektedir. Bu nedenle uyku sorunları, sadece normal yaşlanmada değil, Alzheimer hastalığında da bilişsel gerilemenin altında yatan en önemli risk faktörlerinden

biridir⁵. Literatürde insomnianınAD için daha sık ve spesifik olduğu bildirilmiştir^{6,7}. Daha önceki çalışmalar; Alzheimer hastalarındaki uyku bozukluğu prevalansı,uyku bozukluklarının AD gelişimi için bir risk faktörü ve prediktif bir belirteç olduğu, uyku bozukluğu şiddeti ile demans şiddeti arasındaki ilişki, farklı demans tiplerindeki uyku bozuklukları oranı , tedavide kullanılan ajanlarüzerinde yoğunlaşmış ve yazarlar; saptanan bulguların çok değişken olduğunu, demans hastalarında uyku bozukluklarını değerlendirmek için standardize edilmiş ve onaylanmış bir yaklaşıma ihtiyaç olduğunu, gelecekteki çalışmalarda değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi ve bilişsel işlevlerin azalmasını önlemek için gerekli önlemlerin alınmasının en önemli stratejiyi oluşturduğunu vurgulamışlardır⁸.

Bu çalışmada Alzheimer hastalığı tanılı olgularda gözlenen insomnianın hangi etkenlere bağlı olduğunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma Alzheimer hastalarında insomnia risk faktörlerini komorbidite ve çoklu ilaç kullanımı dahil edilerek yapılan ilk çalışmadır.

Dahil edilme Kriterleri:

ÇÜTF Nöroloji Anabilim Dalı demans polikliniğine 2013-2022 yılları arasında başvuran, NationalInstitute of NeurologicalandCommunicativeDisordersandStroke-Alzheimer'sDiseaseandRelatedDisordersAssociation (NINCDS-ADRDA)9 kriterlerine göre AD tanısı konulanolgular çalışmaya dahil edildi (Tablo 1).

Tablo I: NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri

<p>I. MUHTEMEL Alzheimer Demansı tanı kriterleri şunları içerir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klinik muayene, Mini-mental Test ve BlessedDemans Ölçeği ya da benzer bir test ile dökümente edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu; - İki veya daha fazla kognitif süreçte bozulma; - Bilinç bozukluğu yok; - Başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra; - Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik ya da beyne ait başka hastalık yok <p>II. MUHTEMEL Alzheimer Demansı tanısı şunlarla desteklenir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi), algı (agnozi) gibispesifikkognitifişlevlerde ilerleyici bozulma; - Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme; - Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa) - Laboratuarda; Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon, EEG'nin normal olması, BT'deserebratrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi. <p>III. AlzheimerDemansı dışındaki diğer nedenler dışlandıktan sonra, MUHTEMEL Alzheimer Demansı tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler şunlardır:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hastalığın seyrinde platolar, - Depresyon, insomni, inkontinans, hezeyan, illüzyonlar, halüsinasyonlar, verbalemosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlikçi bulgular - Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusu artışı, myoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar; - Hastalığın ileri evresinde nöbetler; - Yaş için normal BT. <p>IV.MUHTEMELAlzheimerDemansı tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışına çıkaran özellikler şunlardır:</p> <ul style="list-style-type: none"> -İnme tarzında ani başlangıç; -Hemiparezi,duyusal kayıp, görme alanı defektleri veinkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerinde bulunması; -Nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması; <p>V. MÜMKÜN Alzheimer Demansı tanı kriterleri şunlardır:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Demansa neden olabilecek diğer nörolojik,psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın,başlangıç, prezentasyon ya da klinik seyirde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir; -Demansa neden olabilecek ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir; -Diğer belirlenebilir nedenlerin dışlandığı, tek veya yavaş ilerleyici bir bilişsel bzukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması larak kullanılabilir. <p>VI. KESİN Alzheimer Demansı tanısı kriterleri şunlardır:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muhtemel Alzheimer Demansı tanı kriterleri; - Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.
--

Dışlama Kriterleri:

Kognitif fonksiyonları etkileyebilecek ilaç kullananlar (antiepileptik, antidepresan, antipsikotik), son bir yıl içinde çekilen Beyin Magnetik Rezonans (MR) incelemelerinde vasküler lezyon (Fazekas10 skoru>1 olanlar), kitle gibi bulguları olanlar, demans tanısı konulmadan önce uyku bozukluğu olanlar, klinik demans derecelendirme ölçeği skoru(CDR)11 0.5 ve 3 olanlar, uyku hijyenine uymayanlar12 çalışma dışı bırakıldı.

YÖNTEMLER

ÇÜTF Nöroloji Anabilim Dalı demans polikliniğine 2013-2022 yılları arasında başvuran hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma öncesinde ÇÜTF etik kurulundan (123 toplantı sayılı 10 karar nolu 03.06.2022 tarihli) onam alındı. Alzheimer hastalığı tanılı 170 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar demans ve uyku bozuklukları konusunda uzman tek bir nörolog tarafından sessiz bir ortamda değerlendirildi. Olguların uyku problemleri (insomnia, hipersomni, uyku siklus bozuklukları) sorgulandı. Olguların 56'sında insomnia varken 114 ünde yoktu. İnsomnia tanısı ICSD-3 kriterlerine göre ve İnsomnia şiddeti indeksi (ISI)13 ile konuldu. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların öncelikli olarak genel tıbbi anamnez ve fizik muayeneden sonra yine ayrıntılı nörolojik öykü ve muayene işlemleri tamamlandı, rutin olarak bakılan beyin MR, tam kan sayımı, biyokimya değerleri, Vitamin D, vitamin B12, folik asit, tiroid fonksiyon testleri dökümanete edildi. Tüm olgulara daha önce Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği belirlenmiş olan Minimentaldurum testi (MMSE)14 uygulandı.

İnsomnia Şiddeti İndeksi (ISI) :

Önceki iki hafta içinde meydana gelen uykusuzluğu değerlendirmek için kullanılan, kendi kendine doldurulan bir ankettir. Ölçek yedi maddeden oluşmaktadır; ilk üç madde,

uykuya dalma (madde 1a), uykuyu sürdürme (madde 1b) ve sabah erken uyanma (madde 1c) ile ilgili zorlukların şiddetini değerlendirir. Son dört madde, mevcut uyku düzeninden duyulan memnuniyeti (madde 2), günlük işleyişe müdahaleyi (madde 3), bozulmanın fark edilebilirliğini (madde 4) ve uyku probleminin neden olduğu sıkıntı derecesini (madde 5) kapsar. Yedi maddenin her birinin puanları 0 ile 4 arasındadır (0 = yok; 4 = çok şiddetli) ve toplam puan, yedi maddenin toplanmasıyla hesaplanabilir. Yüksek puanlar insomnia şiddetinin daha fazla olduğunu gösterir. Toplam puan kategorileri: 0-7=insomnia yok; 8-14=şişik altinsomnia; 15-21=orta derecede insomnia; 22-28=şiddetli insomnia olarak skorlanır.

İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro-Wilk testi ile test edildi. İki'den fazla grubun sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Tek Yönlü Varyans Analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılmalarında varsayımların sağlanması durumunda grup içi varyansların homojen olup olmamasına göre Gabriel, Hochberg GT2, Games-Howell testleri kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırılmalarında varsayımların sağlanmaması durumunda ise Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Hastaların demografik verileri Tablo 2 de gösterilmiştir. Bu çalışmaya alınan hastaların 91'i kadın,79'u erkekti. Kadın hastaların 29'unda (%31,8) insomnia görülürken,62'sinde(%68,2) gözlenmedi. Erkek hastaların 27'sinde (%34,1) insomnia gözlenirken,52'sinde(%65,9) gözlenmedi. Cinsiyet bakımından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi($p=0,74$). İnsomniak olguların yaş ortalaması $75,03 \pm 11,27$ iken insomniak olmayanların yaş ortalaması $75,20 \pm 9,57$ idi. Yaş bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi($p=0,12$). MMSE skoru insomniak olgularda ortalama $18,66 \pm 4,06$ iken, insomniak olmayanlarda $19,63 \pm 3,79$ idi. Gruplar arasında MMSE skoru bakımından anlamlı farklılık izlenmedi($p=0,24$). Ancak insomniak olguların eğitim düzeylerinin daha düşük olduğu gözlemlendi($p=0,003$). Komorbiditeler değerlendirildiğinde; insomniak hastaların 36'sında (%64,2) hipertansiyon (HT) gözlemlendi. HT bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi($p=0,26$). İnsomniak hastaların 31'inde(%55,3) koroner arter hastalığı (KAH) gözlemlendi. KAH bakımından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi($p=0,27$). İnsomniak hastaların 14'ünde (%25) DM gözlemlendi. Gruplar arasında DM bakımından anlamlı fark izlenmedi($p=0,75$). İnsomniak olguların 3'ünde(%5,3) guatr gözlemlendi. Gruplar arasında guatr bakımından anlamlı fark izlenmedi. İnsomniak hastaların 35'inde(%62,5) hiperlipidemi(HL) gözlemlendi ve anlamlı ölçüde daha yüksekti($p=0,001$). İnsomniak olguların 12'sinde(%21,4) serebrovasküler olay (SVO)

gözlemlendi ve anlamlı ölçüde daha yüksekti($p=0,023$).İnsomniak olguların 33'ünde (%58,9) polifarmasi gözlemlendi ve anlamlı ölçüde daha yüksekti($p<0,001$).Laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında ise her 2 grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 3).

Tablo II: Demografik verilerin karşılaştırılması

	İnsomnia + n:56	İnsomnia - n:114	P
Yaş	75,03±11,27(49-96)	75,20±9,57(52-87)	0,12
MMSE	18,66±4,06(11-24)	19,63±3,79(10-26)	0,24
Cinsiyet			0,74
Erkek n(%)	27(34,1)	52(65,9)	
Kadın n (%)	29(31,8)	62(68,2)	
Komorbidite			
HT n(%)	36(64,2)	63(55,2)	0,26
KAH n(%)	31(55,3)	53(46,4)	0,27
HL n(%)	35(62,5)	40(35)	0,001
DMn(%)	14(25)	26(22,8)	0,75
SVO n(%)	12(21,4)	9(7,8)	0,023
Guatr	3(5,3)	10(8,7)	0,43
polifarmasi	33(58,9)	30(26,5)	<0,001
Eğitim			0,003
Eğitimsiz (n)	25	24	
İlkokul (n)	16	36	
Ortaokul (n)	2	4	
Lise (n)	2	5	
Lisans (n)	5	5	
Lisans üstü (n)	1	1	
Bilinmeyen	6	36	

MMSE: Minimental durum testi, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hiperlipidemi, DM: Diyabetes mellitus, SVO: Serebrovasküler olay

Tablo III: Laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	İnsomnia + n:56	İnsomnia - n:114	P
WBC	7,57±1,94(3,80-12,16)	7,62±1,85(3-11,63)	0,97
Hb	13,04±1,55(10,20-16,5)	13,06±1,90(6,10-17)	0,46
Plt	265,85±72,02(178-475)	256,61±84,98(67-448)	0,53
Kreatinin	0,93±0,30(0,56-1,74)	0,90±0,38(0,31-2,68)	0,39
AST	22,51±12,29(12-76)	23,12±11,22(13-91)	0,19
ALT	17,77±8,46(9-43)	17,58±8,31(2-44)	0,53
TSH	1,07±0,76(0,01-3,96)	2,00±3,61(0,01-28,56)	0,10
Folat	7,35±3,85(3,27-23,20)	8,12±4,34(1,64-24,5)	0,97
Vitami n B12	377,40±323,21(98-1525)	396,09±303,33(89-1500)	0,90
Vitami n D	21,52±15,24(3,80-61)	14,99±9,06(3,6-56,4)	0,39

WBC: White bluecell, Hb: hemoglobin, Plt: platelet, AST: aspartataminotransferaz, ALT: alanin amino transferaz, TSH: tiroidstimulan hormon

TARTIŞMA

Demansı tedavi etmek veya oluşumunu tahmin etmek için şu anda hiçbir etkili strateji mevcut değildir. Ortaya çıkan kanıtlar, farklı uyku bozuklukları ve demans arasında bağımsız ilişkiler olduğunu düşündürmektedir. Demansla ilişkili uyku faktörlerinin belirlenmesi, demans geliştirme riski taşıyan bireylerin belirlenmesine yardımcı olabilir ve önleyici stratejiler hakkında bilgi verebilir¹⁵.

İnsomniak ve benzer yaşta sağlıklı kontrolün dahil edildiği büyük çaplı bir kohort çalışmasında insomnia grubunun inme geliştirme riski %54 daha yüksek bulunmuştur¹⁶. On iki prospektif çalışmanın 2015 tarihli bir meta-analizi, kişinin bildirdiği kısa uyku süresi ile inme riski arasındaki ilişkiyi incelemiş, beş ila altı saatten az uyuyanlarda, inme riskinin %15 oranında arttığı belirlemişlerdir¹⁷. Kalmbach ve ark. geniş bir topluluk çalışmasında (N=3911), 6 saatten az uyuduğunu bildiren insomniak bireyin iyi uyuyanlara göre inme öyküsü bildirme olasılığının, cinsiyet, yaş ve obezite bakımından

düzeltilme yapıldıktan sonra bile 3.8 kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır¹⁸. Bizim çalışmamızda insomniak hastalarda serebrovasküler hastalık öyküsü anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,023).

Lin ve arkadaşlarının 1553 kişiden oluşan araştırmasında; 5-6 saatlik uyku süresi ile insomnia, hiperkolesterolemi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Beş-altı saat uyku süresi olan hafif insomnia veya orta/şiddetli insomnianın hiperkolesterolemiye oranı, referans grupla karşılaştırıldığında (insomniak olmayan ve >6 saat uyku süresi) daha yüksek bulunmuştur¹⁹. Taheri ve arkadaşları, uyku süresinin azalmasının leptin ve ghrelin dengesini etkileyebileceğini, doymuş yağdan zengin gıda alımını artırabileceğini, sempatik sinir sistemini harekete geçirebileceğini ve katekolamin salgılanmasına yol açarak adipolizi artırabileceğini göstermiştir²⁰. McNeil ve arkadaşları uyku süresinin azalmasının gıda alımının artmasına ve kalori ve karbonhidrat bakımından zengin gıdalara duyarlılığa neden olacağını, bunula birlikte artan enerjinin uygun şekilde tüketilmediği takdirde kademe kilo alımı ve kan lipid stabilitesi üzerine olumsuz etkileri olacağını vurgulamışlardır²¹. Geniş katılımlı bir çalışmada; hem kısa hem de uzun uyku sürelerinin kadınlarda yüksek serum trigliserit düzeyi veya düşük HDL kolesterol düzeyi ile ilişkili olduğu tersine, ≥8 saat uyuyan erkeklerde yüksek LDL kolesterol düzeyi riskinin daha düşük olduğu gözlenmiştir²². Bizim çalışmamızda DM ve HT sıklığı arasında gruplar arası fark bulunmazken, HLI insomniak olgular da anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır (p=0,001). Bu bulgular bize insomniak demans hastalarında özellikle hiperlipideminin araştırılması ve erken dönemde teşhis edilerek tedavi edilmesi gerektiğini, aksi takdirde tekrarlayan inmelere neden olarak kognitif disfonksiyonun şiddetlenmesine neden olacağını düşündürmüştür.

Huzurevindeyaşayan, yaş ortalaması 82.40 ± 6.33 olan 107 (67 kadın 49 erkek), demans tanısı almamış bireyin alındığı bir çalışmada insomnia ile çoklu ilaç kullanımı arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p=0.111$)²³. Buna karşılık başka bir derlemede polifarmasinin insomnia ile yakın ilişkisi olduğu rapor edilmiştir²⁴. Bizim çalışmamızda ise demans tanılı yaşlı hastalarda çoklu ilaç kullanımı insomnia sıklığını önemli ölçüde arttırmıştır ($p<0,001$). Bu veriler; insomnia demans hastalarında polifarmasinin önlenmesi, gereksiz ilaç kullanımından mümkün oranda kaçınılması gerektiğini ve kullanılan ilaç yan etkilerinin çok iyi bilinmesi uykusuzluk yapan ilaçların mümkünse sabahları verilmesi gerektiğini vurgulamıştır.

D vitamininin beyin sapının ön ve arka hipotalamus, substantianigra, orta beyin merkezi gri cevheri, rafenükleus ve uyku regülasyonunda rol oynayan nükleus retikülaris pontisoralis ve kaudalis gibi çeşitli alanlarda bağlandığı bildirilmiştir²⁵. Altmışbeş yaş ve üstü toplum içinde yaşayan 3.048 erkekte oluşan bir kohortta 25(OH)D3 ölçülmüş ve düşük D vitamini düzeyinin kısa uyku süresi ve daha düşük uyku etkinliği ile ilişkili olduğunu bulunmuştur²⁶. Premenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada 25(OH)D3 düzeyi ile insomnia arasında anlamlı ölçüde negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$)²⁷. Yaşları 15-60 arasında değişen toplam 80 hastadan oluşan bir çalışmada D vitamini düzeyi düşük olanlarda insomnia anlamlı ölçüde daha fazla görülmüştür ($p<0.05$)²⁸. Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyi ile insomnia arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca literatürde insomnia tanılı hastalarda B12 vitamini (VitB12) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve azalmış VitB12, uykusuzluk için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir²⁹ ($p=0,03$). Altmışbeş yaş üzeri 575 hastadan oluşan bir kohortta beslenme durumunun insomnia ile ilişkisi çalışılmış

vitamin D, vitamin B12 ve folat eksikliği olan bireylerde insomnia sıklığı ve şiddeti anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur³⁰. Bizim çalışmamızda vitamin D, B12 ve folat düzeyleri ile insomnia arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızın sınırlamaları polisomnografi, aktigrafi gibi objektif verilere dayanmaması hasta ve/veya yakınının beyanının esas alınmasıdır. Ayrıca yaşlı popülasyonda sık görülen kronik ağrı, depresyon gibi sekonder uyku bozukluğu nedenleri sorgulanmamıştır. Ancak örneklem büyüklüğü ve güvenilirliği ve geçerliliği kanıtlanmış testlerin uygulanmış olması bu eksikliği önemsiz kılmaktadır.

SONUÇ

Bu çalışmada özgeçmişinde SVO tanısı olan demans olgularında insomnianın daha sık gözlenebileceği, bu nedenle uyku hijyeni kurallarına titizlikle uyması ve polifarmasiden kaçınılması gerektiği saptanmıştır. Ayrıca insomnianın hiperlipidemiye neden olarak tekrarlayan SVO'lara neden olabileceği, erken teşhis açısından bu olguların hiperlipidemi açısından yakından takip edilmesi gerektiği gösterilmiştir. Literatürün aksine demans hastalarında insomnianın vitamin düzeylerinden etkilenmediği gösterilmiştir. Sonuç olarak, bulgularımız uyku bozukluklarının özellikle demans veya bilişsel bozukluğu olan kişilerde sık görüldüğüne dair önceki kanıtları desteklemektedir.

Etik Kurul Kararı: Çalışma öncesinde ÇÜTF etik kurulundan (123 toplantı sayılı 10 karar nolu 03.06.2022 tarihli) onam alındı.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Krueger JM, Frank MG, Wisor JP, Roy S. Sleepfunction: Toward elucidating an enigma. *Sleep Med Rev.* 2016; 28: 46-54.
2. Sateia MJ. International classification of sleepdisorders-thirdedition: high light sandmodifications. *Chest.* 2014; 146: 1387-94.
3. Copinschi G, Caufriez A. Sleepand hormonal changes in aging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013; 42: 371-89.
4. Alim NE, Ayten Ş. Sleep Disordersand Cardiovascular Diseases, ISAS 2019, SETSCI Conference Proceedings 2019; 4: 48-54.
5. Guarnieri B. , Sleep disorders and cognitive alterations in women. *Maturitas.* 2019; 126: 25-7.
6. Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, et al. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multi center Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012; 33: 50-8.
7. Pistacchi M, Gioulis M, Contin F, Sanson F, Marsala SZ. Sleep disturbance and cognitive disorder: epidemiological analysis in a cohort of 263 patients. *NeurolSci.* 2014; 35: 1955-62.
8. Ata N.Evaluation of the relationship between insomnia and cognitive function. *Cumhuriyet Medical Journal,* 2019; 41: 59-63.
9. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan E. Clinical diagnosis of Alzheimer'sdisease: report of the NINCDSADRDA Work Group under the auspices of Department of Healthand Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
10. Zdanovskis N, Platkājis A, Kostiks A, et al. CombinedScore of Perivascular Space Dilatationand White Matter Hyperintensities in Patients with Normal Cognition, Mild CognitiveImpairment, and Dementia. *Medicina (Kaunas).* 2022; 58: 887.
11. Morris JC. Clinical dementiarating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for de mentia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr.* 1997; 9 Suppl 1: 173-78.
12. Ozdemir PG, Boysan M, Selvi Y, Yildirim A, Yilmaz E. Psychometric properties of the Turkis hversion of the Sleep Hygiene Index in clinical andnon-clinical samples. *Compr Psychiatry.* 2015; 59: 135-40.
13. Boysan M, Güleç M, Beşiroğlu L, Kalafat T. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi'nin Türk örneklemindeki psikometrik özellikleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2010; 11: 248-52.
14. Keskinoglu P, Ucku R, Yener G, Yaka E, Kurt P, Tunca Z. Reliability and validity of revised Turkis hversion of Mini Mental State Examination (rMMSE-T) in community-dwelling educated and uneducated elderly. *Int J GeriatrPsychiatry.* 2009; 24: 1242-50.
15. Shi L, Chen SJ, Ma MY, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018; 40: 4-16.
16. Wu MP, Lin HJ, Weng SF, Ho CH, Wang JJ, Hsu YW. Insomnia subtypes and the subsequent risks of stroke: reportfrom a nationally representative cohort. *Stroke.* 2014; 45: 1349-54.
17. Leng Y, Cappuccio FP, Wainwright NW, et al. Sleep duration and risk of fatal and nonfatal stroke: a prospective study and meta-analysis. *Neurology* 2015; 84: 1072-9.
18. Kalmbach DA, Pillai V, Arnedt JT, Drake CL. DSM-5 insomnia and short sleep: comorbidity landscape and racial disparities. *Sleep* 2016; 39: 2101-11.
19. Lin CL, Tsai YH, Yeh MC. The relationship between insomnia with short sleep duration is associated with hypercholesterolemia: a cross-sectionalstudy. *J AdvNurs* 2016; 72: 339-47.
20. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevatedghrelin, andincreased body massindex. *PLoSMed.* 2004; 1: e62.
21. McNeil J, Doucet É, Chaput JP. Inadequatesleep as a contributor to obesity and type 2 diabetes. *Can J Diabetes.* 2013; 37: 103-8.
22. Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T. Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. *Sleep.* 2008; 31: 645-52.
23. Gürsoy F. Huzur Evinde Yaşayan Yaşlılarda Kapsamlı Geriyatrik Değerlendirme ile Uyku Bozukluğu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,*

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017.

24. Porter VR, Buxton WG, Avidan AY. Sleep, Cognition and Dementia. *Curr Psychiatry Rep.* 2015; 17:97.

25. Muscogiuri G, Barrea L, Scannapieco M, et al. The lullaby of the sun: the role of vitamin D in sleep disturbance. *Sleep Med.* 2019; 54: 262-5.

26. Massa J, Stone KL, Wei EK, et al. Vitamin D and actigraphic sleep outcomes in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep.* 2015; 38: 251-7.

27. Baygatalp NK, Baygatalp F, Şeferoğlu B, Bakan E. The relation between serum vitamin D levels and

clinical findings of fibromyalgia syndrome. *Dicle med J* 2014; 41: 446-50.

28. Erkan RE, Mete N. Kronik Yaygın ve Lokal Ağrılı Hastalarda D Vitamini Düzeyleri ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişki. *Dicle Med J* 2020; 47: 377-86.

29. Xiong S, Liu Z, Yao N, Zhang X, Ge Q. The independent association between vitamin B12 and insomnia in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Nutr Diabetes.* 2022; 12:3.

30. Soysal P, Smith L, Dokuzlar O, Isik AT. Relationship between nutritional status and insomnia severity in older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2019; 20: 1593-8.