

Demans Hastalarında Galantamin ve Donepezil'in Uyku Bozukluğu Üzerine Etkinliklerinin İncelenmesi

Mehmet İlkin Naharcı¹, Ergün Bozoğlu², Necmettin Koçak³, Hüseyin Doruk⁴

ÖZET:

Demans hastalarında galantamin ve donepezil'in uyku bozukluğu üzerine etkinliklerinin incelenmesi

Amaç: Uyku bozukluğu demansın değişik formlarında ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada demans hastalarında galantamin ve donepezil'in uyku bozukluklarına olan etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada, Ocak 2008-Aralık 2010 tarihleri arasında Geriatri polikliniğine başvuran olgular incelenmiştir. Değerlendirmeye demans tanısı konularak tedavi başlanan olgular alınmıştır. Çalışmaya, başlangıçta uyku bozukluğu tespit edilen 38 demans hastası (27 kadın, 11 erkek) dâhil edilmiştir. Bu demans hastaları klinisyenin görüşü doğrultusunda galantamin (n=22) veya donepezil (n=16) ile tedavi edilmişlerdir. Uyku bozukluğuna yönelik hazırlanmış olan sorular başlangıçta ve 24. haftada olgulara ve/veya yakınlarına yöneltilerek değerlendirilmeleri yapılmıştır.

Bulgular: Gruplar arasında tanımlayıcı özellikler bakımından fark yoktu ($p>0,05$, tüm karşılaştırmalar için). Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek amacıyla yapılan testlerin skorlarında başlangıçtan 24. haftaya kadar meydana gelen değişiklikler bakımından iki ilaç grubu içinde karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0,05$, tüm karşılaştırmalar için). Tekli lojistik regresyon analizinde, galantamin'in donepezil'e göre uyku bozukluğu üzerine olumlu etkisinin yaklaşık 5 kat daha fazla olduğu ve bunun anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,046$, Odds oranı=0,203, Güven aralığı=0,030-1,231). Kullanılan ilaçların uyku durumu üzerine olan etkisinin çoklu regresyon analizi ile değerlendirilmesinde, antipsikotik ilaç kullananlarda uyku bozukluğunun devam ettiği bulunmuştur ($p=0,045$, Odds oranı=0,072, Güven aralığı=0,006-0,947).

Sonuçlar: Çalışmamız demans hastalarında galantamin'in donepezil'e göre uyku bozukluğunu tekli lojistik regresyon analizinde anlamlı düzeyde iyileştirdiğini göstermiştir. Çoklu lojistik regresyon analizinde bu olumlu etkinin ortadan kalkmasının antipsikotik ilaç kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Yeni teşhis edilmiş demans hastalarında özellikle uyku bozukluğu olanlarda, ilaç seçiminde bu durum yararlı olabilecek gibi görünmektedir. Aynı hastalarda davranış bozukluğu için antipsikotik ilaçları kullanırken uyku bozukluğuna yönelik dikkatli takip gerekebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar sözcükler: Galantamin, donepezil, demans, uyku bozukluğu

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21(4):339-44

ABSTRACT:

Analysis of the effects of galantamine and donepezil on sleep disturbances in patients with dementia

Objective: Sleep disturbances occur in various forms of dementia. In this study, the aim was to investigate the effects of galantamine and donepezil on sleep disturbances in patients with dementia.

Method: Subjects, who were admitted to a geriatric outpatient clinic between January 2008 and December 2010, were enrolled in the study. Subjects, who were started on anti-dementia drugs, were assessed. Thirty-eight dementia patients (27 female, 11 male) having sleep disturbances in the beginning were included in the study. The dementia patients were treated with galantamine (n=22) or donepezil (n=16) according to the clinician's opinion. To detect sleep disturbances previously the same prepared questions were directed to all of the subjects and/or their caregivers and the responses were evaluated at baseline and after 24 weeks.

Results: There was no difference in descriptive characteristics among the groups ($p>0,05$, for all comparisons). When the changes in test scores aimed at evaluating cognition at the baseline and at week 24 were compared between the two treatment groups, there was no significant difference ($p>0,05$, for all comparisons). Using a univariate logistic regression analysis, it was found that galantamine had a 5 times more favorable effect on sleep disturbances than donepezil and that this difference was significant ($p=0,046$, Odds ratio=0,203, Confidence interval=0,030-1,231). When the effects of drugs on sleep conditions were evaluated in multiple regression analysis, it was found that sleep disturbances continued in subjects using anti-psychotic drugs ($p=0,045$, Odds ratio=0,072, Confidence interval=0,006-0,947).

Conclusions: Based on our results, galantamine use improved sleep disturbances significantly more than donepezil in dementia patients in univariate logistic regression analysis. The disappearance of this helpful effect in multiple logistic regression analysis may be related to anti-psychotic drug use. Consideration of our findings when choosing medications for newly diagnosed dementia patients, especially for those with sleep disturbance, may be beneficial. In addition careful follow-up may be needed to assess sleep disturbances in dementia patients when anti-psychotic drugs are being used.

Key words: Galantamine, donepezil, dementia, sleep disturbance

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2011;21(4):339-44

¹ Dr., ²Yrd. Doç. Dr., ³Doç. Dr., GATA Geriatri Bilim Dalı, Ankara-Türkiye
³Dr., GATA Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Mehmet İlkin Naharcı, GATA Geriatri Bilim Dalı, 06018, Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-304-3122

Faks / Fax: +90-312-304-3103

Elektronik posta adresi / E-mail address: inaharci@gata.edu.tr

Gönderme tarihi / Date of submission: 06 Mayıs 2011 / May 06, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance: 26 Eylül 2011 / September 26, 2011

Bağıntı beyanı:

M.İ.N., E.B., N.K., H.D.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

M.İ.N., E.B., N.K., H.D.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Uyku bozuklukları demans hastalarında sıklıkla karşılaşılan bir durum olup, bu hastalarda bilişsel fonksiyonların olumsuz yönde etkilenmesine ve depresyona yol açmaktadır. Demansa eşlik eden uyku bozuklukları hem hastaların hem de bakıcılarının yaşam kalitesini azaltarak sosyal yaşamlarını etkilemektedir. Demans hastalarının %40'nda uyku bozukluğu olduğu belirtilmektedir ve uyku bozuklukları bu hastaların uzun dönemde bakım merkezlerine yerleştirilme sebeplerinden biridir (1,2).

Demans hastalarında uykudan sık uyanma, uyandıktan sonra geç uykuya dalma, non-REM fazının artması, yavaş dalga uykusunun azalması ve gün içi uyuklamalar sık görülmektedir. Genel olarak demans evresi ilerledikçe uyku bozukluklarında artış görülmekte ve orta evre demanslılarda erken veya ileri evrelilere göre daha belirgin uyku sorunları görüldüğü bildirilmektedir (3).

Bellek fonksiyonları için hayati önemi olan asetilkolinin normal uyku ritminin sağlanmasında da rolü bulunmaktadır. Yavaş dalga uykusunda beyin asetilkolin düzeyinde uyanıklık durumuna göre azalma olmaktadır. Uyku esnasındaki asetilkolin düzeyindeki azalma bellek fonksiyonlarının sürdürülebilmesi için gereklidir. Bu bilgiler santral kolinerjik sisteminin işlevinde belleği koruyan sirkadiyen bir ritmin olduğu kanısını güçlendirmektedir (4).

Günümüzde demans hastalarının tedavisinde kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörleri donepezil, galantamin ve rivastigmin'dir. Literatürde kognitif bozukluğu olup donepezil kullanan hastalarında insomnia ve kâbus görmenin bildirildiği vakalar vardır (5,6). Galantamin kullanan Alzheimer hastalarında (AH) ise uyku bozukluklarının daha nadir görüldüğü bilinmektedir (7).

Literatürde demans ve alt tiplerinde galantamin ve donepezil'in uyku bozukluklarına etkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada demans hastalarında galantamin ve donepezil'in uyku bozukluğuna olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu yazıda devam eden çalışmamızın ilk sonuçlarını bildirmekteyiz.

YÖNTEM

Ocak 2008 - Aralık 2010 tarihleri arasında Geriatri polikliniğine başvuran olguların dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir. Değerlendirmeye yeni demans tanısı konularak tedavi başlanan olgular alınmıştır.

Çalışmaya dahil olma ölçütleri;

- Demans teşhisi konulması,
- Uyku bozukluğu olanlar.

Çalışmadan dışlama ölçütleri;

- Poliklinik takip döneminde kaybolan veya kontrole gelmeyenler,
- Demans için başlanan tedaviyi bırakanlar,
- Hızlı seyirli demans (enfeksiyon, vasküler, hematolojik hastalıklar) teşhisi konulanlar,
- Kognitif veya uyku bozukluğuna neden olabilecek ilaç kullananlar,
- İzlem döneminde kardiyak veya serebrovasküler olay, endokrin bozukluk, sıvı-elektrolit dengesizliği ya da enfeksiyon geçirenler,
- Deliryum tablosu tespit edilenler,
- Hastaneye yatanlar,
- Standardize Mini-Mental Test (SMMT) skoru < 10 olanlar.

Çalışmaya, mevcut ölçütlere bağlı kalarak demanslı ve başlangıçta uyku bozukluğu tespit edilen 38 olgu (27 kadın, 11 erkek) dahil edilmiştir. Bu çalışma Gülhane Askeri Tıp Akademisi Etik Kurulunca uygun bulunmuştur.

Olguların ayrıntılı geriatrik değerlendirmesi esnasında demografik verileri, yaşam stilleri ve tıbbi öyküleri sorgulanmıştır. Eğitim durumu (≤ 5 veya > 6 yıl), medeni durum [evli veya diğer (evlenmemiş, dul veya boşanmış)], yaşama durumu [tek başına veya aile (eş, akraba veya bakıcı)], sigara içiciliği (evet/hayır), alkol tüketimi (evet/hayır) ve ailede demans öyküsü (evet/hayır) ile ilgili sorular olguların her birine yöneltilmiştir.

Olgulara demans tanısı 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)' tanı kriterleri kullanılarak konulmuştur (8). Klinik olarak AH tanısı 'National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and AD and Related Disorders Association' kriterlerine göre (9), Vasküler Demans tanısı 'National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la recherche at l'Enseignement en Neurosciences' kriterlerine göre (10), Lewy Cisimcikli Demans tanısı 'Third Report of the DLB Consortium' kriterlerine göre (11) ve Parkinson Demansı tanısı 'Clinical Diagnostic Criteria for Dementia associated with Parkinson's Disease' kriterlerine (12) göre konulmuştur. Olgulara bilgisayarlı beyin tomografisi veya beyin manyetik rezonans ile inceleme yapılarak klinik tanılar destek-

lenmiştir ve ayırıcı tanıda kullanılmıştır.

Tüm olgulara başlangıçta ve 24. haftada eğitimli ve eğitimsizler için SMMT (13,14), Saat Çizme Testi (SÇT) ve Yesavage'in Geriatrik Depresyon Ölçeği (YGDÖ) uygulanmıştır. Demansı olduğu tespit edilen olgulara klinisyenin görüşü doğrultusunda galantamin (8 mg, 16 mg ve 24 mg, sırasıyla) veya donepezil (5 ve 10 mg, sırasıyla) doz titrasyonu yapılarak başlanmıştır. Olguların poliklinik takibi süresince memantin, antipsikotik ve antidepresan ilaç kullanma durumları da kayıt altına alınmıştır.

Klinik değerlendirilmeler esnasında olgulara ve/veya yakınlarına başlangıçta ve 24. haftada uyku bozukluğuna yönelik hazırlanmış sorular yöneltilmiştir:

- Akşam yattığınızda uykuya dalma zorluğunuz var mı?
- Herhangi bir nedenle gece uyandıığınızda tekrar uykuya dalmakta zorluk çekiyor musunuz?
- Sabah erken uyanıyor musunuz?
- Gün içi uyuklamalarınız oluyor mu?

Bu sorulardan 1 veya daha fazlasına evet yanıt verenlerde uyku bozukluğunun olduğu kabul edilmiştir.

İstatistiksel analiz

Veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, II) paket programı ile analizleri yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma alınmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin normal dağılımına uygunluğunu Kolmogorov-Smirnov testiyle bakılmış olup ilaç gruplarının karşılaştırılmasında Mann Whitney-U ve Ki-Kare testi kullanılmıştır. Hastalara uygulanan demans ilaçlarının uyku bozukluğuna etkileri tekli ve çoklu lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Çoklu regresyon analizine uyku durumu üzerine etkileri olduğu bilinen memantin, antidepresan ve antipsikotik kullanımı dâhil edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

BULGULAR

Galantamin grubunun (n=22) yaş ortalaması $80,5 \pm 8,6$, donepezil grubunun (n=16) yaş ortalaması $79,5 \pm 7,5$ idi. İlaç

Tablo 1: Olguların tanımlayıcı ve klinik özellikleri.

	Donepezil (n=16)	Galantamin (n=22)	p
Yaş	79,5±7,5	80,5±8,6	0,486*
Cinsiyet (E/K)	6/10	5/17	0,321**
Eğitim yılı			0,503**
≤ 5	62,5	72,7	
> 6	37,5	27,3	
Medeni durumu			0,258**
Evli	50,0	31,8	
Diğer ^a	50,0	68,2	
Yaşama durumu			0,647**
Tek başına	25,0	31,8	
Aile ile	75,0	73,2	
Sigara			&
Hayır	100,0	100,0	
Evet	0,0	0,0	
Alkol			&
Hayır	100,0	100,0	
Evet	0,0	0,0	
Demans aile öyküsü			0,653**
Hayır	93,8	90,9	
Evet	6,2	9,1	
Demans tipi			0,472**
Alzheimer demans	56,3	63,6	
Vasküler demans	12,5	27,3	
Diğer ^b	31,3	9,1	
SMMT	20,7±5,7	19,8±5,2	0,656*
SÇT	3,0±0,9	2,3±1,5	0,325*
YGDÖ	5,8±3,6	3,7±3,2	0,144*

SMMT: Standardize mini mental test, SÇT: Saat çizme testi, YGDÖ: Yesevage geriatrik depresyon ölçeği,

Diğer^a: evlenmemiş, dul veya boşanmış, Diğer^b: Lewy cisimcikli demans, parkinson demans,

*Mann Whitney U testi kullanılmıştır, **Ki kare testi kullanılmıştır, Ki kare uygulanamadı

Tablo 2: İlaçların uyku bozukluğu üzerine olan etkilerinin tekli ve çoklu değişkenler ile lojistik regresyonla karşılaştırılması*.

		Uykusu düzenlen	%	p	Odds oranı	Güven aralığı	p	Odds oranı	Güven aralığı
İlaç grubu	Galantamin	19	86,4	0,046	0,203	0,042-0,974	0,082	0,194	0,030-1,231
	Donepezil	9	56,3						
Memantin	+	8	72,7	0,932	0,933	0,192-4,539			
	-	20	74,1						
Antipsikotik	+	5	55,6	0,168	0,326	0,066-1,603	0,045	0,072	0,006-0,947
	-	23	79,3						
Antidepresan	+	19	82,6	0,130	3,167	0,711-14,096	0,105	6,888	0,666-71,192
	-	9	60,0						

*Olgulardaki uyku bozukluğunun iyileşme durumu baz alınmıştır.

grupları arasında sosyo-demografik veriler, demans tanıları, SMMT, SÇT ve YGDÖ skorları, memantin, antipsikotik ve antidepresan kullanımı açısından farklılık bulunmamıştır (tüm karşılaştırmalar için, $p>0,05$). Galantamin grubunun %63,6'sında demans tipi AH, %27,3'ünde vasküler demans, donepezil grubunun %56,3'ünde AH, %12,5'inde vasküler demans olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Galantamin grubunda 24. hafta sonunda SMMT ortalaması $21,3\pm 6,6$, SÇT ortalaması $3,3\pm 1,1$ ve YGDÖ ortalaması $4,7\pm 3,8$ bulunmuştur. Galantamin grubunda tedavi öncesi ve sonrası SMMT ve YGDÖ skorları arasında farklılık bulunmazken ($p>0,05$, her ikisinde), SÇT testinde anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür ($p=0,049$). Donepezil grubunda ise SMMT ortalaması $18,9\pm 5,5$, SÇT ortalaması $2,1\pm 1,2$ ve YGDÖ ortalaması $5,1\pm 4,0$ bulunmuştur. Donepezil grubunda tedavi öncesi ve sonrası SMMT, SÇT ve YGDÖ skorları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$, tüm karşılaştırmalar için). SMMT, SÇT ve YGDÖ skorlarında meydana gelen değişiklikler iki ilaç grubu içinde karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0,05$, tüm karşılaştırmalar için).

Bu değerlendirmelerden sonra uykuda iyileşmeye etkili olabilecek değişkenleri saptayabilmek için lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Tekli lojistik regresyon analizine olguların yaş, cinsiyet, eğitim yılı, medeni durumu, yaşama durumu, sigara, alkol, ailede demans öyküsü, demans tipi ve düzeyi, galantamin, donepezil, memantin, antidepresan ve antipsikotik kullanım durumu dahil edilmiştir. Bu analiz sonucunda, galantamin'in donepezil'e göre uyku bozukluğu üzerine olumlu etkisinin yaklaşık 5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p=0,046$, Odds oranı=0,203, Güven aralığı=0,030-1,231). Tekli lojistik regresyon analizinde p değeri $<0,20$ olan değişkenler (galantamin veya donepezil kullanma, antipsikotik ve antidepresan kullanım durumu) çoklu lojistik regresyon

analizine dahil edilmiştir. Diğer karıştırıcı faktörler tekli lojistik regresyon analizinde anlamlılık göstermedikleri için çoklu lojistik regresyon analizine dahil edilmemiştir. Karıştırıcı faktörlerin bu analiz ile düzeltilmesinden sonra, antipsikotik ilaç kullananlarda uyku bozukluğunun devam ettiği belirlenmiştir ($p=0,045$, Odds oranı=0,072, Güven aralığı=0,006-0,947) (Tablo 2). Tablo 2'de sadece kullanılan ilaçların analiz sonrası sonuçları belirtilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmada, demans hastalarında bilişsel fonksiyonlara bilinen olumlu etkileri dışında galantamin kullanımının donepezil'e göre uyku bozukluğunun subjektif göstergelerini tekli lojistik regresyon analizinde anlamlı düzeyde iyileştirdiği tespit edilmiştir. Çoklu lojistik regresyon analizinde bu olumlu etki ortadan kalkmıştır. Karıştırıcı değişken olarak antipsikotik ilaç kullanımının bu duruma neden olabileceği düşünülmüştür. Her iki ilacın bilişsel fonksiyonlara etkinlikleri ve güvenlikleri açılarından karşılaştırılmalarında anlamlı fark bulunmamıştır. Antipsikotik ilaç kullanan demans hastalarında uyku bozukluğunun devam ettiği görülmüştür.

Çalışmada uykuya dalma zorluğu, gece uyandıığında tekrar uykuya dalma güçlüğü, sabah erken uyanma ve gün içi uyuklamalar gibi uyku bozukluğunun subjektif göstergeleri olan belirtiler AH ile ilgili çoğu uyku çalışmasında bildirilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir (14-17). Uyku bozukluğu demansın diğer alt tiplerinde de görülen bir problemdir (18,19). Demans hastalarında yaşlanmayla meydana gelen nöro-endokrin değişikliklerin (melatonin azalması, nokturnal kortizol düzeyinde artış, büyüme hormonu azalması vb.) ve suprakiazmatik nükleus hücre kaybının daha belirgin olduğu düşünülmektedir. Bu değişikliklerin uykunun sirkadiyen ritminin bozulmasında temel rol oynadığına inanılmaktadır (20).

Literatürde galantamin'in donepezil'e göre az da olsa uyku üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir (4). Bunun yanında bir çalışmada, galantamin kullanan bir Alzheimer hastasında tedavinin 3. haftasında kabus görmenin geliştiği bildirilmiştir (21). Stahl ve ark., hipnotik ilaç kullanma oranının donepezil kullanan hastalarda %9,78, kullanmayanlarda ise %3,93 olduğunu ve donepezil'in demans hastalarında hipnotik kullanımını yaklaşık 3,5 kat kadar artırdığını bildirmiştir (22). Demans hastalarında santral kolinerjik aktiviteyi sağlamak için kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörlerinin etkisinde sirkadyen ritimle uyumlu olarak gün içinde artış olması ve uyku öncesi dönemde de düşüş göstermesi beklenen bir durumdur. Galantamin'in plazma düzeylerinin gündüz yüksek, gece ise düşük bulunması tedavi ile kolinerjik aktivitenin fizyolojik sirkadyen ritmi taklit ettiğini düşündürmektedir (23). Bunun dışında, galantamin'in asetilkolinesteraz inhibisyon aktivitesinin donepezil'e göre daha zayıf olması da uyku ritminin tekrar sağlanmasına katkıda bulunuyor olabilir (24). Belki de uyku bozukluğu olan demans hastalarında uyku süresince daha düşük bir asetilkolinesteraz inhibisyonuna ihtiyaç vardır. Hipotalamo-pitüiter-adrenal aksın (HPA) fonksiyonu kolinerjik nörotransmisyon bozukluğundan etkilenmektedir. Bu aksın az çalışması kognitif bozukluklar ve insomnia ile ilişkilendirilmektedir (25,26). Galantamin ile sağlanan kolinerjik aktivite HPA aksının düzenli çalışmasını sağlayarak bozulmuş uyku düzenini onarıyor olabilir (27). Literatür bulguları ile uyumlu olarak, çalışmamızda tek değişkenli analizde galantamin kullananlarda uyku bozukluğunda iyileşme oranının donepezil kullananlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Öte yandan, çok değişkenli analizlerde bu değişkendeki anlamlılık ortadan kalkmıştır.

Demans hastalarında kronik hastalık sayısının artması nedeniyle çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi) yaygındır. Polifarmasi bu grup yaşlı hastada daha çok yan etkiye ve ilaç etkileşimlerine neden olur. Uyku bozukluğu olan demans hastalarında bilişsel fonksiyonlarda azalma, nöropsikiyatrik davranış sorunlarında artış ve işlevsellikte bozulma görülebilir. Hipnotik veya antidepresan ilaçların bu durumda tedaviye eklenmesi postural hipotansiyon, denge bozukluğu, düşme ve sonucunda gelişebilecek kırık riskini artırır. Sonuç olarak, bakıcı pozisyonunda olan bireylerin hem ekonomik hem de psikososyal yükü artar. Çalışmamızın bulguları galantamin'in demans hastalarında uyku bozukluğu ile ilişkili gelişebilecek riskleri azaltmak açısından da kullanılabilceğini düşündürmektedir.

Antipsikotik ilaçların demansta görülen nöropsikiyatrik belirtilerin tedavisinde etkili oldukları bilinmektedir (28). Antipsikotik ilaçlar ajitasyon gösteren demans hastalarında uykuya dalma ve idame ettirmeyi sağlamak içinde hekim ve yardımcı sağlık personeli tarafından sıkça kullanılmaktadır. Çalışmamızda, antipsikotik ilaç kullanan demans hastalarında literatürden farklı olarak uyku bozukluğu riskinin artmış olduğu bulunmuştur. Olanzapin ve risperidon gibi atipik antipsikotikler özellikle yüksek dozlarda kullanıldığında gün içi yorgunluk ve uykuya meyil gibi yan etkiler nedeniyle gece uykusunu bozabilir. Nitekim Alzheimer hastalarında antipsikotik ilaç kullanımı uyku-uyanıklık döngüsünde ve kognisyonda bozukluklara neden olabilmektedir (29).

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma Türkiye'de demans hastalarında antikolinesteraz inhibitörlerinin uyku üzerine etkinliklerini inceleyen ilk araştırmadır. Ancak, çalışmanın sonuçlarını değerlendirirken bazı kısıtlılıkları dikkate almak gerekmektedir. İlk olarak, olguların uyku durumu soru-yanıt yöntemiyle sübjektif olarak değerlendirilmiştir. Uyku laboratuvarında yapılacak polisomnografi çalışması ile daha objektif sonuçların elde edilebilir, ancak demans hastalarında uygulanabilmesinin zor olacağı kanaatindeyiz. Bu çalışmanın sonuçlarından yola çıkarak ileriye dönük olarak planladığımız yeni çalışmamızda Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi ölçeği kullanılacaktır. İkinci kısıtlayıcı faktör, çalışmanın geriye dönük olarak planlanmasıdır. Dosya kayıtlarımızın standart ve güvenilir olması, ilaveten hariç tutma ölçütlerini sıkı bir şekilde uygulamamız ise çalışmamızın güçlendirici tarafıdır. Üçüncü kısıtlayıcı faktör, olgu sayısının azlığıdır. Olgu sayısının daha fazla olduğu çalışmalar ile daha sağlıklı veriler elde edilebilir.

Demans tanısı olan olgularda özellikle uyku bozukluğu da eşlik ediyorsa antikolinesteraz ilaç seçiminde galantamin'in polifarmasiyi, morbiditeyi ve bakıcı yükünü azaltmak açısından tercih sebebi olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı hastalarda davranış bozukluğu için antipsikotik ilaçları kullanırken uyku bozukluğuna yönelik dikkatli takip gerekebileceği kanaatindeyiz. Bu veriler devam eden çalışmamızın ilk sonuçları olup daha geniş katılımlı ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Yazarlar olguların nöropsikolojik testlerini yapan Psikolog Gülay Yılmaz ve Sosyal Hizmet Uzmanı Başak Yılmaz'a teşekkür ederler.

Kaynaklar:

1. Tractenberg RE, Singer CM, Cummings JL, Thal LJ. The Sleep Disorders Inventory: an instrument for studies of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease. *J Sleep Res* 2003; 12(4):331-7.
2. Hope T, Keene J, Gedling K, Fairburn CG, Jacoby R. Predictors of institution alization for people with dementia living at home with a carer. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13(10):682-90.
3. McCurry SM, Reynolds CF, Ancoli-Israel S, Teri L, Vitiello MV. Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev* 2000; 4(6):603-28.
4. Bombois S, Derambure P, Pasquier F, Monaca C. Sleep disorders in aging and dementia. *J Nutr Health Aging* 2010; 14(3):212-7.
5. Ross JS, Shua-Haim JR. Aricept-induced nightmares in Alzheimer's disease: 2 case reports. *Am J Geriatr Soc* 1998; 46(1):119-20.
6. Kitabayashi Y, Ueda H, Tsuchida H, Yamashita T, Narumoto J, Fukui K. Donepezil-induced nightmares in mild cognitive impairment. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60(1):123-4.
7. Nieoullon A, Bentue-Ferrer D, Bordet R, Tsolaki M, Forstl H. Importance of circadian rhythmicity in the cholinergic treatment of Alzheimer's disease: focus on galantamine. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(12):3357-67.
8. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders. 4th ed. 2000, revised. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
9. Mc Khann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34(7):939-44.
10. Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixao JC. Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology* 1997; 49(3):690-4.
11. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65(12):1863-72.
12. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(12):1689-707.
13. Güngen C. Standardize Mini Mental Testin Türk Yaşlı Popülasyonunda Demansiyel Sendromların Tanınmasında Eğitim Düzeylerine Göre Geçerlilik ve Güvenilirliğinin İncelenmesi. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, İstanbul, 1999.
14. Deschenes CL, McCurry SM. Current Treatments for Sleep Disturbances in Individuals With Dementia. *Curr. Psychiatry Rep* 2009; 11(1):20-6.
15. Wu YH, Swaab DF. Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep Med* 2007; 8(6):623-36.
16. Moran M, Lynch CA, Walsh C, Coen R, Coakley D, Lawlor BA. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Med* 2005; 6(4):347-52.
17. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Gillin JC, Campbell SS, Hofstetter CR. Sleep in noninstitutionalized Alzheimer's disease patients. *Aging (Milano)* 1994; 6(6):451-8.
18. Dauvilliers Y. Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. *Sleep Med* 2007;8(Suppl 4):S27-S34.
19. Bhatt MH, Podder N, Chokroverty S. Sleep and neurodegenerative disorders. *Semin Neurol* 2005; 25(1):39-51.
20. Wu YH, Swaab DF. Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep Medicine* 2007; 8(6):623-36.
21. Iraqi A, Hughes TL. An unusual case of nightmares with galantamine. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(3):565.
22. Stahl SM, Markowitz JS, Gutterman EM, Papadopoulos G. Co-use of donepezil and hypnotics among Alzheimer's disease patients living in the community. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(4):466-72.
23. Nieoullon A, Bentue-Ferrer D, Bordet R, Tsolaki M, Forstl H. Importance of circadian rhythmicity in the cholinergic treatment of Alzheimer's disease: focus on galantamine. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(12):3357-67.
24. Geerts H, Guillaumat PO, Grantham C, Bode W, Anciaux K, Sachak S. Brain levels and acetylcholinesterase inhibition with galantamine and donepezil in rats, mice, and rabbits. *Brain Res* 2005; 1033(2):186-93.
25. Basta M, Chrousos GP, Vela-Bueno A, Vgontzas AN. Chronic insomnia and stress system. *Sleep Med Clin* 2007; 2(2):279-91.
26. Conrad CD, Bimonte-Nelson HA. Impact of the hypothalamic-pituitary-adrenal/gonadal axes on trajectory of age-related cognitive decline. *Prog Brain Res* 2010; 182:31-76.
27. Turan T, Izgi HB, Ozsoy S, Tanrıverdi F, Basturk M, Asdemir A, et al. The Effects of Galantamine Hydrobromide Treatment on Dehydroepiandrosterone Sulfate and Cortisol Levels in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Psychiatry Investig* 2009; 6(3):204-10.
28. Uluoğlu C, Güney HZ. Demanslı yaşlı hastalar üzerinde yapılan ilaç araştırmaları. *Türk Geriatri Dergisi* 2010;13(Suppl 3):61-9.
29. Wirz-Justice A, Werth E, Savaskan E, Knoblauch V, Gasio PF, Muller-Spahn F. Haloperidol disrupts, clozapine reinstates the circadian rest-activity cycle in a patient with early-onset Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14(4):212-5.