



# Primer İnsomni ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Ketiapinin Uyku Yapısı ve Devamlılığı Üzerine Etkisinin Polisomnografi Verileri ile Retrospektif Değerlendirilmesi

## Retrospective Evaluation of the Effects of Quetiapine on Sleep Structure and Continuity in Primary Insomnia and Neurodegenerative Diseases with Polysomnographic Data

✉ Furkan Sarıdaş, ✉ Aylin Bican Demir

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada primer insomni ve nörodejeneratif hastalıklarda ketiapinin uyku üzerine etkilerinin polisomnografi verileri ile retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 1 Ocak 2010-1 Haziran 2023 tarihleri arasında hastanemiz nöroloji anabilim dalı uyku polikliniğinde takip edilen, polisomnografi tetkiki yapılmış 49 hastanın kayıtları retrospektif incelendi. Çalışmaya 18-65 yaş arasında primer insomni ve nörodejeneratif hastalık tanısı alan hastalar dahil edildi.

**Bulgular:** Yirmi altı kadın, 23 erkek toplam 49 hastanın ortalama yaşı 56,67 idi. Ketiapin dozu ortalama 59,37 idi. Uyku latansı, evre 1 (N1) süresi, evre 2 (N2) süresi, ortalama ve minimum  $SO_2$  ve apne-hipopne indeksi benzerdi. Toplam uyku süresi, evre 3 (N3) süresi ve hızlı göz hareketi/rapid eye movement (REM) uyku süreleri nörodejeneratif hastalarda daha fazlaydı. Ketiapin kullanan primer insomnili olgularda non-REM 3 süresi daha kısaydı. Ketiapin kullananlarda uyku süresi ve REM süresi nörodejeneratif grupta, uyku latansı ise primer insomnide daha uzundu. Ketiapin kullanan hastalardan primer insomnide N2 uyku yüzdesi daha yüksek, N3 uyku yüzdesi ise daha düşük iken nörodejeneratif hastalarda uyku yüzdelerinde fark yoktu.

**Sonuç:** Ketiapin, bir atipik antipsikotik ajandır. Uyku latansını kısaltır, REM uyku yüzdesini ve uyanıklık süresini azaltır. Toplam uyku süresini, uyku etkinliğini, N2 uykusunu ise artırır. Bu çalışmada ketiapin kullanan primer insomni olgularında N3 süresi daha kısa ve uyku yüzdesi daha düşük, N2 uyku yüzdesi ise daha uzundu. İnsomni tedavisinde herhangi bir antipsikotik ilacın plasebo kontrollü çalışması yoktur.

**Anahtar Kelimeler:** Ketiapin, primer insomni, nörodejeneratif hastalıklar, polisomnografi

### Abstract

**Objective:** The study retrospectively evaluated the effects of quetiapine on sleep in primary insomnia and neurodegenerative diseases using polysomnographic data.

**Materials and Methods:** Between January 1, 2010, and June 1, 2023, the records of 49 patients who were followed up in the sleep outpatient clinic of the neurology department of our hospital and who underwent polysomnography examination were retrospectively reviewed. Patients aged between 18 and 65 years with primary insomnia and neurodegenerative diseases were included in the study.

**Results:** The mean age of 49 patients (26 females and 23 males) were 56.67 years. The mean quetiapine dose was 59.37. Sleep latency, stage 1 (N1) duration, stage 2 (N2) duration, mean and minimum  $SO_2$  and apnea-hypopnea index were similar. Total sleep duration, stage 3 (N3) duration and rapid eye movement (REM) sleep duration were higher in neurodegenerative patients. N3 duration was shorter in patients with primary insomnia on quetiapine. Sleep duration and REM duration were longer in the neurodegenerative group and sleep latency was longer in primary insomnia in quetiapine users. Among quetiapine users, the N2 sleep percentage was higher and the non-REM 3 sleep percentage was lower in primary insomnia, whereas there was no difference in sleep percentages in neurodegenerative patients.

**Conclusion:** Quetiapine is an atypical antipsychotic agent. It shortens sleep latency and decreases the percentage of REM sleep and wake time. It increases total sleep time, sleep efficiency, and N2 sleep. In this study, in primary insomnia patients using quetiapine, N3 sleep duration was shorter and sleep percentage was lower, whereas N2 sleep percentage was longer. There has been no placebo-controlled study of any antipsychotic drug for treating insomnia.

**Keywords:** Quetiapine, primary insomnia, neurodegenerative diseases, polysomnography

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Furkan Sarıdaş, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Tel.: +90 545 774 16 16 E-posta: furkansaridas@uludag.edu.tr ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-5945-2317

Geliş Tarihi/Received: 21.06.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 20.11.2023



©Telif Hakkı 2024 Yazar. Türk Uyku Tıbbı Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmaktadır.  
Creative Commons Atf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmaktadır.

## Giriş

Ketiapin bir benzodiazepin türevi atipik antipsikotiktir. Serotonin, dopamin, histamin ve adrenerjik reseptörleri üzerinde antagonizma etkisine sahiptir. Dopamin ve serotonin antagonizması ile antipsikotik etkinlik gelişirken diğer reseptör antagonizmaları ile yan etki profili oluşur (tip-1 histaminik reseptör (H1); somnolans, adrenerjik alfa 1; ortostatik hipotansiyon). Şizofreni, bipolar bozukluk ve majör depresif bozuklukta kullanımı için 1997 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi/U.S. Food and Drug Administration onayı almıştır. Ayrıca ajitasyon, agresyon, deliryum, genel anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu ve nörodejeneratif hastalıklarda görülen psikoz tablolarında yardımcı tedavi olarak kullanılır.<sup>1-5</sup> Bu hastalıklarda tedavi 25-800 mg arasında değişkenlik gösterir ve titrasyon ile başlanması önerilir. Son yıllarda, insomni tedavisi için 25-100 mg dozunda reçete edilme oranları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artmıştır.<sup>6,7</sup> İnsomni için küçük çaplı, düşük hasta sayısı ile yapılmış çalışmalarda etkinliği zayıf bir şekilde belgelendirilmiştir. Dozdan bağımsız kardiyovasküler, endokrin & metabolik, gastrointestinal, azalmış hemoglobin düzeyi ve nörolojik yan etkiler (ajitasyon, baş dönmesi, uyuşukluk, baş ağrısı ve yorgunluk) görülebilir. Ayrıca antikolinergik aktivitede artış, hipertrigliseridemi ve ilişkili pankreatit,<sup>8</sup> ekstrapiramidal tardif tablolar, agranüloitoza varabilen hematolojik patolojiler,<sup>9</sup> yeni başlangıçlı diabetes mellitus,<sup>10</sup> hipotirodizm<sup>11</sup> ve nöroleptik malign sendrom<sup>12</sup> gibi nadir ancak ciddi yan etkiler de bildirilmiştir.

Ketiapinin uyku üzerine etkisi genellikle psikiyatrik bozukluklarda sekonder sonlanım olarak değerlendirilmiştir. Psikoz, bipolar bozukluk veya depresyon gibi hastalıklarda gelişen uyku patolojileri üzerine etkisine bakılmış, altta yatan primer bozukluğun tedavisinden kaynaklı olumlu etki ile eşlik eden uyku problemlerine etkisi arasında ayırım yapmanın zor olduğu, aksine tam tersi etkilerinde görülebileceği belirtilmiştir.<sup>13</sup> Yakın geçmişte yapılan çalışmalarda uykusuzluk için ketiapin kullanımı dokümantasyon eksikliği nedeniyle tavsiye edilmemiştir.<sup>14</sup> Bir başka çalışmada ketiapin endikasyonu olan hastalarda bile kullanımının kar-zarar oranına bakıldığında dezavantajlı olduğu vurgulanmıştır.<sup>15</sup>

Bu çalışmanın amacı primer insomni tanılı hastaların polisomnografi kayıtlarını nörodejeneratif hastalıklar ile karşılaştırarak ketiapinin uyku yapısı ve devamlılığı üzerine etkisini ortaya koymaktır.

## Gereç ve Yöntemler

2010-2023 yılları arasında nöroloji polikliniğinde değerlendirilerek uyku bozuklukları ön tanısı ile polisomnografi tetkiki yapılan 49 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Öykü, fizik muayene, elektrokardiyogram ve rutin laboratuvar incelemeleri (kreatinin, üre, karaciğer enzimleri, kan hücresi sayımı ve elektrolitler) ve polisomnografi sonuçları kaydedildi. Polisomnografi incelemesi 6-kanal elektroensefalografi ile birlikte tüm gece süresince yapıldı. Beyin elektriksel aktivitesinin değerlendirilmesinin yanı sıra iki kanal elektrookülogram, çene,

sağ ve sol tibialis anterior, vücut pozisyonu, oro-nazal termal sensör, nazal basınç sensörü, torakal ve abdominal solunum hareketleri, elektrokardiyografi, nabız, solunum sesleri kaydı, O<sub>2</sub> satürasyonu ve senkron video kaydı yapıldı.

Çalışmada kontrol grubu olarak nöroloji pratiğinde ketiapin kullanımının daha sık olduğu nörodejeneratif hastalıkları olan olgular seçildi. On sekiz yaş üstü; primer insomni grubu için polisomnografi tetkiki ile kesin tanı hastalar ve nörodejeneratif hastalık kontrol grubu için Parkinson hastalığı veya Parkinson plus sendromlarından multi sistem atrofi tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. Polisomnografi tetkiki yapıldığı dönemde uyku yapısı ve devamlılığını bozucu etkisi olabilecek herhangi bir farmakolojik ajan kullanımı, ek hastalık, metabolik disregülasyon, enfeksiyon varlığı, eşlik eden diğer psikiyatrik hastalıklar ve hızlı göz hareketi/*rapid eye movement* (REM) uykusu davranış bozukluğu tespit edilenler çalışma dışı bırakıldı.

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.06.2023 tarih ve 2023-14/2 sayılı etik kurul onayı ile yapılmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma veya medyan (minimum-maksimum), nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren veri için bağımsız iki grup karşılaştırmasında t-testi normal dağılım göstermeyen veri için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verinin analizinde Pearson ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. İstatistiksel test sonuçlarında anlamlılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0,05$  olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 28.0 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapıldı.

## Bulgular

Ketiapinin primer insomni ve nörodejeneratif hastalık üzerine polisomnografiye etkisini değerlendirdiğimiz çalışmamıza 26'sı kadın, 23'ü erkek olmak üzere toplam 49 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 56,67±13,54 (22-83) idi. Her iki hastalık grubu veya ketiapin kullanan veya kullanmayan hastalar arasında yaş dağılımı açısından farklılık saptanmadı. Primer insomni tanılı hastalar içinde kadın cinsiyet daha fazlaydı. Kullanılan ortalama ketiapin dozu 59,37 mg (minimum-maksimum: 25-225) idi. Uyku latansı, evre 1 (N1) uyku süresi, evre 2 (N2) uyku süresi, ortalama ve minimum SO<sub>2</sub> ve apne-hipopne indeksi (AHI) için hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Total uyku süresi, evre 3 (N3) uyku süresi ve REM uyku süresi nörodejeneratif hastalıklarda daha fazlaydı (Tablo 1). Ketiapin alan primer insomni tanılı hastalarda toplam uyku süresi, N1 uyku süresi, N3 uyku süresi, REM uyku süresi ve AHI sırasıyla %9,2 (247,87±101,74; 272,71±89,1) %10,5 (14,4±4,89; 16,21±7,53), %37,2 (54,97±27,22; 87,53±32,19), %73,1 (25,73±20,32; 42,53±29,84), %5,6

Tablo 1. Hastalık gruplarına göre demografik veriler ve uyku parametreleri

Parametreler	Primer insomni		Nörodejenereatif		P	Primer insomni		Nörodejenereatif		Fark (%)	p	Nörodejenereatif		Fark (%)	p	Fark (%)
	Total	Total	Total	Total		Ketiapin +	Ketiapin -	Ketiapin +	Ketiapin -			Ketiapin +	Ketiapin -			
Yaş	56,3 (30-77)	57,09 (22-83)	55,23 (40-67)	57,35 (30-77)	0,771	55,23 (40-67)	57,35 (30-77)	55,23 (40-67)	57,35 (30-77)	0,496	0,496	59 (24-78)	55,18 (22-83)	0,511	0,511	55,18 (22-83)
Cinsiyet	16/27	10/22	5 (38,5)	11 (78,6)	0,025	5 (38,5)	11 (78,6)	5 (38,5)	11 (78,6)	0,034	0,034	3 (27,3)	7 (63,6)	1	1	7 (63,6)
Total uyku süresi	260,75±94,38	336,74±13,19	247,87±101,74	272,71±89,1	0,001	247,87±101,74	272,71±89,1	247,87±101,74	272,71±89,1	0,505	0,505	344,53±78,09	328,95±42,5	0,568	0,568	328,95±42,5
Uyku latansı	38,31±33,83	18,36±13,82	43,80±38,72	33,21±29,11	0,07	43,80±38,72	33,21±29,11	43,80±38,72	33,21±29,11	0,427	0,427	15,45±11,46	21,27±15,86	0,336	0,336	21,27±15,86
N1	15,37±6,34	19,47±11,19	14,46±4,89	16,21±7,53	0,507	14,46±4,89	16,21±7,53	14,46±4,89	16,21±7,53	0,484	0,484	19,86±11,02	19,09±11,88	0,652	0,652	19,09±11,88
N2	135,43±70,16	165,11±52,35	152,55±84,19	119,53±52,3	0,097	152,55±84,19	119,53±52,3	152,55±84,19	119,53±52,3	0,239	0,239	178,13±61,86	152,09±39,4	0,253	0,253	152,09±39,4
N3	71,85±33,69	93,43±41,09	54,97±27,22	87,53±29,84	0,049	54,97±27,22	87,53±29,84	54,97±27,22	87,53±29,84	0,009	0,009	88,95±46,44	37,90±36,68	0,621	0,621	37,90±36,68
REM	34,44±26,62	55,68±28,15	25,73±20,32	95,82±1,56	0,009	25,73±20,32	95,82±1,56	25,73±20,32	95,82±1,56	0,102	0,102	55,31±29,31	56,04±28,37	0,953	0,953	56,04±28,37
Ortalama SO <sub>2</sub>	95,83±1,25	95,63±1,52	95,85±0,85	95,82±1,56	0,871	95,85±0,85	95,82±1,56	95,85±0,85	95,82±1,56	0,948	0,948	95,46±1,69	95,8±1,4	0,847	0,847	95,8±1,4
Minimum SO <sub>2</sub>	89,59±3,96	88,31±3,95	89,38±3,54	89,78±4,44	0,176	89,38±3,54	89,78±4,44	89,38±3,54	89,78±4,44	0,519	0,519	87,90±6,32	88,72±3,71	0,748	0,748	88,72±3,71
AHI	4,47±6,79	6,2±7,60	4,34±7,04	4,6±6,81	0,263	4,34±7,04	4,6±6,81	4,34±7,04	4,6±6,81	0,650	0,650	7,04±8,95	5,35±6,30	0,797	0,797	5,35±6,30

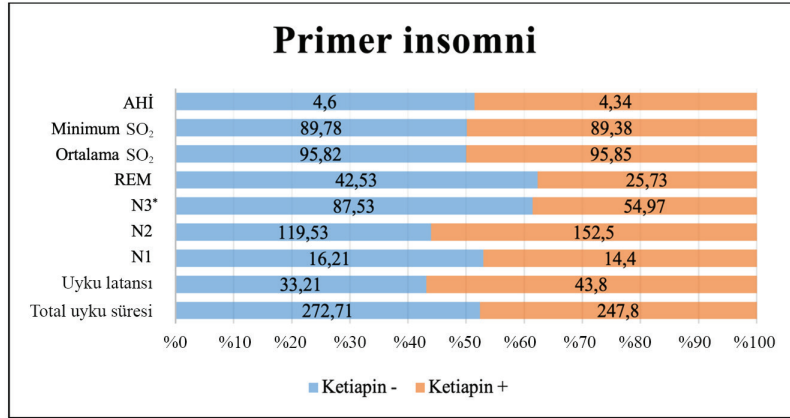
REM: Hızlı göz hareketi/rapid eye movement, AHI: Apne-hipopne indeksi

(4,34±7,04; 4,6±6,81) oranında daha kısa; uyku latansı %30,3 (43,8±38,72; 33,21±29,11) ve N2 uyku süresi %27,6 (152,55±84,19; 119,53±52,31) ise daha uzundu (Şekil 1). Ancak bu farklılıklardan sadece ketiapin kullanan primer insomni olgularında N3 uyku süresinin daha kısa olması istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 2). Ketiapin kullananlarda hastalıklar arasında parametrelerde herhangi bir farklılık yoktu. Ketiapin kullananlarda ise uyku süresi ve REM uyku süresi nörodejenereatif grupta, uyku latansı ise primer insomni grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (Şekil 2). Uyku evrelerinin toplam uyku süresine oranları değerlendirildiğinde nörodejenereatif grupta herhangi bir farklılık saptanmaz iken primer insomni grubunda ketiapin kullananlarda kullanmayanlara göre N2 uyku yüzdesi daha yüksek iken, N3 uyku yüzdesi daha düşüktü (Şekil 3).

## Tartışma

Primer insomni tedavisinde ketiapinin kullanımı Avrupa Uyku Araştırma Derneği ve Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi Klinik Uygulama Kılavuzları'nda yetersiz dokümantasyon ve önemli yan etkileri nedeniyle önerilmemiştir.<sup>16,17</sup> Ketiapinin düşük dozlarda kullanımı bağımlılık potansiyeli olan hipnotiklere alternatif olarak onaysız bir şekilde etiket dışı pazarlandığı için üretici firma cezaya çarptırılmıştır.<sup>18</sup>

Ketiapin kullanımının uyku fizyolojisine etkisini polisomnografi ile değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Bu çalışmalar da genellikle psikiyatrik bozukluklarda, az hasta ve örneklem sayıları ile yapılmıştır. Bipolar bozuklukta akut dönemde ilaç titrasyonu ile uyku süre ve kalitesinde iyileşmenin polisomnografi ile gösterildiği bir çalışmada ketiapin sonrası toplam uyku süresinde ve REM gecikmesinde uzama saptanmış, yavaş uykuya geçiş süresinde ise azalma gözlenmiştir. Antidopaminerjik, antiserotonerjik, antihistaminerjik ve antiadrenerjik etkileri ile uyku indüksiyonunu ve kortizolü azaltarak bozulmuş patofizyolojinin düzeltilmesine katkı sağlayabileceği belirtilmiştir.<sup>19</sup> Bipolar bozuklukta yapılan bir başka çalışmada uyku etkinliği, toplam uyku süresi, uyanma sayısı, yatakta geçirilen süre ve uykuya başlama gecikmesinde önemli bir değişiklik saptanmadı. Akut dönemde hem toplam N2 hem de toplam non-REM süresinin yüzdesini artırmış, REM uyku yüzdesi azalmış ancak 3-4 hafta sonra bu farklılığın ortadan kalktığı belirtildi. Diğer non-REM ve REM uykusu parametrelerinde ise anlamlı değişim saptanmadı. Sonuç olarak bir yardımcı tedavi olarak ketiapinin bipolar hastalarda uyku mimarisini başta kısmen düzelttiği ancak bir süre sonra mimariye etki etmediği vurgulanmıştır.<sup>20</sup> Alkol bağımlılığında yapılan bir diğer çalışmada ise toplam uyku verimliliğine etkisi olmadığı ancak uyanma, uyku başlangıcı gecikmesi ve N2 uyku süresinde artışa neden olarak uyku süreliliğini iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>21</sup> Sağlıklı erkek bireylerde yapılan çift kör, plasebo kontrollü randomize bir çalışmada plasebo ve ketiapin kullanımı (25 ve 100 mg iki ayrı dozda) polisomnografi kayıtları ile karşılaştırılmış, uykunun başlamasının hızlandığı, toplam uyku süresi artarken uyanık geçirilen sürenin azaldığı saptanmış, REM uykusu yüzdesinde ise 100 mg dozlarında azalmanın başladığı belirtildi.<sup>22</sup> On dokuz sağlıklı erkek bireyin değerlendirildiği bir başka çalışmada plasebo grubu ile ketiapin veya mirtazapin karşılaştırılmış her ikisinin de toplam uyku süresini yaklaşık



Şekil 1. Primer insomni tanılı olgularda değerlendirilen polisomnografi parametrelerinin ketiapin alan ve almayan hastalar arasındaki farkı

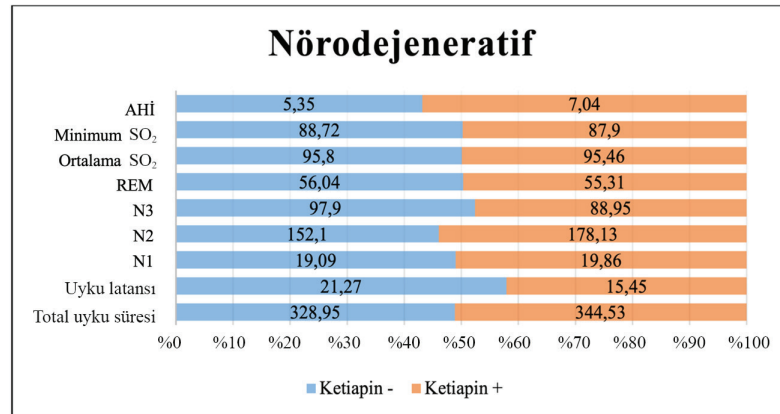
\*p<0,05 değeri sadece evre 3 (N3) için sağlanmıştır

AHİ: Apne-hipopne indeksi, Minimum ve ortalama SO<sub>2</sub>: Pulse oksimetri ile ölçülen en düşük ve ortalama kan oksijen saturasyonları (%), REM: Hızlı göz hareketleri evresi süresi (dk), N1, N2, N3: REM dışında kalan uykunun evrelerinin süreleri (dk), Uyku latansı: Kayda başladığı andan ilk uyku evresinin izlendiği epöğa kadar geçen süre (dk), Total (toplam) uyku süresi: Hastanın gece boyunca ara ara uyandığı zamanlar da çıkarılmak üzere uykuda geçirdiği toplam süredir (dk)

Tablo 2. Ketiapin kullanımına göre uyku parametreleri

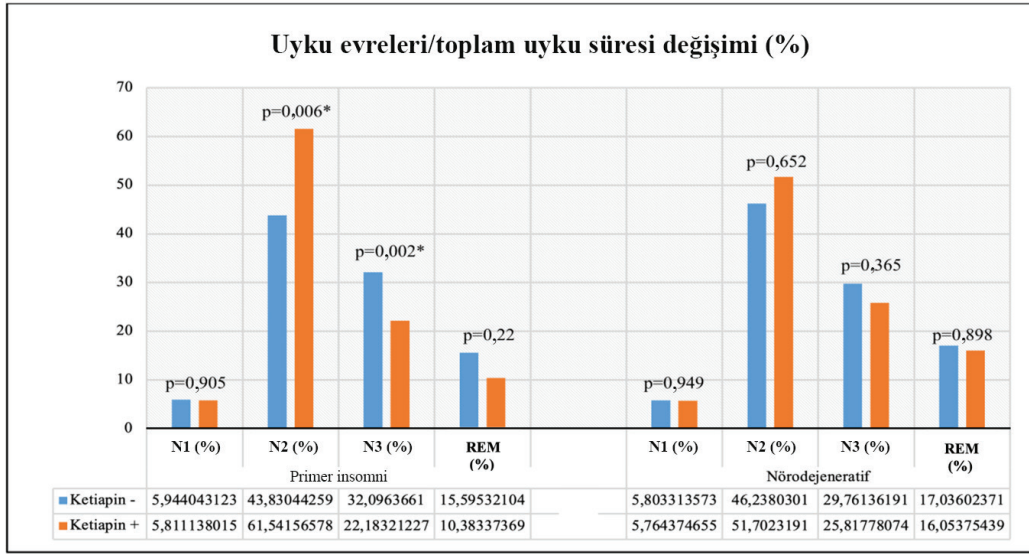
Parametreler	Ketiapin +		p	Ketiapin -		p
	Primer insomni	Nörodejeneratif		Primer insomni	Nörodejeneratif	
Total uyku süresi	247,87±101,74	344,536±78,09	0,017	272,71±89,10	328,95±42,5	0,067
Uyku latansı	43,80±38,72	15,45±11,46	0,024	33,21±29,11	21,27±15,86	0,205
N1	14,46±4,89	19,86±11,02	0,156	16,21±7,53	19,09±11,88	1
N2	152,55±84,19	178,13±61,68	0,156	119,53±52,31	152,09±39,44	0,100
N3	54,97±27,22	88,95±46,44	0,401	87,53±32,19	97,90±36,68	0,459
REM	25,73±20,32	55,31±29,31	0,008	42,53±29,84	56,04±28,37	0,263
Ortalama SO <sub>2</sub>	95,85±0,85	95,46±1,69	0,5	95,82±1,56	95,80±1,40	0,893
Minimum SO <sub>2</sub>	89,38±3,54	87,90±4,32	0,361	89,78±4,44	88,72±3,71	0,373
AHİ	4,34±7,04	7,04±8,95	0,392	4,6±6,81	5,35±6,30	0,467

REM: Hızlı göz hareketi/rapid eye movement, AHİ: Apne-hipopne indeksi



Şekil 2. Nörodejeneratif hastalık tanılı olgularda değerlendirilen polisomnografi parametrelerinin ketiapin alan ve almayan hastalar arasındaki farkı

AHİ: Apne-hipopne indeksi, REM: Hızlı göz hareketi/rapid eye movement



**Şekil 3.** Uyku evrelerinin toplam uyku süresine oranlarının ketiapin kullanan ve kullanmayan primer insomni ve nörodejeneratif hastalık tanılı olgularda farkları

\* $p < 0,05$  değeri primer insomni tanılı hastalarda evre 2 (N2) ve evre 3 (N3) için sağlanmıştır

REM: Hızlı göz hareketi/*rapid eye movement*

yarım saat artırdığı, uyanma sayısını yaklaşık %35-40 azalttığı, ketiapinin N2 uyku süresini artırırken mirtazapinin N3 uyku süresini artırdığı saptanmıştır. Sonuç olarak her iki tedavinin de uykuya dalmayı kolaylaştırdığı belirtilmiştir ancak gündüz uykuluğa ve dikkat eksikliğine de neden olduğu vurgulanmıştır.<sup>23</sup> Yüz sağlıklı erkekte polisomnografi ile uyku yapısını ve öznel uyku kalitesini araştıran bir diğer çalışmada akustik olarak oluşturulan stres koşulları altında uyku indüksiyonunu ve sürekliliğini önemli ölçüde iyileştirdiği, toplam uyku süresinde, uyku verimliliğinde, N2 uyku yüzdesinde ve subjektif uyku kalitesinde artış görüldü.<sup>22</sup> Primer insomnide 25-75 mg arasındaki dozların polisomnografiye etkisinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, objektif uyku parametrelerini kısmen düzelttiği ancak uyku başlangıcındaki gecikmeyi azaltmadığı ve uykuyu başlatmada zorluk çeken hastalar için ketiapinin yararının muhtemelen daha düşük olduğu (klasik hipnotiklerden farklı olarak) sonucuna varılmıştır.<sup>24</sup> Primer insomnide 25 mg ile yapılan bir başka çalışmada uyku parametreleri üzerine plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, ayrıca artmış yan etki oranı bildirildi.<sup>25</sup> Yakın geçmişte yapılan çalışmalarda ilaç olarak sodyum oksibat, rofekoksib, ketiapin ve klozapin, ilaç sınıfı olarak ise antipsikotikler, benzodiazepinler ve afyon alkaloidlerinin obstrüktif uyku apne sendromunu ortaya çıkarabileceğini ya da ağırlaştırabileceği belirtilmiştir.<sup>26</sup> Polisomnografi dışı skorlamalar üzerinden yapılan uyku kalitesinin subjektif olarak değerlendirildiği çalışmalarda Parkinson hastalığında uykusuzluğun güvenli ve etkili bir tedavisi olabileceği<sup>27</sup> ve majör depresif bozuklukta plaseboya karşı 50-300 mg uzatılmış salinim formunda uyku bozukluğu semptomlarını iyileştirdiği saptanmıştır.<sup>28</sup>

Ketiapin uyku latansını kısaltır, REM uyku yüzdesini, uyuduktan sonraki uyanıklık süresini azaltır. Toplam uyku süresini, uyku etkinliğini, N2 uykusunu artırır. Sedasyon, baş ağrısı, kilo alımı, elektrokardiyografide gözlenen QT aralığının uzaması, ekstrapiramidal sistem yan etkileri görülebilir. Çalışmamızda ketiapin kullanımından bağımsız olarak primer insomni tanılı hastalarda toplam, N3 ve REM uyku süresinin nörodejeneratif hastalıklara göre beklendiği gibi daha kısaydı. Ketiapin kullanan nörodejeneratif hastalarda uyku parametrelerinde anlamlı farklılık saptamazken primer insomnide N3 uyku süresi daha kısa ve N3 uyku yüzdesi daha düşüktü. N2 uyku yüzdesi ise daha yüksekti. Hastaların hastalık gruplarına göre farklılıklarını değerlendirdiğimizde ise ketiapinin primer insomni tanılı hastalara göre nörodejeneratif hastalarda toplam uyku süresi, REM uyku süresi ve uyku latansına daha olumlu etkisi olduğunu, hatta istatistiksel anlamlı olmasa da primer insomnide uyku latansınının ketiapin kullananlarda tam tersi olarak uzadığını gözlemledik. Uykunun yarısını oluşturan N1 ve N2 dönemlerinin işlevleri halen tam olarak bilinmemektedir. Derin uyku dönemi olan N3 döneminin ise fiziksel dinlenmeyi sağladığı, erişkinlerde hücre yenilenmesini ve onarımını hızlandırdığı ileri sürülmektedir. Elde ettiğimiz veriler sonucunda ketiapin kullanımının primer insomnide N2 uyku yüzdesini görece artırsa da, N3 (istatistiksel anlamlı olarak), N1 ve REM uyku sürelerinde kısalma ve N3 uyku yüzdesinde azalma ile tedaviye yardımcı olmadığı hatta uyku mimarisinin daha karışık bir hale geldiğini gözlemledik.

#### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma retrospektif planlandığı için ilaç kullanımına göre ve iki ayrı hastalık grubu (primer insomni ve nörodejeneratif hastalıklar) karşılaştırılarak değerlendirmeler yapılmıştır. Elde

ettiğimiz sonuçlar prospektif olarak aynı hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırma yapılarak desteklenmelidir.

## Sonuç

Akut insomni olgularında medikal tedavi yararlı olabilir. Bu tür olgularda geleneksel hipnotik ilaçlar kullanılabilir ve kısa süreli (<2-4 hafta) tedavi tercih edilir. İnsomni tedavisinde herhangi bir antipsikotik ajanın geniş ölçekli plasebo kontrollü çalışması yoktur. Bu çalışmanın sonucu olarak ketiapin primer insomni N2 uyku yüzdesini artırır da, N3, N1, REM uyku süreleri ve N3 uyku yüzdesinde azalmaya yol açarak uyku mimarisini daha karışık bir hale getirdiğini gözlemledik. Bu değişimlerin primer insomni tedavisine yardımcı olmamasının yanı sıra karşılaşılabilecek yan etkiler de göz önüne alındığında kullanımı dezavantajlı gözükmemektedir. Ketiapin uyku bozuklukları tedavisinde yeri olmadığı, yalnızca eşlik eden psikiyatrik bozukluk durumunda kullanılması gerektiğini çalışmamızın sonuçları ışığında tekrar vurguluyoruz.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.06.2023 tarih ve 2023-14/2 sayılı etik kurul onayı ile yapılmıştır.

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışma.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.B.D., Konsept: F.S., Dizayn: F.S., Veri Toplama veya İşleme: F.S., A.B.D., Analiz veya Yorumlama: A.B.D., F.S., Litaratür Arama: F.S., A.B.D., Yazan: F.S.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Scharre DW, Chang SI. Cognitive and behavioral effects of quetiapine in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(2):128-130.
2. Pae CU, Nassir Ghaemi S, Kim TS, et al. Rapid titration versus conventional titration of quetiapine in the treatment of bipolar mania: a preliminary trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20(6):327-330.
3. Milia A, Mascia MG, Pilia G, et al. Efficacy and safety of quetiapine treatment for delusional parasitosis: experience in an elderly patient. *Clin Neuropharmacol*. 2008;31(5):310-312.
4. Thase ME, Montgomery S, Papakostas GI, et al. Quetiapine XR monotherapy in major depressive disorder: a pooled analysis to assess the influence of baseline severity on efficacy. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28(3):113-120.
5. Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(6):331-337.
6. Kamphuis J, Taxis K, Schuiling-Veninga CC, Bruggeman R, Lancel M. Off-Label Prescriptions of Low-Dose Quetiapine and Mirtazapine for Insomnia in The Netherlands. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(4):468-470.
7. Debernard KAB, Frost J, Roland PH. Quetiapine is not a sleeping pill. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019;139(13).
8. Alastal Y, Hasan S, Chowdhury MA, et al. Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis in Psychiatric Patients: A Case Report and Review of Literature. *Am J Ther*. 2016;23(3):947-949.

9. Glocker C, Grohmann R, Schulz H. Fatal Agranulocytosis Associated With Quetiapine in Monotherapy: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(5):625-627.
10. Nanasawa H, Sako A, Mitsutsuka T, et al. Development of diabetes mellitus associated with quetiapine: A case series. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(3):e5900.
11. Zenno A, Leschek E. Quetiapine-Induced Central Hypothyroidism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(5):575-576.
12. Schattner A, Kitroser E, Cohen JD. Fatal Neuroleptic Malignant Syndrome Associated With Quetiapine. *Am J Ther*. 2016;23(5):1209-1210.
13. Monti JM, Torterolo P, Pandi Perumal SR. The effects of second generation antipsychotic drugs on sleep variables in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Sleep Med Rev*. 2017;33:51-57.
14. Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Med*. 2016;22:13-17.
15. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(5):394-402.
16. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700.
17. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307-349.
18. Tanne JH. AstraZeneca pays \$520m fine for off label marketing. *BMJ*. 2010;340:c2380.
19. Cohrs S, Gade K, Meier A, et al. Quetiapine improves sleep disturbance in acute bipolar disorder: a case series. *Pharmacopsychiatry*. 2010;43(4):154-155.
20. Gedge L, Lazowski L, Murray D, Jokic R, Milev R. Effects of quetiapine on sleep architecture in patients with unipolar or bipolar depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:501-508.
21. Chakravorty S, Hanlon AL, Kuna ST, et al. The effects of quetiapine on sleep in recovering alcohol-dependent subjects: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(3):350-354.
22. Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z, et al. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174(3):421-429.
23. Karsten J, Hagenauw LA, Kamphuis J, Lancel M. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2017;31(3):327-337.
24. Wiegand MH, Landry F, Brückner T, Pohl C, Vesely Z, Jahn T. Quetiapine in primary insomnia: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;196(2):337-338.
25. Tassniyom K, Paholpak S, Tassniyom S, Kiewyoo J. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(6):729-734.
26. Linselle M, Sommet A, Bondon-Guitton E, et al. Can drugs induce or aggravate sleep apneas? A case-noncase study in VigiBase((R)), the WHO pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2017;31(3):359-366.
27. Juri C, Chaná P, Tapia J, Kunstmann C, Parrao T. Quetiapine for insomnia in Parkinson disease: results from an open-label trial. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28(4):185-187.
28. Juri C, Chaná P, Tapia J, Kunstmann C, Parrao T. Quetiapine for insomnia in Parkinson disease: results from an open-label trial. *Clin Neuropharmacol*. 2013;16(8):1733-1744.