

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



**KRONİK İNSOMNİ HASTALARINDA ENDOKRİN
VE METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER VE ENDOTEL
DİSFONKSİYONU**

Proje No: TTU-2014-5286

Tıpta Uzmanlık

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Doç. Dr. Sevda İsmailoğulları
Nöroloji Ana Bilim Dalı/ Tıp Fakültesi

Dr. Ömer Faruk Bolattürk
Nöroloji Ana Bilim Dalı/ Tıp Fakültesi

Mayıs 2016

KAYSERİ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında yapılan "Kronik insomni hastalarında endokrin ve metabolik değişiklikler ve endotel disfonksiyonu" Tıpta Uzmanlık Tezinin TTU-2014-5286 proje numarası ile Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir. Bilimsel Araştırma Proje Birimine teşekkür ederiz.



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK İNSOMNİ HASTALARINDA ENDOKRİN
VE METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER VE ENDOTEL
DİSFONKSİYONU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer Faruk BOLATTÜRK

KAYSERİ-2016



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK İNSOMNİ HASTALARINDA ENDOKRİN
VE METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER VE ENDOTEL
DİSFONKSİYONU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer Faruk BOLATTÜRK

Danışman
Doç. Dr. Sevda İSMAİLOĞULLARI

KAYSERİ-2016

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	13
2. GENEL BİLGİLER	15
2.1. İNSOMNİ	15
2.1.1. Sınıflandırma	15
2.1.2. İnsomni Epidemiyolojisi	17
2.1.3. İnsomni İle İlişkili Risk Faktörleri.....	17
2.1.4. İnsomni Etyolojisi ve Fizyopatolojisi	18
2.1.4.1. Kognitif ve davranışsal yaklaşımlar	18
2.1.4.2. Fizyolojik yaklaşımlar	18
2.1.5. İnsomni–Hipotalamo Hipofizer Adrenal (HHA)Aks.....	20
2.1.5.1. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın değerlendirilmesinde kullanılan testler	24
2.1.5.1.1. Glukagon Stimülasyon Testi	24
2.1.5.1.2. ACTH stimülasyon testi	24
2.1.5.1.3. Gecelik 1mg Deksametazon süpresyon testi	24
2.1.6. İnsomni–Diyabet.....	25
2.1.7. İnsomni –İştah Regülasyonu	26
2.1.8. İnsomni-Nabız Dalga Hızı	27
3. HASTALAR VE YÖNTEM	28
3.1. HASTA ALIMI	28
3.1.1. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	29

3.1.2. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri.....	29
3.2. UYKU DEĞERLENDİRİLMESİ.....	30
3.2.1. Subjektif testler	30
3.2.1.1. Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği.....	30
3.2.1.2. Epworth Uykululuk Ölçeği	30
3.2.1.3. İnsomni Şiddeti İndeksi.....	30
3.2.2. Objektif testler	30
3.2.2.1. Aktigrafi	31
3.2.2.2. Polisomnografi	31
3.3. HİPOFİZER FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	31
3.3.1. Bazal Hormonlar	31
3.3.2. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın değerlendirilmesinde kullanılan testler.....	32
3.3.2.1. Glukagon Stimülasyon Testi	32
3.3.2.2. ACTH stimülasyon testi.....	32
3.3.2.3. Gecelik 1mg Deksametazon süpresyon testi.....	32
3.3.2.4. Kortizol ritmi.....	32
3.4. METABOLİK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	32
3.4.1. OGTT.....	33
3.4.2. HOMA-IR.....	33
3.4.3. Ghrelin düzeyi ölçümü.....	33
3.4.4. Leptin düzeyi ölçümü	33
3.5. PSİKOLOJİK TESTLER.....	33
3.5.1. Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği	33
3.5.2. Hamilton Anksiyete Ölçeği.....	34
3.6. NABIZ DALGA HIZI (NDH) ÖLÇÜMÜ	34
3.7. İSTATİKSEL ANALİZ	34
4. BULGULAR	36

5. TARTIŞMA	44
5.1. İNSOMNİ HHA AKSI VE BH AKSI	45
5.2. İNSOMNİ-DİABET	49
5.3. İNSOMNİ -İŞTAH REGÜLASYONU.....	50
5.4. İNSOMNİ-NABIZ DALGA HIZI	51
6. SONUÇLAR	53
KAYNAKLAR	55
TEZ ONAY SAYFASI	65

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Demografik veriler.....	36
Tablo 2. Polisomnografi verileri	37
Tablo 3. Metabolik değerler.....	37
Tablo 4. Bazal hormon dūzeyleri.....	38
Tablo 5. Tūkrūk kortizol ritmi	39
Tablo 6. HHA aksı değerlendiren dinamik testlere kortizol cevapları	40
Tablo 7. Glukagon stimūlasyon testi BH yanıtı.....	41
Tablo 8. Leptin-Ghrelın sonuçları.....	42
Tablo 9. Kardiyak sonuçlar	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hipotalamus-hipofizer-adrenal aks	21
Şekil 2. Normal diurnal ritim	22
Şekil 3. Oral glikoz tolerans testi sonuçları	38
Şekil 4. Kortizol ritmi	39
Şekil 5. ACTH stimülasyon testine kortizol cevabı	40
Şekil 6. Glukagon stimülasyon testine kortizol cevabı	41
Şekil 7. Glukagon stimülasyon testine BH cevabı	42

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
AVP	: Arjinin-vazopressin
BH	: Büyüme hormonu
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DM	: Diyabetes mellitus
EEG	: Elektroensefalogram
FMD	: Flow mediated dilatasyon
FSH	: Folikül stimulan hormon
GHRH	: Growth hormon salgılatıcı hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HHA	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IRMA	: İmmüno radiometric assay
İV	: İntravenöz
LH	: Luteinize edici hormon
NDH	: Nabız dalga hızı
NREM	: Hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku
OGTT	: Oral glikoz tolerans testi
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PRL	: Prolaktin
PSG	: Polisomnografi
REM	: Hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku
RIA	: Radioimmuno assay
S.E.M.	: Standart error mean
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH : Tiroid stimülan hormon
VKI : Vücut kitle indeksi,
WASO : Uykuya daldıktan sonraki uyanıklık süresi

KRONİK İNSOMNİ HASTALARINDA ENDOKRİN VE METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER VE ENDOTEL DİSFONKSİYONU

ÖZET

Amaç: İnsomni patogenezinde öne sürülen nedenlerden biri fizyolojik hiperarousaldır. Ayrıca insomni hastalarında metabolik bozukluklar da sık bildirilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız; kronik insomni hastalarında kortizol ritmini, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksın dinamik testleri ile fizyolojik arousal durumunu, HOMA-IR, oral glikoz tolerans testi (OGTT), leptin, ghrelin ile metabolik durumlarını ve nabız dalga hızı (NDH) ile de endotel fonksiyonlarını değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Nöroloji Kliniğinde, 23-60 yaş arasında herhangi bir psikiyatrik, endokrin ve uyku hastalığı olmayan 20 (13 kadın, 7 erkek) insomni hastası ve yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) uyumlu 15 sağlıklı kontrol alındı. Kortizol ritmi (06:00, 12:00, 18:00, 24:00), Adrenokortikotrop hormon (ACTH) stimülasyon testine kortizol cevabı, glukagon stimülasyon testine kortizol ve büyüme hormonu (BH) yanıtları, deksametazon süpresyon testi, OGTT, leptin, ghrelin düzeylerine bakıldı. Endotel disfonksiyonu değerlendirmek amaçlı NDH incelendi.

Bulgular: İncelenen kortizol ritminde saat 18:00 kortizolü hasta grubunda daha yüksek bulundu (0.14 ± 0.11 vs 0.08 ± 0.06) ($p=0.044$). Glukagon stimülasyon testine büyüme hormonu (BH) cevabında hasta grubunda daha az yanıt izlendi fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (9.7 ± 9.6 vs 16.3 ± 13.6) ($p=0.077$). İnsomni grubunda leptin seviyelerinin daha yüksek olduğu görüldü (18 ± 16.9 vs 13.1 ± 14.6) ($p=0.021$). Ghrelin seviyeleri arasında fark bulunmadı. ACTH stimülasyon, glukagon stimülasyon ve deksametazon süpresyon testlerine kortizol cevabında hasta ve kontrol arasında fark bulunmadı. Endotel disfonksiyonu açısından değerlendirilen NDH’nda hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark izlenmedi.

Sonuçlar: Bu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde insomni hastalarında HHA aksın dinamik çalışmalarında kortizol cevaplarının normal olmasına karşın, akşam kortizollerinin yüksek olduğu saptandı. Glukagon stimlasyon testinde BH cevaplarının az olması ise BH aksında bozulmanın HHA aksındaki bozulmadan daha ön planda olduğunu destekler bir bulgu olarak değerlendirildi. Hasta grubunda daha yüksek leptin düzeylerinin görülmesi, insomni hastalarında leptin direnci olabileceğini düşündürdü.

Anahtar kelimeler: İnsomni, HHA aks, ACTH stimlasyon testi, glukagon stimlasyon testi, deksametazon süpresyon testi, NDH, leptin, ghrelin

ENDOCRINE AND METABOLIC CHANGES AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHRONIC INSOMNIA PATIENTS

ABSTRACT

Objective: Physiological hyperarousal is proposed as one of the factors in the pathogenesis of insomnia. Besides this, metabolic disorders are also frequently reported in patients with insomnia. Our goal in this study is to evaluate physiological arousal by performing cortisol rhythm assessments and dynamic tests of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, to evaluate the metabolic condition by performing HOMA-IR, oral glucose tolerance test (OGTT), leptin and ghrelin assessments and to evaluate endothelial functions by performing pulse wave velocity (PWV) assessments in patients with chronic insomnia.

Material and Method: The study conducted at the Neurology Clinic of the Gevher Nesibe Hospital of the Erciyes University Faculty of Medicine enrolled 20 (13 female, 7 male) insomnia patients between 23 and 60 years of age with no psychiatric, endocrine or sleep disorders and 15 healthy control subjects with age, gender and body mass indexes (BMI) matched. Cortisol rhythm tests (06:00, 12:00, 18:00, 24:00), cortisol response to adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation tests, cortisol and growth hormone (GH) response to glucagon stimulation tests, dexamethasone suppression tests, OGTT, leptin and ghrelin levels were measured. Pulse wave velocity was measured to evaluate endothelial function.

Findings: The cortisol rhythm test revealed that the 18:00 o'clock cortisol level was higher in the patient group (0.14 ± 0.11 vs 0.08 ± 0.06)($p=0.044$). The GH response to the glucagon stimulation test was weaker in the patient group. However, this did not have any statistical significance(9.7 ± 9.6 vs 16.3 ± 13.6)($p=0.077$). Higher leptin levels were observed in the patient group (18 ± 16.9 vs 13.1 ± 14.6)($p=0.021$). There was no difference between the ghrelin levels. The cortisol responses of the patient group and the control group to the ACTH stimulation, glucagon stimulation, and dexamethasone suppression tests did not show any differences. No significant difference was observed between the patient and control pulse wave velocity values assessed to evaluate endothelial function.

Results: The evaluation of the study results shows that cortisol levels in the evening are higher despite the presence of normal cortisol responses in the dynamic studies of the HPA axis. The weak GH responses in the glucagon stimulation tests were regarded as a finding that supports the opinion that GH axis disorders are more prominent than HPA axis disorders. Besides this, the higher leptin levels in the patient group suggest that patients with insomnia may be leptin-resistant.

Keywords: Insomnia, HPA axis, ACTH stimulation test, glucagon stimulation test, dexamethasone suppression test, PWV, leptin, ghrelin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsomni uyku için elverişli ortam ve şartların bulunmasına rağmen, uykuya başlamada veya uykuyu sürdürmede güçlük ve buna bağlı gündüz fonksiyon bozuklukları ile seyreden bir klinik olarak tanımlanmıştır [1]. Hastalık ayrıca işlevsellikte belirgin bozulma ile karakterizedir. Ayrıca yorgunluk, gün içi uykululuğu, kognitif performansta bozulma ve duygudurum bozuklukları gibi gün içi semptomları da vardır [2]. Çoğu çalışmada insomni hastalığının prevalansı %5 - 15 arasında gösterilmiştir [3-6]. İnsomni patofizyolojisi için çeşitli sebepler ortaya konmuştur ama primer insomninin altta yatan nedeni uzun zamanlardır yoğun olarak çalışılsa da hala altta yatan mekanizma anlaşılamamıştır.

Stresle karşılaşınca hormonal olarak çeşitli sistemler aktive olmaktadır. Bu sistemlerden hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezden oluşan HHA aksıdır [7]. Primer insomnide mevcut olduğu ileri sürülen aşırı uyarılma (hiperauros) durumunu, HHA aks aktivitesinde artışla ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur [8-11]. Bununla birlikte destekleyici kanıtlar yetersizdir ve sonuçlar çelişkilidir [12-16]. Çelişkili sonuçların sebebi; örneklerin heterojenitesi (örneğin insomninin çeşit ve sebebi), örneklem sayısının az olması veya farklı ölçüm örneklemelerinin kullanılmış olmasıdır (örneğin kan ve idrar kortizol düzeyleri) .

Uyku-uyanıklık ve uyanıklık-uyku geçişleri gibi beyin aktivitesinde meydana gelen büyük değişiklikler glikoz toleransını etkiler. Birçok klinik çalışma insanlarda uyku deprivasyonu ile insülin rezistansı arasında ilişki olduğunu önerir. Bunun dışında kronik uyku eksikliğinin glikoz toleransında bozulma ve artmış diyabet riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [17, 18].

Gıda alımının uzun-dönem regülatörleri vücut yağ miktarıyla orantılı olarak salınan insülin ve leptindir. Uyku süresinin insanlardaki leptin ve ghrelin seviyeleri üzerinde regülatuar bir rolü vardır. Rekürren parsiyel uyku deprivasyonu ve kronik kısa uyku süresinin leptinde azalma ve ghrelinde artma ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [19-21].

İnsanlarda büyük damarların viskoelastisitesini belirlemek için çeşitli yöntemler geliştirmiştir; nabız dalga hız ölçümü de(NDH) bunlardan biridir. insomni hastalarında daha önce damar elastisitesi flow mediated dilatasyon(FMD) ile değerlendirilmiş ve azalma izlenmiştir, NDH ile insomni hastalarının değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu bilgiler ışığında bizim çalışmamızda birincil amacımız insomni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında HHA aksı bazal hormon seviyeleri, ritimsel kortizol salınımları ile ve dinamik testlerle karşılaştırmaktır. Hipotezimiz insomni hastalarında öne sürülen hiperarousal mekanizmasının HHA aksındaki bozulma ile ilişkili olabileceğidir. Sonuçta; insomni hastalarında HHA aksında dinamik testlere kortizol ve BH yanıtlarında değişiklik olabileceğini ve tükürük kortizol ritmini değerlendirdiğimizde daha yüksek kortizol düzeylerinin çıkmasını öngörüyoruz. Çalışmanın ikinci amacı ise insomni hastalarında insülin rezistansının, OGTT testinin bozulabileceği ve leptin, ghrelin düzeylerinin kronik kısa uykudan etkilenip etkilenmediğini göstermektir.

Son amacımız ise endokrin ve metabolik değişikliklerin damar duvar yapısı üzerinde herhangi bir değişiklik oluşturup oluşturmadığını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNSOMNİ

İnsomni uyku için elverişli ortam ve şartların bulunmasına rağmen, uykuya başlamada veya uykuyu sürdürmede güçlük ve buna bağlı gündüz fonksiyon bozuklukları ile seyreden bir klinik olarak tanımlanmıştır [1]. Hastalık ayrıca işlevsellikte belirgin sıkıntı veya bozulma ile karakterizedir. Ayrıca yorgunluk, gün içi uykululuğu, kognitif performansta bozulma ve duygudurum bozuklukları gibi gün içi semptomları da vardır. İnsomni, uyku deprivasyonundan uyku için uygun ortam olmasına rağmen uyumada zorluk olarak ayrılır [2].

Standart değerlendirme araçlarının kullanıldığı çalışmalar; insomni hastalarının gündüz işlevselliğinde belirgin azalma olduğunu ve bunların duygusal, sosyal ve fiziksel etkileri olduğunu gösterir [22-24]. Bu hastalar hafıza, dikkat, konsantrasyon ve muhakemede zorluklar çektiklerini tariflerler [25].

2.1.1. Sınıflandırma

- a. Kronik insomni
- b. Kısa süreli insomni
- c. Diğer insomniler
- d. İzole semptom ve varyantlar

i. Aşırı yatakta kalanlar

ii. Kısa uyuyanlar

2.1.1.1. Kronik insomni için tam kriterleri(ICSD—III) [1]: (A-F kriterlerinin tamamını karşılamalıdır)

A) Hastanın, hasta yakınının veya uykusunu gözlemleyen bakıcının ifadesine göre aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının bulunması

1. Uykuya başlama zorluğu
2. Uykuyu devam ettirme zorluğu
3. İstenenden erken uyanma
4. Uygun uyku saatinde yatağa gitmek istememesi
5. Ebeveyn veya bakıcı müdahalesi olmadan uykuya dalmada güçlük

B) Hastanın, hasta yakınının veya bakıcının ifadesine göre gece uyku bozukluğuna bağlı gündüz aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının bulunması

1. Halsizlik, yorgunluk
2. Dikkat, konsantrasyon veya bellek bozukluğu
3. Sosyal, ailesel, mesleki veya akademik performans bozukluğu
4. Duygudurum bozukluğu
5. Gündüz uyku hali
6. Kişilik bozuklukları (agresiflik, dürtüsellik, hiperaktivite)
7. Motivasyon ve enerji kaybı
8. Hata ve kaza yapma eğilimi
9. Uyku ile ilgili genel memnuniyetsizlik

C) Uyku uyanıklık yakınmalarının, yetersiz süre veya uygunsuz ortam şartları (ses, karanlık, güvenlik, konfor vb.) ile açıklanamaması

D) Uyku bozukluğu ve eşlik eden gündüz semptomlarının haftada en az 3 kere olması

E) Uyku bozukluğu ve eşlik eden gündüz semptomlarının en az 3 aydır devam ediyor olması

F) Uyku ve uyanıklık bozukluğu başka bir uyku hastalığı ile açıklanamamalıdır.

2.1.2. İnsomni Epidemiyolojisi

İnsomni prevalans tahminleri değişiklik gösterir, katılımcıların %30 - 43 kadarı en az bir gece insomni semptomlarını yaşadığından bahseder [3, 4, 26, 27]. Çoğu çalışmada insomni hastalığının prevalansı %5 - 15 arasında gösterilmiştir[3-6]. İnsomni hastaların %31 - 75'inde kronik bir sorundur[2, 5, 27]. Türkiye'de 2006 yılında 1034 kişinin katıldığı bir çalışmada, katılımcıların %29.4'ünün bir uyku problemi bildirdikleri, %23.7'sinde uykusuzluk semptomlarından birinin olduğu saptanmıştır. Bu hastaların %12.6'sında uykuya başlamada güçlük, %12'sinde uykuyu devam ettirmede güçlük, %5.8'inde sabah erken uyanma, %15.7'sinde dinlendirici olmayan uyku ve %5.1'inde uyku yoksunluğundan yakınma gözlenmiştir. %18.5'inde yakınmaların üç hafta veya daha fazla devam ettiği, %20.1'inde yakınmaların en az 6 ay sürdüğü, %4.9'unda da şiddetli kronik uykusuzluk olduğu bildirilmiştir [28].

2.1.3. İnsomni İle İlişkili Risk Faktörleri

İleri yaş, kadın cinsiyet, psikiyatrik veya başka hastalık hikayesi ve vardiyalı çalışma bunların hepsi kronik insomni gelişimi için epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiş bağımsız risk faktörleridir [29]. Epidemiyolojik çalışmalar, insomni hastalarının %30 ila 60'nın psikiyatrik bozuklukla ilgili bulguları gösterdiği, %36'sının psikiyatrik bir tanı aldığını göstermektedir [30]. Bunların dışında cinsiyete göre spesifik risk faktörleri de; kadınlar için, ev hanımı ve boşanmış olmak, erkekler içinse eğitim düzeyinin az olması ve emekli olmasıdır. Yaş ise her iki cinsiyette prevalansı artırır [31]. Fiziksel aktivite eksikliği de yaş ile ilişkili artmış insomni riskine katkıda bulunabilir [32]. Yine sigara uykusuzluk için risk faktörlerinden

biridir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre uykuya başlama ve devam ettirme güçlüğü ile gündüz uykululuğu daha sık görülür [33].

2.1.4. İnsomni Etyolojisi ve Fizyopatolojisi

2.1.4.1. Kognitif ve davranışsal yaklaşımlar

Spielman ve arkadaşları(1987) [34] tarafından geliştirilen modele göre uyku bozukluğu gelişmesi üç etkene bağlıdır: yatkınlık, hazırlayıcı etkenler ve sürdürücü etkenler. Hastalık öncesi dönemde kişide doğuştan gelen yapısal ve karakteri etkileyen psikolojik etkenler vardır. Bunlar; genel metabolik hızın yüksek oluşu, hiperaktif mizacın göstergesi olan hızlı ve hareketli kişilik yapısı, kaygılı kişilik yapısı, gece uyumadan önce düşüncelerin hızlanmasını içerir.

Hazırlayıcı faktörlerin uykusuzluğun gelişimi için eşik düzeyinin aşılmasında rol oynadığı kabul edilir. Tetikleyici etkenler; meslek stresi, yer değiştirme, sınava girme kaygısı, iflas korkusu, müfettiş denetimi, dava açılması, ayrılma, boşanma, yas yaşama, tıbbi bir durum gelişmesi şeklinde çok sayıda neden olabilir. Sürdürücü faktörler; uykusuzluğu başlatan ve hızlandıran faktörlerin etkisinin azalmasına rağmen, bireyin uykusuzluğu konusunda geliştirdiği işlevsel olmayan bilişsel yapılanmaları ve adaptif olmayan uyku alışkanlıklarıdır. Sürdürücü etkenler; uykuya yardım için sürekli alkol almak, yatakta televizyon izlemek, uyumak için yatakta uzun süre beklemek, psikofizyolojik insomni hastalarında koşullu birer uyaran haline gelen yatak, yastık şeklinde örneklendirilebilir. Akut dönemde olgularda tetikleyici bir yaşam olayının etkisi yüksektir. Bu tetikleyici olay altta yatan yapısal özelliklerin varlığında akut uykusuzluk tablosuna yol açar. Uykusuzluk devam ettiğinde, erken dönem uykusuzlukta bu etkenlerin yanı sıra kişinin korkuları, güvenlik arama ve kaçınma davranışları, uyku ile ilgili tutumları uykusuzluğun artmasına yol açar. Kronik dönemde ise akut dönemde rol oynayan tetikleyici etken ortadan kalkmasına rağmen kişinin psikolojik ve davranışsal tutumları uykusuzluğun sürmesinde en büyük etkendir [35].

2.1.4.2. Fizyolojik yaklaşımlar

Bu yaklaşıma göre kronik uykusuzluk aşırı uyarılmışlık durumu ile karakterizedir. Fizyolojik değişiklikleri geniş kapsamlı olarak 1967'de ilk kez rapor eden kişi Monroe [36], az uyuyanlar

ile normal uyuyan kişileri değerlendirmiş; az uyuyanlarda artmış rektal vücut ısısı, kalp hızı, bazal cilt iletkenlik direnci, uyku öncesi 30 dakika ve uyku sırasında artmış fazik vazokonstriksiyon saptamıştır. Artmış uyarılmışlık durumu gerek merkezi, gerekse periferik sistem bulgularıyla veya aşırı kaygılanma gibi çeşitli davranışsal görünümle kendini gösterir. Çalışmalarda; artmış uyarılmışlığın fizyolojik belirteçleri olarak kalp hızı, solunum hızı, vücut ısısı, kas tonusu, cilt iletkenlik direnci, periferik kan akımı veya vazokonstriksiyon kullanılmıştır. İlk çalışmalarda, uykusuzluk yakınması olan hastalarda, fizyolojik uyarılmışlığın arttığı gösterilmiştir [36-40]. Daha yeni çalışmalarda ise; insomni hastalarında uyku ve uyanıklıkta daha yüksek kalp hızları [41, 42], daha yüksek vücut sıcaklıkları [43], artmış metabolik aktivite [44, 45] gösterilmiştir.

Daha önce yapılan bir çalışmada insomni hastalarının normallerle karşılaştırıldığında ilk üç gün PSG'de takip edilen hastalarda dört ve beşinci günlerde uyku öncesi ve uyku sırasında stresör uygulanması sonrası uykuda belirgin artmış kalp hızları izlenmiştir [39]. Bunun sonrasında yapılan iki çalışmada da dikkatli seçilmiş insomni hastalarında uykuda ve uyanıklık periyotlarında hastalarda belirgin artmış kalp hızı olduğunu gösterilmiştir [41, 42]. Başka bir çalışmada ise polisomnografik olarak 6 saatten daha az uyuyan insomni hastalarında hipertansiyon riskinde artış bulunmuştur. Fakat 6 saatten daha az uyuyup insomni şikayetleri olmayan kişilerde, gerçekte 6 saatten daha fazla uyuyan ama insomni şikayetleri olan kişilere göre hipertansiyon riski belirgin olarak azalmış bulunmuştur [46].

İnsomni hastalarında vücut sıcaklığının farklılığını ölçen bir çalışmada, özenle seçilmiş insomni hastalarından rektal vücut sıcaklığı ölçülmüş, kontrollere göre gece uyanırken sadece 0.29°C'lik anlamlı yüksek bulunmuştur. Artmış vücut sıcaklığı artmış gece uyanıklığı ile ilişkilendirilmiş, fakat uyku sırasında fark izlenmemiştir [43]. Yapılan başka bir çalışmada ise insomni hastaları ve kontroller arasında vücut sıcaklığı farkı olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [40].

İki çalışmada insomni hastaları ve eşleştirilmiş kontrollerde gece boyunca tüm vücut metabolizma hızı ölçülmüştür [44, 45]. Her iki çalışmada da insomni hastalarının kontrollerle eşleştirilmiş uyku evrelerinde ve sonrasında devam eden belirgin artmış oksijen tüketimi izlenmiştir. PET çalışmaları insomni hastalarının beyinlerinde uyku ve uyanıklıkta artmış glikoz metabolizmasını göstermiştir, bununla birlikte prefrontal kortekste glikoz

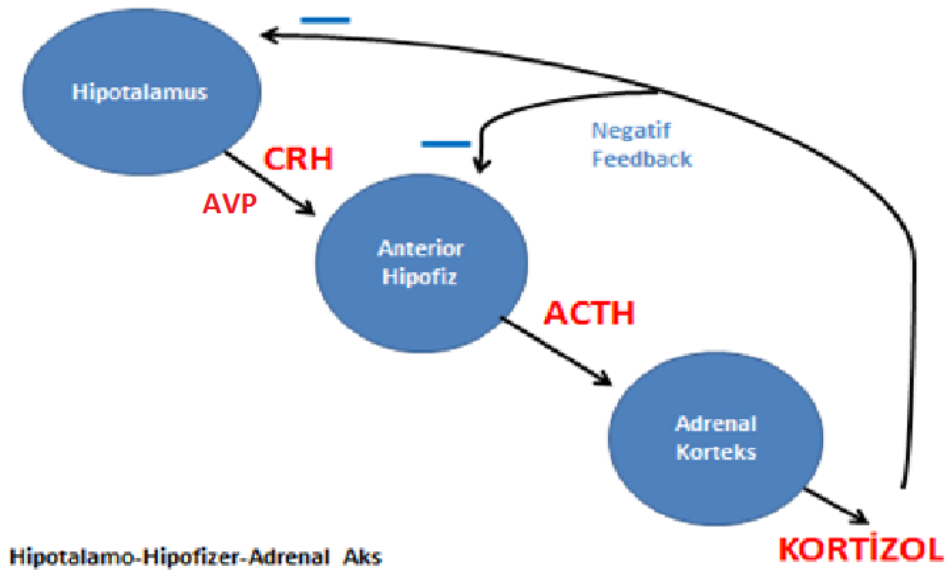
metabolizmasındaki relatif düşüklük bu hastalardaki kronik uyku deprivasyonu ile ilişkilendirilmiştir [47].

Kantitatif EEG analizleri, uykunun başlangıcında ve NREM uyku süresince beta frekansında (14-34 Hz) bir artış olduğunu göstermiştir [48]. Beta aktivitesi dikkat, algılama gibi duyuşal ve bilişsel fenomenlerde belirginleşen merkezi sinir sisteminin bir uyarılmışlık durumudur. Normal uykuda baskılanan ya da oldukça azalan bir dalga aktivitesidir. Kronik primer insomni hastalarında artan beta aktivitesiyle uykuya geçiş ve NREM süresince duyuşal ve bilişsel aktivitedeki artışın; hastaların uykuya başlamasında ve devam ettirmesinde güçlük yaşamalarına neden olabileceği düşünülmektedir. Bu hastaların aynı zamanda dış dünyadaki uyarılara karşı daha duyarlı olduğu; uykularının çabuk bölündüğü, uykuya geçişle kesilmesi beklenen ancak devam eden duyuşal ve bilişsel bilgi işlemeleminin hastanın dış dünyadan kopmasına engel olabileceği düşünülmektedir.

2.1.5. İnsomni–Hipotalamo Hipofizer Adrenal (HHA)Aks

Organizma hayatın içinde her zaman homeostazis denen denge durumunu sağlamaya ve korumaya çalışmaktadır. Denge durumunu etkileyen birçok stresörle her zaman karşılaşmaktayız. Stresle karşılaşınca hormonal olarak çeşitli sistemler aktive olmaktadır. Bu sistemlerden birisi fizyolojik olarak aktif olan hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezden oluşan HHA aksın aktivitesinin artırılmasıdır [7]. Hipotalamusun kontrolünde hipofizden salgılanan ACTH adrenalden kortizol salınmasını sağlar. HHA aksın ilk hormonu olan, ACTH salınımını da regüle eden kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) hipotalamusun medial parvoselüler alt bölümüne yerleşmiş paraventriküler çekirdekte üretilip salgılanmaktadır ve 41 aminoasitten oluşmaktadır [49]. CRH'nın otonomik sinir sistemi, öğrenme, hafıza, beslenme ve üreme ile ilgili de fonksiyonları vardır [50, 51]. Stresiz durumlarda CRH hipotalamo-hipofizer portal sistem içine sabahları fazla ve akşama doğru azalma gösteren sirkadiyen ritimle, saatte 3-4 defa olacak şekilde pulsatil tarzda, salgılanmaktadır [52]. Akut stres durumlarında CRH salınım amplitütlerinde ve pulsasyonlarında artma ve buna bağlı olarak da ACTH ve kortizol salınımında artış olmaktadır. Stresin tipine bağlı olarak angiotensin II, çeşitli sitokinler, çeşitli inflamatuvar mediatörler bu etkiyi potansiyelize etmektedirler [53-55] ACTH sekresyonu adrenal korteks fonksiyonların sağlanması ve strese nöroendokrin cevapta çok önemlidir ve kompleks bir mekanizmayla kontrol edilir. Anterior hipofizden salgılanan ACTH adrenal korteksin zona fasikülata tabakasını uyararak kortizol salgılanmasına neden olur. Kortizol

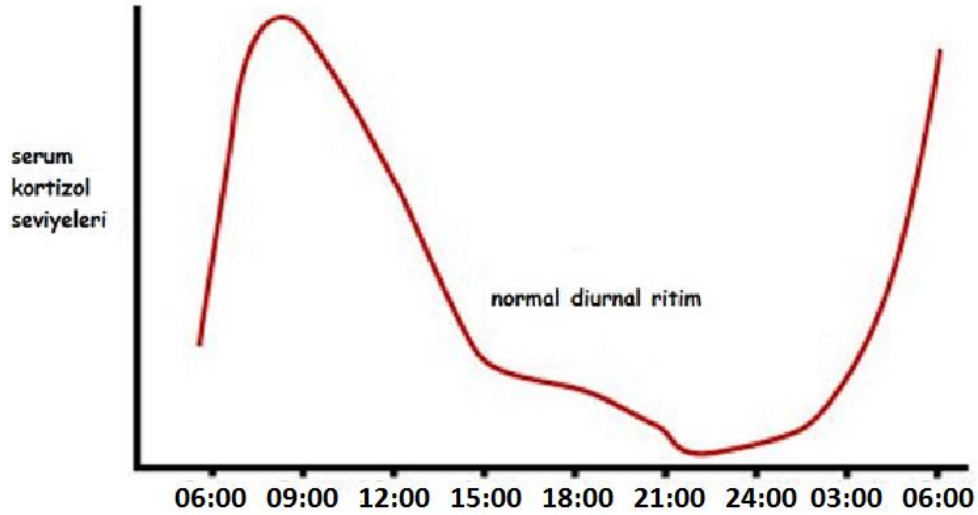
hayat için gerekli en önemli adrenal hormondur [56] Sağlıklı bireylerde ACTH salgısı hipotalamustan salgılanan CRH tarafından düzenlenir. HHA aks birbiri ile hormonal olarak ilişkili olan üç organın ve bunların birbirleriyle etkileşimlerinin oluşturduğu dinamik bir yapıdır (Şekil 1).Organizmanın yaşamsal işlevlerini yerine getirebilmesi ve sürdürebilmesi için HHA aks çok büyük öneme sahiptir. Adrenalenden salgılanan kortizol de sırasıyla hipofiz ve hipotalamus üzerine negatif geri besleme etkisi ile ACTH ve CRH salınımını baskılamaktadır. Akut ve kronik stres oluşturan pek çok durum HHA aksı etkilemektedir. Strese karşı oluşan yeterli kortizol düzeyi konak immün yanıtını ve kardiyovasküler sistemi düzenler ve homeostazı sağlar. Kritik hastalıklar olarak tanımlanan travma, cerrahi, yanıklar,kanamalar ve enfeksiyon gibi durumlarda salgılanacak olan yeterli kortizol düzeyi organizmanın hayatta kalması için şarttır.Organizma stres oluşturan bir durumla karşı karşıya kaldığı durumda önce hipotalamustan CRH salgısı artar, bu da sırasıyla hipofizden ACTH salgısını uyarır ve salgılanan ACTH'da adrenalenden kortizol salgılanmasıyla sonuçlanır [57, 58].



Şekil 1. Hipotalamus-hipofizer-adrenal aks

Akut fiziksel ve psikososyal stres reaksiyonu yöneten HPA aksın güçlü bir diurnal ritmi vardır, uyanmakla yüksek seviyelerde olan, daha da artarak pik yapan, ve gece yarısında ise günün en düşük seviyelerine düşen bir ritimdir (Şekil 2). Bu ritim uyku uyanıklık ritmi ile

çakışır ve suprakiazmatik nükleus tarafından kortikosteroid aktivitenin periodisitesi ayarlanır [59].



Şekil 2. Normal diurnal ritim

Uykuda HHA aksın nasıl olduğundan bahsedecek olursak; uykunun başlangıcında HHA aks aktivitesi sürekli olarak baskılanır. Uykunun daha sonraki aşamalarında, HHA salgı aktivitesi artar ve sabah uyanıldığında maximum aktifliğe yaklaşır. HHA aksın aktivitesi REM uykusunun toplam miktarından etkilenir [13]. Sabah ACTH'nın yükselmesi ise uykunun sonlanmasında belirleyicidir [60].

Primer insomninin altta yatan nedeni uzun zamanlardır yoğun olarak çalışılsa da hala altta yatan mekanizma anlaşılammıştır. Primer insomnide mevcut olduğu ileri sürülen aşırı uyarılma (hiperaurosos) durumunu, HHA aks aktivitesinde artışla ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur [8-11]. Bununla birlikte destekleyici kanıtlar yetersizdir ve sonuçlar çelişkilidir [12-16]. Çelişkili sonuçların sebebi; örneklerin heterojenitesi (örneğin insomninin çeşit ve sebebi), örneklem sayısının az olması veya farklı ölçüm örneklemelerinin kullanılmış olması (örneğin kan ve idrar kortizol düzeyleri) olabilir.

Yapılan ilk çalışmalarda insomnisi olmayan gönüllü normal kişilerde intravenöz (İV) yapılan kortizol ve ACTH infüzyonunun uykuda hızlı göz hareketlerini (REM) azalttığı ve İV yapılan CRH infüzyonunun yavaş dalga uykusunu azalttığı gösterilmiştir[61]. İnsomni hastaları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada kronik insomninin plazma ACTH ve kortizol düzeyindeki artışla ilişkili olduğu görülmüştür ve bu çalışmada artışın özellikle akşamüstü ve gecenin ilk yarısında olduğu görülmüştür [13]. Üç günlük gece takibi ve 24

saatlik idrar kortizolu bakılan insomni hastalarında kontrollere göre total uyanıklık zamanı ile korele olarak artmış idrar kortizol düzeyleri saptanmıştır [12]. Yine belirgin gece uyku bölünmesi yaşayan insomni hastalarında ACTH ve kortizol düzeylerinin 24 saat boyunca yüksek olduğu izlenmiştir [62]. Başka bir çalışmada ise ciddi kronik insomnisi olan hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında akşam ve uyku kortizol seviyeleri daha yüksek olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada hasta ve kontrollerde akşam üzeri kortizol düzeyleri gece boyunca uyanıklık sayısı ile ilişkili olarak bulunmuştur [15]. Yakın zamanlı bir çalışmada insomni hastalarının gece yarısı tükrük kortizol düzeyleri kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı yüksek olarak bulunurken sabah tükrük kortizolleri arasında fark izlenmemiştir [63]. Geniş çaplı bir çalışmada ise kısa uyku süresi tanımlayan kişilerde akşam tükrük kortizol düzeyleri daha yüksek olarak çıkmıştır. Ayrıca kısa uyku süresi de kortizol uyanma yanıtı ile ilişkili bulunmuştur ve 5 saatten az uyuyan katılımcılarda daha dik sabah kortizol artışı izlenmiştir [64]. İnsomni hastalarını normal kontroller ve depresyonla birlikte olan insomni hastaları ile kıyaslayan bir çalışmada, insomni hastalarında kontrollere göre serum CRH ve kortizol düzeyleri daha yüksek bulunmuş ama ACTH farklı bulunmamıştır. Depresyon ile ilişkili insomni ile karşılaştırıldığında ise yalnızca insomnisi olan hastalarda CRH ve kortizol düzeyleri yüksek bulunurken ACTH düzeyleri daha düşük izlenmiştir [65]. Yakın tarihli ve insomni hastalarını kendi arasında karşılaştıran bir çalışmada ise objektif uyku saatleri değerlendirilmiş ve 5 saatin altında uyuyanlar ile 5 saatten fazla uyuyanlar arasında, daha az uyuyan kişilerde kortizol seviyeleri daha yüksek bulunmuş ve uyku zamanı ile kortizol ve ACTH düzeyleri ters ilişkili olarak değerlendirilmiştir [66]. Hastalara aktigrafi takılarak kısa uyku süresinin gösterildiği bir çalışmada ise kanda tek sefer bakılan (saat 11:00) kortizol seviyesinin yüksek bulunması nedeniyle HHA aksta upregülasyon olduğu düşünülmüştür [67].

Bunun dışında primer insomni hastalarında HHA aksın aktivitesinde artış saptamayan çalışmalar da vardır. Bir çalışmada insomni hastalarının 24 saatlik kortizol ritmi ile kontroller arasında fark bulunmamıştır [68]. 14 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise hastaların kontrollere göre sabah uyandığı zamanki tükrük kortizolu daha düşük bulunmuştur [69]. İnsomni hastalarına deksametazon süpresyon testi ve CRH stimülasyon testleri yapılmış ve kortizol cevapları hasta ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur [16].

Sonuç olarak, insomnide pek çok çalışma HHA aksta artmış bir uyarılmışlık olduğunu öngörmektedir. Biz kronik insomni hastalarında HHA aksı değerlendirmek için, tükrük

kortizol ritmi ve daha önce çalışılmayan glukagon stimülasyon testi ve ACTH stimülasyon testleriyle aksın dinamik durumunu değerlendirmeyi planladık.

2.1.5.1. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın değerlendirilmesinde kullanılan testler

HHA aksı değerlendirmede bazal kortizol ölçümü ilk basamaktır. Normal serum kortizolü 5-20 µg/dl arasındadır [70]. Bazal kortizol ölçümüne alternatif olarak idrar serbest kortizol ya da tükürük kortizol ölçümü önerilmektedir [71, 72]. Dolaşımdaki serbest kortizol toplam kortizolün %1-3'ü kadardır. Son yıllarda artan şekilde özellikle tükürük kortizolü rutinde kullanılmaya başlanmıştır, ancak normal düzeyleri halen standardize değildir.

Bazal değerlerin HHA aks değerlendirilmesinde yeterliliği sınırlı olduğu için genellikle dinamik testler tanı amaçlı kullanılmaktadır. En sık kullanılan testler; İnsülin tolerans testi (İTT), düşük doz (1 µg) ACTH stimülasyon testi, CRH stimülasyon testi, glukagon testi ve deksametazon süpresyon testidir.

2.1.5.1.1. Glukagon Stimülasyon Testi: Glukagon, karaciğerden glikoz salınımını düzenleyerek normoglisemiyi sağlayan, pankreasın α adacık hücrelerinden sekrete edilen, 29 aminoasitli bir peptittir. Glukagonun i.m. uygulanmasının HHA aksı CRH kadar güçlü uyardığı bildirilmiştir [73].

2.1.5.1.2. ACTH stimülasyon testi: ACTH stimülasyon testleri uzun yıllardır HHA aksı değerlendirmek için sıkça kullanılan testlerdir. ACTH testi 1 ve 250 µg olarak iki ayrı şekilde yapılır. 1µg ACTH testine düşük doz, 250 µg olana da standart doz ACTH testi de denilmektedir. 250 µg ACTH testinin insülin tolerans testine (İTT) benzer oranda uyarıya neden olduğu gösterilmiştir [74]

2.1.5.1.3. Gecelik 1mg Deksametazon süpresyon testi: Deksametazon süpresyon testi hipotalamus ve hipofiz bezinin kortizole cevabını ölçen laboratuvar testidir. Kortizol hipotalamusu uyarak ACTH salgısını ve buna bağlı olarak da kortizol üretimini durdurur. Kortizol artınca ACTH düşer; ACTH artınca kortizol düşer. Dışarıdan verilen kortizol benzeri madde ile (Deksametazon) ACTH'nın düşmesi beklenir. Test hiperkortizolemiyi araştırmak için yapılır.

2.1.6. İnsomni–Diyabet

Kan şekeri seviyeleri, hipoglisemi ve hiperglisemi gibi hayatı tehdit eden durumlardan korunmak için endokrin mekanizmalar tarafından dar bir aralıkta regüle edilir. Beyin enerji için tamamen glikoza bağlıdır ve glikoz kullanımının en fazla olduğu yer beyindir. Uyku-uyanıklık ve uyanıklık-uyku geçişleri gibi beyin aktivitesinde meydana gelen büyük değişiklikler glikoz toleransını etkiler. Uyku sırasında uzun süreli açlığa rağmen, glikoz düzeyleri stabil veya sadece minimal azalma gösterir. Gecenin ilk yarısında SWS uykusu sırasında glikoz kullanımındaki % 30-40 azalma nedeniyle azalmış glikoz alımı glikoz toleransında azalmaya neden olur. Gecenin ikinci yarısında yüzeysel NREM ve REM uykusunun baskınlığı artar, uyanmanın meydana gelme olasılığı daha yüksektir, akşam ve gecenin erken dönemlerindeki düşük kortizol düzeylerinin gecikmeli etkisi olarak BH daha fazla salgılanmaz ve insülin duyarlılığı artar [75].

Birçok klinik çalışma insanlarda uyku deprivasyonu ile insülin rezistansı arasında ilişki olduğunu önerir. Örneğin kısa dönem uyku kısıtlamasının sağlıklı erkeklerde glikoz regülasyonunda bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir [18].Yeni yayınlanmış bir meta-analizde de uykunun miktarı ve kalitesi diyabet gelişiminin risk faktörleri arasında gösterilmektedir [76]. Tip 2 diyabetik hastalarda yapılan çalışmada insomni dahil subjektif uyku yakınmaları olan kişilerde, daha çok insülin rezistansı izlenmiştir [17]. İki yüz on sağlıklı kişi ile yapılan bir çalışmada haftada bir veya daha fazla gün uykuya dalmada zorluk çeken kişilerde HOMA-IR ile değerlendirilen insülin rezistansı daha yüksek bulunmuştur [77]. Bin yedi yüz on dört kişi ile yapılan kesitsel bir çalışmada uykusuzluk şikayetleri olan hastaları objektif değerlendirme için PSG sonrası değerlendirildiğinde, 5 saatten daha az uyuyan kronik insomni hastaları ile 6 saatten fazla uyuyan insomni şikayeti olmayan kişiler arasında diğer risk faktörleri dışlandıktan sonra yaklaşık olarak 3 kat artmış diyabet riski saptanmıştır [78]. Yapılan iki toplum tabanlı longitudinal çalışmada insomni semptomu olan kişilerde tip 2 diyabet insidansı daha fazla bulunmuştur [79, 80]. Nondiyabetik hastalarla yapılan ve OGTT uygulanan hastalarda hemoglobin A1C ve 2. saat glikoz seviyelerinde belirgin fark saptanmamışken bu hastalarda artmış insülin sensitivitesi ve OGTT'e daha düşük insülin cevabı olduğu görülmüştür [81]. OGTT ile yapılan bir çalışmada insomni hastalarında glikoz tolerans testinde bozulma izlenmemiştir [82].

Sonuç olarak; uyku deprivasyonunun ve kronik uyku kaybının glikoz metabolizmasını bozduğu, diyabet gelişim riskini artırdığına dair kanıtlar vardır, bizim çalışmamızda da OGTT ve HOMA-IR değerlendirmeleri ile insomni ve sağlıklı kontroller arasında glikoz metabolizması farklılıklarını incelemeyi amaçladık.

2.1.7. İnsomni –İştah Regülasyonu

Gıda alımı, merkezi sinir sistemi tarafından kontrol edilen nöroendokrin sistem tarafından düzenlenir. Gıda alımının uzun-dönem regülatörleri vücut yağ miktarıyla orantılı olarak salınan leptindir. Bu hormonlar enerji harcanmasını artırırken gıda alımında baskılayıcı etkisi vardır, termogenezisi stimüle eder ayrıca vücut yağ kitlesini düzenler [83, 84]. Öte taraftan ghrelin mideden salınan iştah düzenleyici bir hormondur. Patolojik olmayan durumda ghrelin yemeklerden önce artış gösterir ve yemeklerden sonra eşit oranda azalır. Ghrelin ve leptin; beslenmeyi, uyanıklılık ve enerji harcamasını kontrol eden orexin sisteminin bir parçasıdır ve santral sinir sistemi üzerine etkilerini beyindeki iştah merkezindeki reseptörler üzerinden yaparlar. Buna rağmen gerçek mekanizmalar hala aydınlanmamıştır, leptin ve ghrelin vücut kitlesi homeostazı için paralel olarak birbirine zıt çalışan metabolik parametreleridir [85].

Uyku süresinin insanlardaki leptin ve ghrelin seviyeleri üzerinde regülatuar bir rolü vardır. Rekürren parsiyel uyku deprivasyonu ve kronik kısa uyku süresinin leptinde azalma ve ghrelinde artma ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [19-21]. İki grubun araştırmasında kısa uyku süresi plasma leptin konsantrasyonunda düşme ve artmış vücut kitle indeksi ile ilişkili bulunmuştur [20, 21]. Yapılan başka iki çalışmada ise değişiklik gösterilememiştir [86, 87]. Postmenapozal kadınlarda yapılan çalışmada 6 saatten az uyuyan kadınlarda 8 saatten fazla uyuyanlara göre daha düşük plasma leptin seviyeleri, daha düşük diyet kalitesi ve yüksek besinsel enerji alımı izlenmiştir [88]. Yapılan bir çalışmada erken gebelikte özellikle kilolu ve obez olanlarda kısa uyku süresi leptin seviyelerindeki yükseklikle ilişkili olarak bulunmuştur [89]. Yapılan başka bir çalışmada erkek insomni hastalarında leptin ve ghrelin seviyelerine bakılmış ve kontrollere göre ghrelin seviyeleri gece boyunca düşük izlenmişken leptin seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [90].

Sonuç olarak; kısa süreli uyku kısıtlamasının leptin seviyelerinde düşme ve ghrelin seviyelerinde yükselme ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda kronik insomni hastalarında leptin ve ghrelin seviyelerindeki değişiklikleri incelemeyi planladık.

2.1.8. İnomni-Nabız Dalga Hızı

Arteriyel elastisite; sabit bir damar uzunluğunda belirli bir basınç için mutlak çap (yada alan) değışikliğı yani arteriyel duvarların genişleyebilirliğıdir: Stiffness (sertlik) ise; damar duvarında elastik doku kaybından kaynaklanan damar katılaşması ve bunun sonucunda da arteriyel elastisitenin azalmasıdır. Elastisite ve stiffness her ikisi de kalitatif terimler olup kantitatif karşılıkları 'kompliyans ve distensibilite' dir. Arteriyel stiffness damar duvarının visko-elastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir.

Karotid arterin artmış intima media kalınlığı kardiyovasküler hastalıkların için bir marker olarak görölmektedir [91]. Yapılan bir çalışmada insomni hastalarında flow mediated dilatasyonun(FMD) kontrollere göre daha düşük olduğu gözlenmiştir [92]. Yapılan başka bir çalışmada ise anlamlı farklılık izlenmemiştir [93].

İnsanlarda büyük damarların viskoelastisitesini belirlemek için çeşitli yöntemler geliştirmiştir; nabız dalga hız ölçümü de(NDH) bunlardan biridir. Nabız dalga hızının belirlenmesi arterlerin elastik özelliklerini değerlendirmedeki en önemli metodlardan biridir. Nabız dalga hızı, belli bir mesafeye kadar ayrılmış bir çift arterin(karotis-femoral, brakiyal-radiyal arterler gibi) trasesi üzerine transkutanöz olarak fikse edilmiş iki ultrason ya da basınca duyarlı transdüser kullanarak ölçülebilir [94].

Sonuç olarak; insomni hastalarında daha önce damar elastisitesi FMD ile değerlendirilmiş ve azalma izlenmiştir, NDH ile insomni hastalarının değerlendirildiğı bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda insomni ile sağlıklı kontroller arasında endotel değışikliklerini saptamak amaçlı NDH değerlendirilmesi yapılması planlandı.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, Mart 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Polikliniği'nde ICSD-III'e göre kronik insomni tanısı almış hastalar üzerinde yapıldı.

Çalışma öncesi Tıp Fakültesi Dekanlık lokal etik kurul onayı alındı (Etik kurul onay no: 2014/171) ve Helsinki Deklarasyonuna uyuldu. Çalışmaya alınan hastaların tümüne yapılacak testler, bu testlerde kullanılacak yöntemler ve yan etkileri hakkında bilgi verildi. Bütün hastalardan testlerin uygulanabilmesi için gerekli yazılı izin belgesi alındı. Tüm hastaların isim, soy isim, yaş, cinsiyet ve diğer demografik özellikleri kaydedildi.

3.1. HASTA ALIMI

Çalışmaya 2014-2015 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Polikliniğine başvuran ve en az 3 aydır uykusuzluk şikayeti olan, ICSD- III'e göre kronik insomni tanısı almış, PSG'de başka bir uyku hastalığı saptanmayan ve bir haftalık aktigrafi takibi ile uyku etkinliği %85 in altında olan, psikiyatrik ve endokrinolojik bir hastalığı olmayan, 20 gönüllü hasta dahil edildi ve tüm hastalar çalışmayı tamamladı. Çalışmaya dahil edilen hastalarla yaş, cinsiyet ve VKİ uyumlu herhangi bir uyku hastalığı ve endokrinolojik hastalığı olmayan 15 sağlıklı kontrol alındı. Hastalara çalışma öncesinde Hamilton anksiyete ve depresyon testleri uygulandı. Çalışmaya katılmayı kabul eden olguların rutin serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımları ve bazal hormon profilini değerlendirmek amacıyla sT3, sT4, TSH, PRL, FSH, LH, ACTH, kortizol, IGF-1 ve erkeklerde total testosteron, kadınlarda östradiol düzeylerinin ölçümü için kan alındı. İnsomni nedeniyle ilaç kullanımı olan hastaların kullandıkları ilaçlara, ilaç yarı ömrü x 5 saat kadar süre ile ara verildi. Dinamik testler için testler arası sürenin en az 24 saat

olması sağlandı. Testleri etkilemesi muhtemel bütün ilaçlar kesildi. Hastaların bazal hormonlar ve dinamik testler için en az 8 saatlik açlık sonrası kanları alındı.

3.1.1. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. İnsomni grubu:

1. 18 – 65 yaş arası
2. Kadın ve erkek hasta
3. ICSD-III' e göre kronik insomni tanısı almış olmak
4. Hamilton depresyon skalasının <7 olması

2. Sağlıklı Kontrol:

1. 18 – 65 yaş arası
2. Kadın ve erkek hasta
3. Eşlik eden psikiyatrik ve endokrin hastalıkların olmaması
4. Eşlik eden uyku hastalıkları (Tıkayıcı uyku apne sendromu, Huzursuz bacaklar sendromu, Uykuda periyodik bacak hareketleri gibi.) olmaması
5. Uyku ,mizaç veya endokrin fonksiyonu etkileyecek ilacı son üç aydır kullanmıyor olmak
6. Gebelik olmaması
7. Vardiyalı çalışmaması

3.1.2. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

1. Eşlik eden uyku hastalıkları (Tıkayıcı uyku apne sendromu, Huzursuz bacaklar sendromu, Uykuda periyodik bacak hareketleri gibi.)
2. Eşlik eden psikiyatrik ve endokrin hastalıklar
3. Mizaç veya endokrin fonksiyonu etkileyecek ilacı son üç aydır kullanıyor olmak

4. Gebelik

5. Vardiyalı çalışma

3.2. UYKU DEĞERLENDİRİLMESİ

3.2.1. Subjektif testler

3.2.1.1. Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği

Pitsburg uyku kalite indeksi, subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere 7 ana başlıkta sorulan sorular ile uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir [95]. Sorulara 0-3 arası puan verilir, yüksek puanlar kötü uyku kalitesini yansıtır. Yedi ana başlıktan her birisi önce kendi içinde değerlendirilir. Sonrada 7 komponentin puanları toplanır. Toplam puan 5 ve üzerinde ise kötü uyku kalitesi olarak değerlendirilir.

3.2.1.2. Epworth Uykululuk Ölçeği

Gündüz uyku halini göstermekte kullanılan bir testtir. Toplam 8 sorudan oluşur. Her soru hastanın kendisi tarafından 0-3 puan verilecek şekilde doldurulur. Bu ankette hastanın aşırı yorgun olmadığı sıradan bir günde, belli durumlarda uykuya dalma olasılığı sorgulanır. Tüm sorularda puanlama yöntemi aynı olup, uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, uykuya dalması düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2 ve yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder [96].

3.2.1.3. İnsomni Şiddeti İndeksi

Uykusuzluk şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, geçerliliği ve güvenilirliği yüksek bir ölçme aracıdır [97, 98]. Yedi sorudan oluşan ölçek maddeleri 0-4 arasında puanlanır. Ölçekten alınabilecek puanlar 0-28 arasında değişmektedir. Daha yüksek puan daha ciddi uyku problemini ifade etmektedir. 0-7 puan aralığı klinik olarak önemsiz düzeyde uykusuzluğu, 8-14 puan aralığı uykusuzluk alt eşliğini, 15-21 orta şiddette uykusuzluğu, 22-28 şiddetli uykusuzluğu ifade etmektedir. Ölçeğin maddelerinin ölçüm yaptığı özellikler sırasıyla; uykuya geçişte zorluklar, uykuyu sürdürme güçlükleri, çok erken uyanma, uyku paterninden alınan doyum, günlük işlevsellikte ortaya çıkan bozulmalar, uyku sorununun neden olduğu stres düzeyidir. Ölçek bir öz bildirim aracı olmasının yanı sıra, klinisyen veya bir diğer kişi (örneğin eş) tarafından değerlendirmede kullanılabilir bir araçtır.

3.2.2. Objektif testler

3.2.2.1. Aktigrafi

Hastalar bir hafta boyunca kol saati şeklindeki philips actiwatch spectrum cihazını koluna takılıp uyku düzeni takip edildi. Aktigrafi ile hastaların saat kaçta yattığını, yattıktan ne kadar süre sonra uyuyabildiğini, gece boyu uyanma sayılarını, yatakta geçirdikleri zamanın ne kadarını uyuyarak geçirdiğini(uyku etkinliği), sabah saat kaçta uyandıklarını değerlendirdik. Uyku etkinliği %85 altındaki hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2.2.2. Polisomnografi

Polisomnografi çekimleri Grass Telefactor® marka cihazla yapılmıştır. Takılan elektrotlar elektroensefalografi, elektrookülografi, elektromiyografi(çene, bacak), termistör, nazal kanül, horlama sensörü, toraks ve abdomen kemeri, elektrokardiyografi, oksijen saturasyon probudur. Çekim 23:00-07:00 saatleri arasında Nöroloji Uyku Laboratuvarında yapılmıştır. Hastaların kendi uykularında çekim gerçekleşmiştir. Hastaların raporlarında; çekim gecesini toplam uyku süresi, uyku etkinliği(yatakta geçirilen sürenin ne kadarını uyuyarak geçirdiğinin yüzdesi), uyku latansı(çekim başladıktan sonra uykuya dalana kadar geçen süre), WASO(ilk uyku başladıktan sonra çekim bitene kadar olan uyanıklık süresi), uyku evrelerinin toplam uyku zamanına oranları, apne-hipopne indeksi(uykunun 1 saatindeki apne ve hipopnelerin sayısı), uykuda periyodik bacak hareketleri indeksi(uykunun bir saatindeki periyodik bacak hareketlerinin sayısı), oksijen saturasyonları ve kalp hızı verileri elde edilmiştir.

3.3. HIPOFİZER FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.3.1. Bazal Hormonlar

Bazal hormonları değerlendirmek için serum sT3 (2.3-4.2 pg/ml), sT4 (0.88-1.72 ng/dl), TSH (0.57-5.6 µU/mL), ACTH (0-46 pg/ml), PRL (kadın için 3.3-29.8 ng/ml, erkek için 2.7-18.3 ng/ml), FSH (foliküler faz: 3.0-10.9 mIU/ml, postmenopoz: 23.9-119.1 mIU/ml, erkek: 1.9-18.9 mIU/ml), LH (foliküler faz: 2.1-12.8 mIU/ml, postmenopoz: 16.3-54.8 mIU/ml, erkek: 1.7-9.6 mIU/ml), total testosteron (erkek: 134-625 ng/dl), estradiol (foliküler faz: 18.9-246.7 pg/ml, postmenopoz: 14.4-44.5 mIU/ml, erkek:1.7-9.6 mIU/ml), IGF-1 (81-358 ng/ml), kortizol (5-25 µg/dl) seviyeleri ölçüldü.

Hormonlar RIA, IRMA ve kemiluminessey yöntemleri ile ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Hormonlar,ticari kitler ve intra ve inter assay varyasyon katsayıları sırasıyla; Total testosteron

(DIAsource immunoassays S.A. Neuve, Belgium. % 4.6, % 6.2), ACTH (Cisbio Bioassays, codolet,France. % 6.1, %5.3), PRL (Siemens Advia centaur XP, New York,USA.% 2.6, %4.0), TSH (Siemens Advia centaur XP,New York, USA.%2.4, %5.3), sT4 (Siemens Advia centaur XP, New York, USA.%3.33, %2.50), sT3 (Siemens Advia centaur XP, New York, USA.%3.0, %4.0), Estradiol (Siemens Advia centaur XP, New York, USA %11.1, %2.0), FSH (Siemens Advia centaur XP, New York, USA %2.9, %2.7), LH (Siemens Advia centaur X, New York, USA. %2.3, %1.5), IGF-1 (Immunotech sas, France. % 6.3 ve % 6.8), GH (Immunotech sas, France.% 1.5, % 14).

3.3.2. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın değerlendirilmesinde kullanılan testler

3.3.2.1. Glukagon Stimülasyon Testi: HHA aksı değerlendirmek için glukagon (1 mg glukagon; Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark) i.m. yoldan verildikten sonra 0, 90, 120, 150, 180, 210, 240.dakikalarda kortizol ve BH için kan örnekleri alındı.

3.3.2.2. ACTH stimülasyon testi: DD-ACTH Testi 1 µg tetracosactide i.v. yoldan (Synacten, Novartis Pharma, Lion, France) verildikten sonra 0, 30, 60, 90, 120. dakikalar da kortizol için kan alınarak yapıldı.

3.3.2.3. Gecelik 1mg Deksametazon süpresyon testi: Deksametazon süpresyon testi için aynı gün akşam gece 22–23 arasında 1 mg deksametazon ağızdan verildi. 2. Gün sabah 8’de kan alınıp kortizol miktarına bakıldı.

3.3.2.4. Kortizol ritmi: Ayrıca hastaların kortizol ritmini ölçmek için tükürük kortizolüne (06-12-18-24) bakıldı.

Serum kortizol seviyeleri radioimmunoassay (RIA) yöntemi kullanılarak ticari kitle (Immunotech s.r.o, Czech Republic) ölçüldü. İntra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları sırasıyla % 5.8 ve % 9.2 idi. Minimum ölçülebilen değer 10 nM ve kalibrasyon ERM-DA 193 standardı referans alınarak yapıldı.

3.4. METABOLİK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.4.1. OGTT, HOMA-IR

3 gün en az 150 gr içeren diyeti takiben (akşam 2200'den sonra aç) sabah aç karna bazal glikoz ve insülin ölçümü yapıldı. 75 gr oral glikoz verildikten sonra 30, 60, 90, 120. dakikalarda glikoz ölçümü için örnekler alındı. Bazal insülin bakılan hastalarda HOMA-IR hesaplandı. OGTT sonrası glikoz düzeyleri grafik haline getirilerek yamuk formülüyle eğri altında kalan alan (EAA) hesaplandı.

3.4.2. HOMA-IR

$HOMA-IR = \text{Açlık glikoz düzeyi(mg/dL)} \times \text{Açlık insülin düzeyi(mIU/mL)} / 405$

3.4.3. Ghrelin düzeyi ölçümü

Çalışmaya katılmayı kabul eden olguların 8 saatlik açlık sonrası serum numuneleri alındı. Alınan numuneler çalışma gününe kadar -20 derecelik dondurucularda saklandı. Numunelerin değerlendirilmesi Sunred marka; Human Ghrelin (total)-elisa kiti kullanılarak yapıldı.

3.4.4. Leptin düzeyi ölçümü

Çalışmaya katılmayı kabul eden olguların 8 saatlik açlık sonrası serum numuneleri alındı. Tüm katılımcılardan deprivasyon öncesi ve deprivasyon sonrası numuneler aynı saatlerde alındı. Alınan numuneler çalışma gününe kadar -20 derecelik dondurucularda saklandı. Numunelerin değerlendirilmesi Sunred marka Leptin-elisa kiti kullanılarak yapıldı.

3.5. PSİKOLOJİK TESTLER

3.5.1. Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği

Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği 17 maddeli, görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği 0-2 ve 0-4 arasında değerlendirme sağlayan üçlü ve beşli Likert tipi maddelerden oluşmaktadır. Depresyon belirtilerinin yanı sıra ruhsal ve bedensel anksiyete belirtilerini de içermektedir. Ölçeğin Türkçe sürümünün geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır [99].

3.5.2. Hamilton Anksiyete Ölçeği

Hamilton (1959) tarafından geliştirilen bu ölçek bireylerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla hazırlanmıştır. Hem ruhsal hem bedensel belirtileri sorgulayan 14 maddeden oluşur. Ölçekte maddelerin varlığı ve şiddeti görüşmeci tarafından değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır [100].

3.6. NABIZ DALGA HIZI (NDH) ÖLÇÜMÜ

Nabız dalga hızı Mobil-O-Graph1 (24 hour pulse wave analysis monitör) markalı tonometri cihazı kullanılarak hesaplandı. Ventriküler kontraksiyon tarafından oluşturulan basınç nabızı aort boyunca bir dalga olarak seyredir. Nabız dalga hızını, arteryal sistemin farklı iki noktasında lokalize kan basıncı eğrileri arasındaki gecikmeden hesaplamak mümkündür. Hastaların karotis ve femoral arter basınç dalga formları basınca duyarlı transduser yardımı ile, boyun ve kasıkta ilgili yerlere konularak noninvaziv olarak ölçüldü. Bu iki basınç dalga eğrisi arasındaki gecikme ile karotis- femoral arter arasındaki yüzeyel mesafe kullanılarak nabız dalga hızı hesaplandı. Çalışmada 24 saat monitorizasyon yerine 15 dk dinlenme sonrası 15 dk ara ile iki ölçüm alındı ve sonrasında ortalamaları alındı.

3.7. İSTATİKSEL ANALİZ

SPSS 15 programı kullanıldı. Verilerin dağılımı Shapiro Wilk testi ile test edildi. Normal dağılan değişkenlerin analizinde Student-T test, normal dağılmayanlarda Mann Whitney U

testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizi dağılıma göre Pearson veya Sperman korelasyon analizi ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 44.6 ± 11.8 yıl(23-60) idi. Hastalar 13'ü kadın 7'si erkek olmak üzere toplam 20 kişiden oluşmaktaydı. Bu hastalarla birlikte yaş, cinsiyet ve VKİ uyumlu 15 sağlıklı kontrol alındı. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, VKİ ve vücut yağ yüzdesi açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 1. Demografik veriler

	İnsomni (n=20)	Kontrol (n=15)	p değeri
Erkek/Kadın	7/13	4/11	0,721
Yaş (yıl)	44.6 ± 11.8	40.9 ± 8.9	0.322
Kilo (kg)	71.6 ± 15.1	72 ± 16.9	0.947
VKİ (kg/m^2)	27.6 ± 4.61	26.4 ± 5.6	0.511
Vücut yağ yüzdesi(%)	30.8 ± 6.4	28.9 ± 7.2	0.408
İnsomni şiddet indeksi	18.3 ± 5.1	2.5 ± 1.3	0
Pittsburg skalası	12.2 ± 3.7	3.1 ± 0.9	0
Epworth uykululuk skalası	1.8 ± 1.7	0.9 ± 1	0.064
Hamilton depresyon skalası	6 ± 3.1	3 ± 1.2	0.01
Hamilton anksiyete skalası	9.4 ± 4.2	2.3 ± 1.3	0

Çalışma öncesinde hasta ve kontrol grubunda polisomnografi tetkiklerinde uyku etkinliği ve toplam uyku zamanı hasta grubunda daha düşükken, WASO(wake after sleep onset)(uykuya daldıktan sonraki uyanıklık süresi) hasta grubunda daha fazla olarak izlendi ($p < 0.05$)(Tablo

4). Hasta ve kontroller arasında polisomnografide kalp hızları açısından anlamlı farklılıklar izlenmemiştir($p>0.05$)(Tablo 2).

Tablo 2. Polisomnografi verileri

	İnsomni (n=20)	Kontrol (n=15)	p değeri
Uyanmalar	26.8±12.2	26.5±15.8	0.960
Toplam uyku zamanı (dakika)	300.3±91.8	366.2±50.8	0.018
Evre N1 (%)	11±5.8	12.8±9.7	0.511
Evre N2 (%)	62.1±12.4	59±11.1	0.449
Evre N3 (%)	17.2±13.2	16.6±11	0.888
REM evresi (%)	10.8±7.1	11.7±6.5	0.706
WASO (dakika)	92.1±60.3	50.6±33	0.023
Uyku latansı (dakika)	20.3±17.1	13±7	0.130
REM uyku latansı (dakika)	151.6±97.5	161.8±95.7	0.767
Uyku etkinliği (%)	75.3±11.8	85.1±8.5	0.011
AHI indeksi	3.4±4.1	1±1.1	0.033
Ortalama oksijen saturasyonu	92.8±2.8	94.4±1.1	0.040
Periodik bacak hareketi indeksi	1.1±2.2	1.7±3.2	0.490
Ortalama kalp hızı	68.5±10.3	65.4±8.3	0.371

Hastaların dinamik testler öncesinde bakılan HOMA-IR, açlık şekeri, lipitleri ve bazal hormonları (T3, T4, TSH, ACTH, IGF-1, prolaktin) açısından kontrol grubuyla anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$)(Tablo 3-4).

Tablo 3. Metabolik değerler

	İnsomni (n=20)	Kontrol (n=15)	p değeri
Açlık kan şekeri (mg/dl)	78.5±7.1	78.8±6.9	0.917
HOMA-IR	1.96±1.3	1.48±0.9	0.235
OGTT sonrası 2. saat glikoz (mg/dl)	112±25	126±35	0.210
EAA (OGTT)	15738±2665	17156±4159	0.250
Trigliserit (mg/dl)	147.2±73.6	121.5±56	0.267
Total kolesterol (mg/dl)	199.8±38.7	196±23.2	0.738

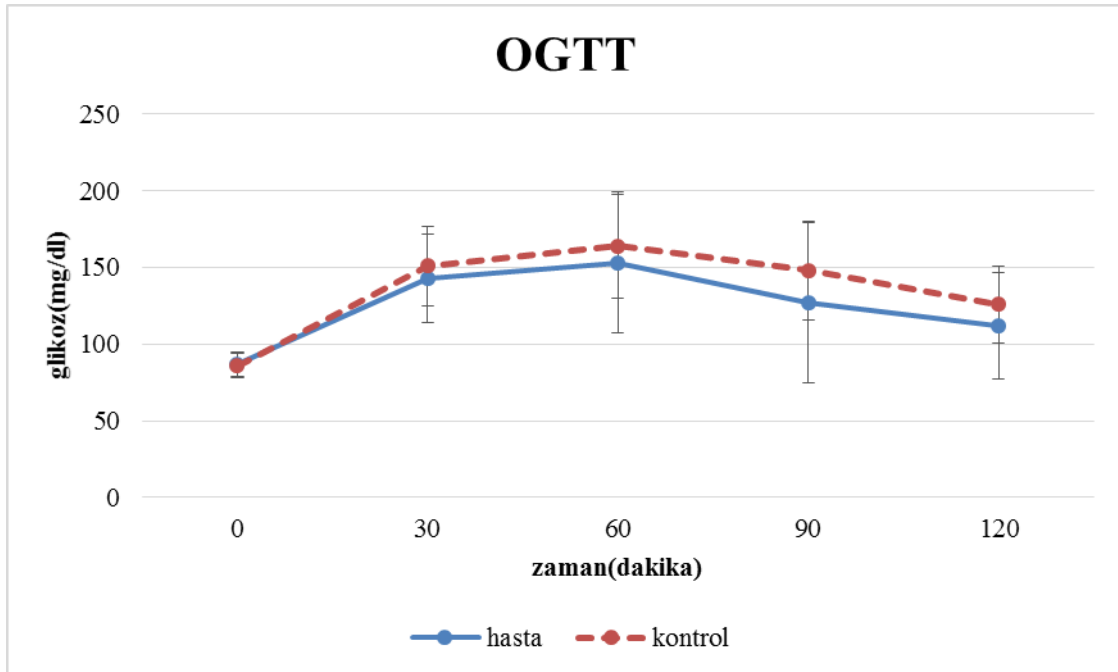
LDL (mg/dl)	122.5±37.4	115.7±20.8	0.530
HDL (mg/dl)	47.5±11.9	55.3±15.8	0.103

EAA : Eğri altında kalan alan, OGTT : Oral glikoz tolerans testi

Tablo 4. Bazal hormon düzeyleri

	İnsomni (n=20)	Kontrol (n=15)	p değeri
Serbest T3 (pg/ml)	3.4±0.4	3.4±0.4	0.832
Serbest T4 (ng/ml)	1.23±0.1	1.24±0.2	0.849
TSH (µIU/ml)	2.16±2	1.88±0.9	0.614
ACTH (pg/ml)	14.7±7.1	16.1±8.7	0.617
IGF-1 (ng/ml)	155.7±64.1	142.7±49.3	0.532
Prolaktin (ng/ml)	13.7±8.8	12.6±5.7	0.649
Total testosteron (pg/ml)	490±119.7	628.2±280.2	0.273

OGTT sonrası 2. Saat glikoz OGTT'ye glikoz cevaplarıyla elde olunan EAA'da hasta ve kontroller arasında anlamlı farklılık izlenmedi($p>0.05$)(Şekil 3).



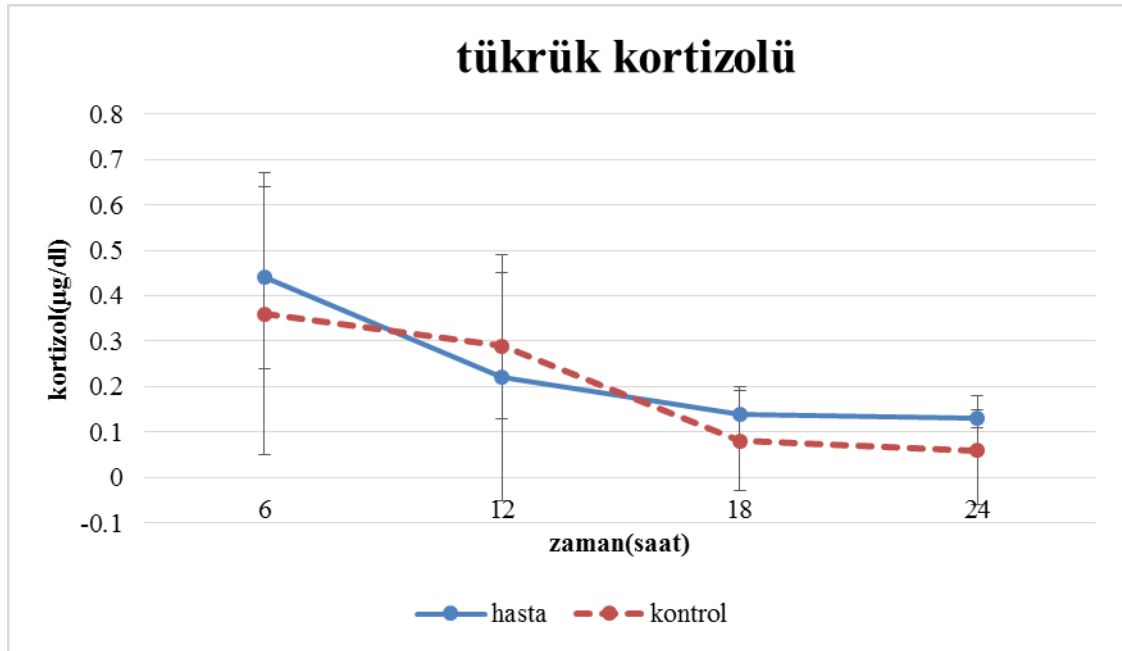
Şekil 3. Oral glikoz tolerans testi sonuçları

Tükrük kortizol ritmi karşılaştırılan hastalarda saat 18:00 tükrük kortizol değeri kontrollerden yüksek olarak bulundu($p=0.044$), diğer değerlerde ve EAA'da fark izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 5)(Şekil 4).

Tablo 5. Tükrük kortizol ritmi

tükrük kortizolü ($\mu\text{g/dl}$)	İnsomni ($n=20$)	Kontrol ($n=15$)	p değeri
Saat 06:00	0.44 ± 0.31	0.36 ± 0.2	0.451
Saat 12:00	0.22 ± 0.16	0.29 ± 0.27	0.548
Saat 18:00	0.14 ± 0.11	0.08 ± 0.06	0.044
Saat 24:00	0.13 ± 0.12	0.06 ± 0.02	0.298
EAA	3.85 ± 2.6	3.54 ± 1.76	0.704

EAA : Eğri altında kalan alan



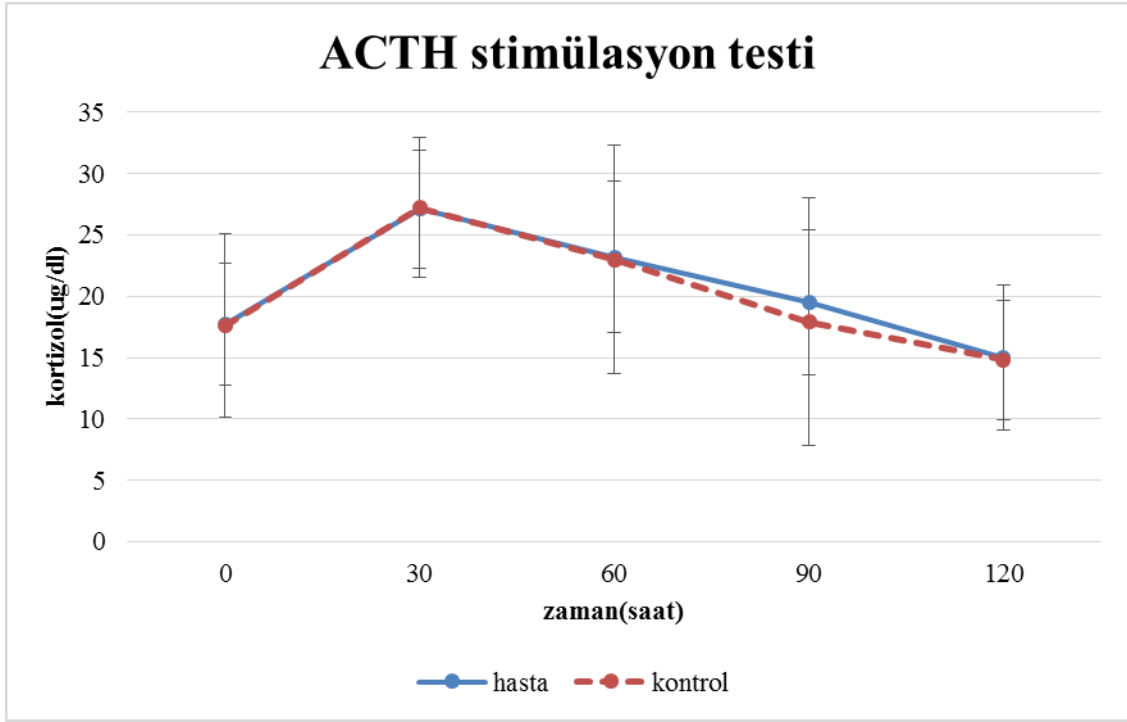
Şekil 4. Kortizol ritmi

ACTH ve glukagon stimülasyon testinde bakılan kortizol yanıtında hasta ve kontrol grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$)(Tablo 6)(Şekil 5-6). Deksametazon supresyon testinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

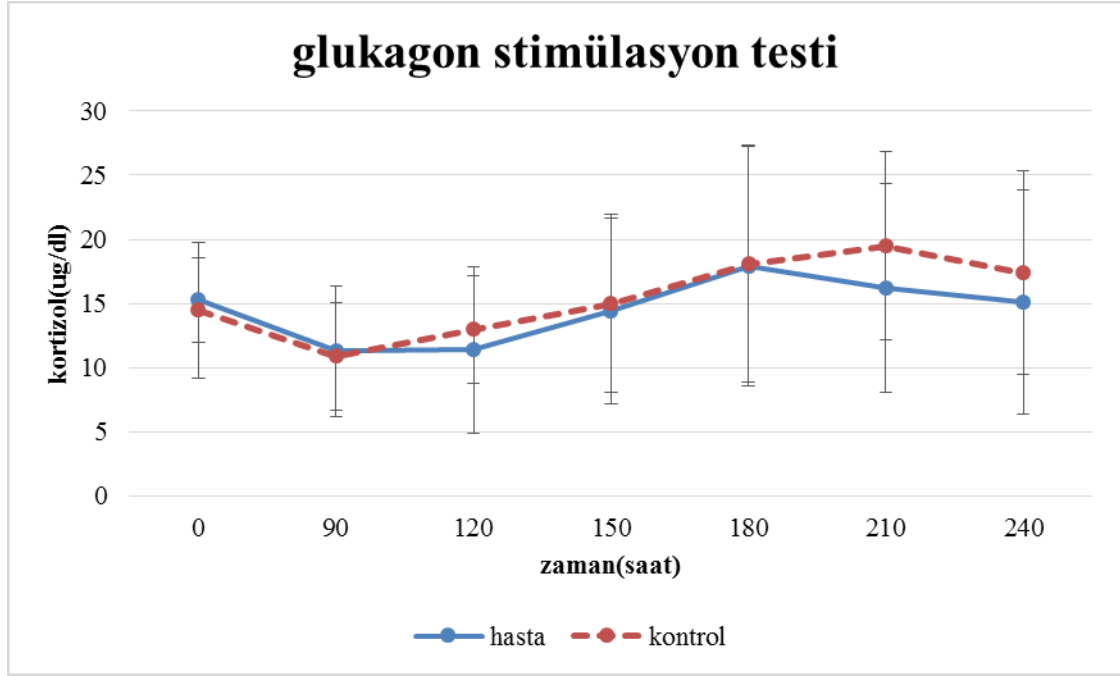
Tablo 6. HHA aksı değerlendiren dinamik testlere kortizol cevapları

		İnsomni (n=20)	Kontrol (n=15)	p değeri
ACTH stimülasyon testi	Bazal kortizol (µg/dl)	17.7±7.5	17.6±5	0.968
	Pik kortizol (µg/dl)	28.9±8.4	27.3±4.8	0.520
	EAA (kortizol yanıtları)	2585.6±826.1	2530.7±628.4	0.833
Glukagon stimülasyon testi	Bazal kortizol (µg/dl)	15.3±5.3	14.5±3.3	0.621
	Pik kortizol (µg/dl)	22.2±6.9	22.5±7.9	0.938
	EAA (kortizol yanıtları)	3397.3±1028	3542.4±1099.1	0.691
Deksametazon supresyon testi	Kortizol (µg/dl)	2.2±3.8	4.2±6.7	0.288

EAA : Eğri altında kalan alan



Şekil 5. ACTH stimülasyon testi



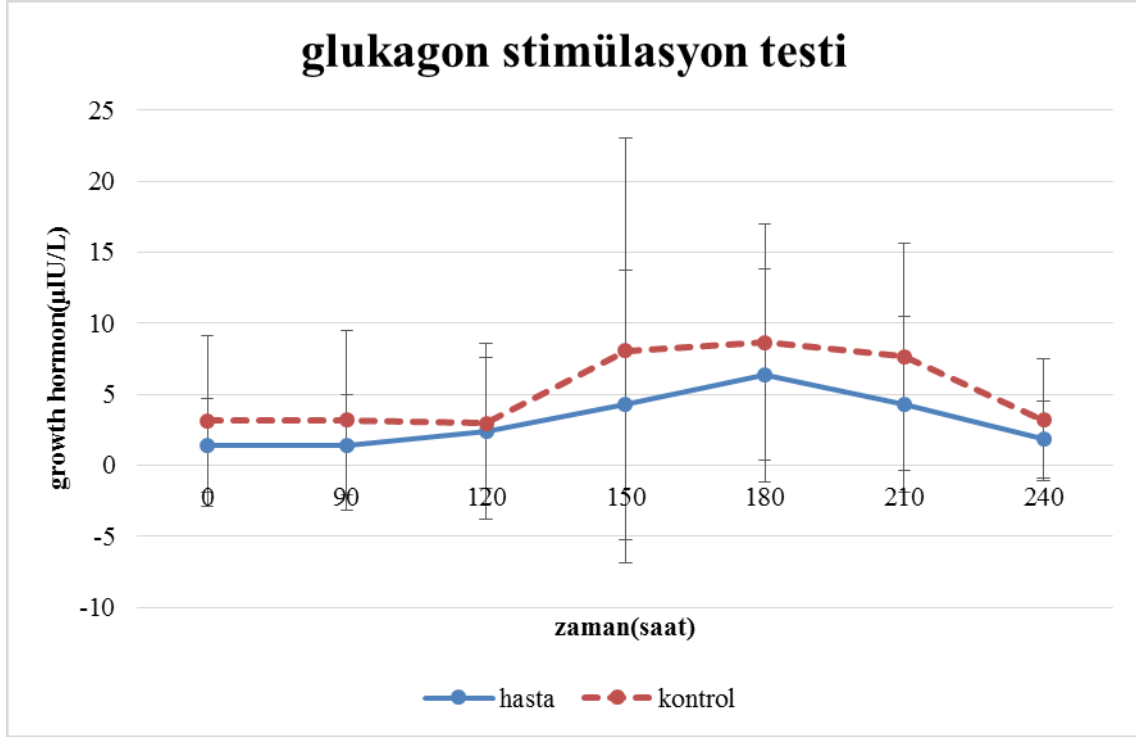
Şekil 6. Glukagon stimülasyon testine kortizol cevabı

Glukagon stimülasyon testinde büyüme hormonu bazal, pik ve EAA yanıtlarında hasta grubunda kontrollerden az olmasına rağmen istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 7) (Şekil 7).

Tablo 7. Glukagon stimülasyon testi BH yanıtı

GST	İnsomni (n=20)	Kontrol (n=15)	p değeri
Bazal BH (μ IU/L)	1.4 \pm 3.3	3.1 \pm 6	0.469
Pik BH (μ IU/L)	9.7 \pm 9.6	16.3 \pm 13.6	0.077
EAA (BH yanıtları)	691.1 \pm 745	1200.3 \pm 1136.6	0.889

EAA : Eğri altında kalan alan



Şekil 7. Glukagon stimülasyon testine BH cevabı

Leptin ve ghrelin incelemesinde leptin değerleri hasta grubunda kontrollere göre yüksek bulunurken (18 ± 16.9 vs 13.1 ± 14.6) ($p=0,021$) ghrelin düzeylerinde fark izlenmedi ($p=0,121$) (Tablo 8).

Tablo 8. Leptin-Ghrelin sonuçları

	İnsomni ($n=20$)	Kontrol ($n=15$)	<i>p</i> değeri
Leptin (ng/ml)	18 ± 16.9	13.1 ± 14.6	0.021
Ghrelin (pg/ml)	2121.4 ± 1991	1687.6 ± 1856.3	0.121

Kardiyak açıdan NDH ve ambulatuvar kan basıncı cihazı ile takip edilen hastalarda değerler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Kardiyak sonuçlar

	İnsomni (n=20)	Kontrol (n=15)	p değeri
NDH (m/s)	6.5±1	6.3±1.1	0.644
Sistolik kan basıncı total (mmHg)	117.1±8.3	116.2±11	0.786
Diyastolik kan basıncı total (mmHg)	73.7±5.1	72.4±8.1	0.577
Sistolik kan basıncı gündüz (mmHg)	114.2±26.4	118±11.9	0.611
Diyastolik kan basıncı gündüz (mmHg)	75.6±5.5	73.9±8.6	0.487
Sistolik kan basıncı gece (mmHg)	106.6±9	110.1±9.9	0.299
Diyastolik kan basıncı gece (mmHg)	65.4±7.9	66.9±8.6	0.614

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada diğer çalışmalarla uyumlu şekilde kronik insomni hastalarında akşam kortizolünü kontrollerden yüksek olarak bulundu. Bu çalışmada ilk kez ACTH stimölasyon ve glukagon stimölasyon testlerine kortizol cevabına bakıldı ve kontrollerden farklı bulunmadı. Deksametazona kortizol cevabında da farklılık saptanmadı. Bu durum kortizol aksının çalışmasında bozukluk olmamasına rağmen, akşam kortizolünün yüksek olmasının insomni ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte akşam kortizol yüksekliği objektif ve subjektif uyku testlerindeki uyku bozukluğunun derecesi ile ilişkili bulunmadı.

Yine bu çalışmada ilk kez araştırılan glukagona BH yanıtında, bu yanıtın kronik insomni hasta grubunda kontrollerden daha düşük olduğu görüldü fakat istatistiksel anlamlılık göstermiyordu. Bu düşüklük kısa uyku süresinin sonucu olabileceği gibi bu hastalardaki kronik insomninin patogenezinde BH aksındaki bir bozukluğun kortizol aksından daha belirgin bir şekilde uykuyu bozuyor olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Kronik kısa uykunun metabolik parametrelere etkisini değerlendirmek amacıyla OGTT, HOMA-IR, leptin ve ghrelin ölçümleri yapıldı. OGTT, HOMA-IR ve ghrelin hasta ve kontrol grubunda benzer bulunurken leptin düzeyleri hasta grubunda yüksek olarak bulundu. Bu bulgu diğer çalışmalarla uyumsuz bir bulgu olmasında rağmen, bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu VKİ açısından benzer olduğundan, kronik insomni hasta grubundaki leptin yüksekliği leptin direnciyle ilişkili olabilir şeklinde yorumlandı.

Bunun dışında endokrin ve metabolik bozulma ile birlikte olabilecek endotel değişiklikleri için incelenen NDH ve insomni de beklenen hiperarousal ile ilişkili olabilecek gün boyu tansiyon takiplerinde anlamlı farklılıklar izlenmedi.

5.1. İNSOMNİ HHA AKSI VE BH AKSININ DEĞERLENDİRMESİ

Daha önce yapılan birçok araştırmada insomni hastalarında HHA aks değerlendirilmiştir. HHA aks bozukluğu mu insomniyi tetikliyor yoksa insomni mi HHA aks bozukluk yapıyor hala araştırılmaktadır. Daha önce yapılan araştırmaların çoğunda kortizol ritmi araştırılmış erişkinlerde yalnızca bir çalışmada dinamik testler uygulanmıştır. Bu testlerde CRH stimülasyon testine ACTH cevabı ve deksametazon süpresyon testine kortizol cevabı değerlendirilmiştir [16]. Bizim tezimizde de bu sorulara cevap bulabilmek amaçlı daha önce bir kısmı yapılan değerlendirmeler haricinde daha önce değerlendirilmeyen ACTH stimülasyon testine kortizol cevabı ve glukagon stimülasyon testine kortizol ve BH cevabı değerlendirildi. Yapılan dinamik testlerde kortizol cevapları açısından anlamlı fark bulunmadı. Tükrük kortizol ritminde ise özellikle akşam kortizol(18:00) düzeyleri hasta grubunda kontrollere göre yüksek bulundu.

BH aksının değerlendirildiği dinamik testlerle incelendiği zaman insomni hastalarında glukagon stimülasyonuna BH cevabı kontrollerden daha düşük izlendi fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada insomni hastalarında kortizol ritmi değerlendirilmiş ve bazı çalışmalarda özellikle artmış gece kortizol düzeyleri saptanmıştır [12, 13, 15, 62-64, 67], bazı çalışmalarda ise anlamlı bir farklılık izlenmemiştir [68, 69]. Bu çalışmalardan bahsedecek olursak insomni hastalarında kandan ACTH ve kortizol düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada ACTH ve kortizol düzeylerinin insomni ile ilişkili olduğu

değerlendirilmiş özellikle akşamüstü ve gecenin ilk yarısında artışı izlenmişti, ve bu hastalarda özellikle pulsatil salınım olduğuna dikkat çekilmiş, 24 saatlik ortalamada ise insomni ve kontrol gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir [13]. Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile paralel olarak akşamüstü tükrük kortizol yüksek bulundu. İdrar kortizol düzeyleri değerlendirilen başka bir çalışmada ise üç gün boyunca 24 saatlik idrar toplanmış ve artmış idrar kortizol düzeyleri bulunmuştur, ayrıca bu hastalarda uyku süresinin azlığı ile idrar kortizol miktarının yüksekliği ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada sabah ve akşam değerlendirilen plazma kortizol değerleri arasında ise anlamlı farklılık izlenmemiştir [12]. Diğer bir çalışmada ise sık uyku bölünmesi yaşayan insomni hastalarında akşam tükrük kortizol düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur ve akşam tükrük kortizol düzeyi yüksek olması kişilerde daha çok uyku bölünmesi ile ilişkilendirilmiştir [62]. Başka bir çalışmada ise ciddi kronik insomnisi olan 7 erkek hasta benzer yaş grubu sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve akşamüstü ve gece kortizol seviyelerinin insomnide arttığı ve akşamüstü kortizol yüksekliğinin gece boyunca uyanma sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [15]. Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da akşamüstü kortizol düzeyleri artmış bulunmakla birlikte PSG ve aktigrafideki uyku parametreleri ve subjektif testlerdeki uyku bozukluğunun derecesi ile ilişki bulunmamıştır. Yakın zamanlı bir çalışmada insomni hastalarının gece yarısı tükrük kortizol düzeyleri kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı yüksek olarak bulunmuş sabah tükrük kortizollerinde ise fark izlenmemiştir [63]. Geniş çaplı yaklaşık 4000 kişi ile yapılan bir çalışmada kısa uyku süresi tanımlayan ve Jenkins uyku skalası yapıp ona göre uyku rahatsızlığı tanımlayan kişilerde akşam kortizol düzeyleri daha yüksek olarak çıkmıştır. Ayrıca kısa uyku süresi de kortizol uyanma yanıtı ile ilişkili bulunmuş, 5 saatten az uyuyan katılımcılarda daha dik sabah kortizol artışı izlenmiştir [64]. İnsomni hastalarını, normal kontroller ve depresyonla birlikte olan insomni ile kıyaslayan bir çalışmada, insomni hastalarında kontrollere göre serum CRH ve kortizol düzeyleri yüksek bulunmuş ama ACTH farklı bulunmamıştır. Depresyon ile ilişkili insomni ile karşılaştırıldığında ise yalnızca insomnisi olan hastalarda sabah CRH ve kortizol düzeyleri yüksek bulunurken ACTH düzeyleri daha düşük izlenmiştir [65]. Yakın tarihli ve insomni hastalarını kendi arasında karşılaştıran bir çalışmada ise objektif uyku saatleri değerlendirilmiş ve 5 saatin altında uyuyanlar ile 5 saatten fazla uyuyanlar arasında, daha az uyuyan kişilerde kortizol seviyeleri daha yüksek bulunmuş ve uyku zamanı ile kortizol ve ACTH düzeyleri ters ilişkili olarak değerlendirilmiştir [66]. Hastalara aktigrafi takılarak kısa uyku süresinin gösterildiği bir çalışmada 29 hasta ile 19 kontrol karşılaştırılmış ve HHA aksta kortizol

ritmine bakılarak artmış kortizol düzeyleri gösterilmiştir. Özellikle artmış kortizol düzeylerinin aktigrafi ile değerlendirilen uyku etkinliği ve WASO ile ilişkili olduğu gözlenmiştir [67].

Kortizol ritminin farklı bulunmadığı çalışmalar da vardır, bunlardan birisinde 24 saatlik kortizol ritmi değerlendirilmiş her ne kadar insomni hastalarında daha yüksek kortizol değerleri izlense de istatistiksel olarak kontrollerle fark çıkmamıştır [68]. Yapılan başka bir çalışmada ise 14 hasta değerlendirilmiş ve sabah uyandığında değerlendirilen tükürük kortizolu daha düşük bulunmuştur, ama akşama kadar olan kortizol düşüş eğrisi insomni hastalarında daha az olmuştur [69].

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda uyumsuz sonuçların çıkmasının nedeni hasta gruplarının farklı tanı kriterlerine göre seçilmesi ve grupların heterojen olmasına bağlı olabilir. Bu nedenle insomni hasta grubumuzu seçerken endokrin ve psikiyatrik hastalığı olanları dışladık. Ayrıca testlerden önce PSG yaparak eşlik eden uyku hastalığı olanlar da dışlandı. Böylece test sonuçlarını etkileyebilecek diğer hastalıkları dışlamış olduk. Yine testlerden önce bir hafta boyunca aktigrafi takarak testler öncesi hafta uyku etkinlikleri <%85 olan hastalara endokrin ve kardiyak testleri uygulandı. Ayrıca kontrol grubumuzu da yaş, cinsiyet ve VKİ uyumlu olarak seçtik. ACTH stimülasyon testine kortizol cevabı, glukagon stimülasyon testine kortizol ve BH cevabı ilk kez bu çalışmada değerlendirildi.

HHA aksı değerlendirmek için dinamik testler kullanılmaktadır ve insomni hastalarında yapılan bir çalışmada deksametazon süpresyon ve CRH stimülasyon testlerine kortizol ve ACTH cevapları bakılmış ve anlamlı farklılık izlenmemiştir [16]. Bizim çalışmamızda da deksametazon süpresyon testi ile değerlendirilen insomni hastalarında deksametazona kortizol yanıtı hastalarda kontrollerden farklı bulunmamıştır.

HHA aksı değerlendirmede kullanılan, sublinik etkilenmeleri daha net gösterebilecek olan, diğer çalışmalarda daha önce yapılmayan ve bizim tezimizde değerlendirilen diğer dinamik testlerde ACTH stimülasyon testine ve glukagon stimülasyon testine kortizol yanıtlarına bakıldı. ACTH stimülasyon testine kortizol yanıtında insomni ve kontroller arasında fark izlenmedi. Aynı şekilde glukagon stimülasyon testine kortizol yanıtında da anlamlı fark izlenmedi. Bu iki test özellikle vücudun stres yanıtını değerlendirmek amaçlı önemlidir. Bu testlere göre gün içi kortizol ritminin belirgin bozulmuş olduğunu görsek bile hala stres sistem

yanıtının iyi çalıştığını söyleyebiliriz. ACTH testine kortizol yanıtlarına neredeyse hiç fark izlenmemiştir. Ama glukagon stimülasyon cevabına 210 ve 240. dakikalarda insomni hastalarında kısmen azalmış kortizol yanıtı bulunması daha fazla hasta sayısı ile ve daha şiddetli klinik insomni skorları olan hastalar ile değerlendirildiği takdirde anlamlı olarak izlenebilir. Bunların değerlendirilmesi açısından daha fazla hasta sayıları ve klinik daha ağır insomni hastaları değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olacaktır.

Birçok çalışma uyku regülasyonu ile somatotropik aksın birbiri ile iki yönlü ilişkisi olduğunu göstermiştir [101, 102]. BH uykuda salınımı artar özellikle yavaş uyku dalgalarının olduğu zamanlarda artar [103-106]. BH eksikliği olan kişilerde bakılan uyku düzeylerine özellikle yaşlı hastalarda artmış bölünmüş uyku ve azalmış REM süreleri izlenmiştir. Total uyku zamanındaki azalmada yine REM'deki azalmaya bağlanmıştır [107]. Yine yaşla azalan yavaş dalga uykusunun BH sekresyonunun azalttığı söylenmektedir [108]. Objektif kısa uyku süreli insomni hastaları değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada beş saatten az ve beş saatten daha fazla uyuyan hastalar değerlendirilmiş ve BH değerleri arasında ise anlamlı bir farklılık izlenmemiştir [66]. İdrarda BH düzeyleri bakılan insomni hastalarında bazı hastalarda hiç rastlanmayıp bazı hastalarda rastlanması BH regülasyonunun insomnide bozulabileceğini öngörmüştür ama hasta sayısının azlığını dikkate almak gerekir [12]. Bizim çalışmamızda yapılan glukagon stimülasyon testine BH yanıtının değerlendirildiği dinamik testte insomni hastalarının BH cevaplarının sağlıklı kontrollere göre daha düşük düzeyde cevap verdiği izlenmiştir. Ama bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Neden, kronik kısa süreli uykunun BH'da azalmaya neden olması ve aksı bozması olabilir. Bununla birlikte BH salınımındaki bir bozukluğunda insomni patogenezinde suçlanabileceği şeklinde de yorumlanabilir. Bunun sebebi hasta sayısının azlığı veya hastalık şiddeti ile ilişkili olabilir.

5.2. İNSOMNİ–DİABET

Kısa dönem uyku kısıtlaması yapılan kişilerde glikoz regülasyonunun bozulduğu gösterilmiştir [18]. Bin yedi yüz kırk bir kişi ile yapılan kesitsel bir çalışmada uykusuzluk şikayetleri olan hastaları objektif değerlendirme için PSG sonrası değerlendirildiğinde 5 saatten daha az uyuyan kronik insomni hastaları ile 6 saatten fazla uyuyan insomni şikayeti olmayan kişiler arasında diğer risk faktörleri dışlandıktan sonra yaklaşık olarak 3 kat artmış diyabet riski izlenmiştir [78]. Toplum tabanlı yapılan çalışmalarda insomni semptomları tarifleyen kişilerde daha yüksek tip 2 diyabet riski bulunmuştur [79, 80]. Uykuya dalmada zorluk tarif eden 210 hasta pittsburg testi ile uyku kalitesi açısından değerlendirilmiş ve sonrasında bakılan HOMA-IR ile değerlendirilen insülin rezistansının daha yüksek çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda zayıf uyku kalitesi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi belirtilmiştir [77].

Kısa uyku süreli 14 insomni hastası ile 14 kontrolün değerlendirildiği bir çalışmada bakılan OGTT ve hemoglobin A1C'nin kontrollere göre farklı olmadığı saptanmıştır, insomni hastalarında açlık ve test sonrası insülin seviyeleri daha az izlenmiş, artmış insülin sensitivitesi izlenmiştir[81]. Yine benzer şekilde OGTT ile değerlendirilen 21 insomni hastasının glikoz tolerans testine yanıtında bozulma izlenmemiştir [82]. CARDIA çalışmasında da uyku süresi ile insülin rezistansı, açlık glikozu ve açlık insülini değerlendirilmiş fakat anlamlı farklılık izlenmemiştir [109].

Bizim çalışmamızda; OGTT testi ve bakılan insülin rezistansının değerlendirildiği HOMA-IR sonuçlarında kronik insomni hastaları ile kontroller arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Diğer çalışmalarda glikoz toleransında bozulma izlenmesi etnik köken ayrımı yapılmaması, fiziksel aktivite farklılığı, ailede diyabet öyküsü varlığı, sigara, depresif duygudurum, anksiyete, solunumsal uyku olayları gibi etkenlerin tam olarak ayrılmadığından olabilir [77, 79, 80]. Bizim çalışmamızda hastalarda anksiyete, depresyon dışlanmış yaş, etnik köken, VKİ gibi etkenler kontrollerle benzer oranda tutulmuştur. Bu sonuçlara göre değerlendirdiğimizde insomni hastalarında glikoz toleransında belirgin bozulma olmadığını öngörmek yanlış olmaz.

5.3. İNSOMNİ –İŞTAH REGÜLASYONU

Uyku süresinin insanlardaki leptin ve ghrelin seviyeleri üzerinde regülatuar bir rolü vardır. Bazı çalışmalarda rekürren parsiyel uyku deprivasyonu ve kronik kısa uyku süresinin belirgin şekilde leptinde azalma ve ghrelinde artma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [19-21]. Bazı çalışmalarda leptin düzeylerinde anlamlı azalma izlenirken bazı çalışmalarda izlenmemesi, leptin sinyalizasyonu veya regülasyonu ile ilgili bozuklukları düşündürmektedir [88]. Yapılan bir çalışmada VKİ'in uyku süresi ile ilişkili olduğu izlenmiş ve kısa uyku süreli kişilerde bakılan leptin düzeylerinin daha düşük olduğu izlenmiştir. Aynı çalışmada ghrelin seviyelerinde ise artma izlenmiştir ve bu hastalarda artmış iştah ile ilişkili bulunmuştur [20]. Kesitsel bir araştırmada uyku süreleri sorgulanan hastalarda plasma leptin konsantrasyonunda düşme artmış VKİ ile ilişkili bulunmuştur [21]. Sağlıklı 11 kişi ile uyku deprivasyonu yapılan kişilerde leptin düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir [86]. Yapılan başka bir uyku deprivasyonu çalışmasında ise 9 sağlıklı gönüllüde uyku deprivasyonu artmış iştah ve ghrelin seviyeleri ile ilişkili bulunmuş, leptin seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [87]. Postmenapozal kadınlarda yapılan araştırmada 6 saatten az uyuyan kadınlarda 8 saatten fazla uyuyanlara göre daha düşük plasma leptin seviyeleri, daha düşük diyet kalitesi ve yüksek besinsel enerji alımı izlenmiştir. Bu çalışmadaki hastaların %60 kadarı ise VKİ daha yüksek hastalardan oluşmaktadır [88]. Yapılan bir çalışmada erken gebelikte özellikle kilolu ve obez olanlarda kısa uyku süresi leptin seviyelerini etkilemektedir [89]. Yapılan başka bir çalışmada erkek insomni hastalarında leptin ve ghrelin seviyelerine bakılmış ve kontrollere göre ghrelin seviyeleri gece boyunca düşük izlenmişken leptin seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [90].

Bizim çalışmamızda ise insomni ile kontroller arasında ghrelin düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak leptin düzeyleri insomni hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. Obez kişilerde de leptin düzeyinin düşük beklenmesine rağmen bazı çalışmalarda belirgin düzeyde yüksek olduğu görülmüştür [110, 111]. Bunları açıklayabilecek mekanizma ise leptin direncinden dolayı leptinin bu hastalarda yüksek oluşudur. Leptin direnci adipositleri hipertrofi ve hiperplaziye uğratmış olabilir ve bu da yüksek leptin seviyelerini açıklamaktadır [112]. Leptin direncini açıklamak için birden fazla mekanizma öne sürülmüştür, bunlar; santral sinir sisteminde leptin sinyalizasyonunun değişik

seviyelerde bozulmuş olabileceği, inflamasyon, diyet tipi, oksidatif stres gibi sebeplere bağlanmıştır [111, 113-115]. Bizim çalışmamızda da VKİ ve vücut yağ oranları arasında insomni hastaları ve kontroller arasında farkı olmadan hastalarda yüksek leptin düzeyinin gösterilmesi bizim hastalarda da leptin direncinin olabileceğini düşündürmektedir.

5.4. İNSOMNİ–NABIZ DALGA HIZI

İnsanlarda büyük damarların viskoelastisitesini belirlemek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir; nabız dalga hız ölçümü de(NDH) bunlardan biridir. Nabız dalga hızının belirlenmesi arterlerin elastik özelliklerini değerlendirmedeki en önemli metodlardan biridir. Nabız dalga hızının hipertansif, diyabetik, yaşlı ve son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler olayların bir prediktörü olduğu gösterilmiştir [116-118].

Karotid arterin artmış intima media kalınlığı kardiyovasküler hastalıkların için bir marker olarak görülmektedir [91]. Yapılan bir çalışmada insomni hastalarında FMD kontrollere göre değerlendirilmiş ve insomni hastalarında VKİ, hiperlipidemi, hipertansiyon, anksiyete ve depresyon skorları daha yüksek FMD değerleri daha düşük olarak izlenmiştir [92]. İnsomnide vasküler fonksiyonları FMD ile değerlendiren bir çalışmada ise anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu çalışmada yaklaşık 4000 hasta sorgulanmış uyku şikayetleri olmaları ve endotel fonksiyonları değerlendirilmiştir [93]. Bir iki küçük çaplı deneysel çalışmada kısa dönem uyku deprivasyonu yapılan kişilerde endotelial fonksiyonlar değerlendirilmiş ve azalmış vasküler reaktivite izlenmiştir [119, 120]. Kronik uyku deprivasyonu yapılan bir çalışmada ise endotelial fonksiyonda azalma bulunmuştur [121]. Yakın zamanlı yapılan HELIUS [122] çalışmasında farklı etnik kökenden değerlendirilen hastalarda NDH'a bakılmış, tüm hastalara bakıldığında anlamlı fark bulunmamış ama grup olarak değerlendirildiğinde fazla uyuyan Hollanda'lı erkeklerde NDH daha yüksek çıkmış, daha az uyuyan Fas'lı erkeklerde NDH daha düşük çıkmıştır.

Bizim çalışmamızda da NDH insomni hastalarında kontrollere göre farklı bulunmamıştır. Bunun nedeni diğer çalışmalarda insomni grubunda VKİ, hiperlipidemi gibi değerler daha yüksekken bizim çalışmamızda hasta ve kontroller arasında anlamlı fark olmaması olabilir. Bunun dışında hastalarda fizyolojik arousal ile ilişkili olabilecek 24 saat bakılan tansiyon değerleri ve PSG'de kalp hızı değişiklikleri de değerlendirilmiş ve hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

6. SONUÇLAR

1. İnsomni hastaları ile kontroller arasında PSG'de uyku etkinliği, total uyku zamanı daha az olarak izlendi.
2. İnsomni hastaları ile kontroller arasında PSG'de WASO(uykuya daldıktan sonraki uyanıklık süresi) hasta grubunda daha fazla olarak izlendi.
3. İnsomni hastaları ile kontroller arasında bazal hormon seviyeleri açısından anlamlı fark izlenmedi.
4. İnsomni hastaları ile kontroller arasında OGTT ve HOMA-IR açısından anlamlı farklılık izlenmedi.
5. İnsomni hastaları ile kontroller arasında tükürük kortizol ritmine bakıldığında akşam tükürük kortizol düzeyleri daha yüksek olarak izlendi.
6. İnsomni hastaları ile kontroller arasında ACTH stimülasyon testine kortizol yanıtında anlamlı fark izlenmedi.

7. İnsomni hastaları ile kontroller arasında glukagon stimülasyon testine kortizol cevabında anlamlı fark izlenmedi.
8. İnsomni hastaları ile kontroller arasında glukagon stimülasyon testine BH yanıtı insomni hastalarında daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık izlenmedi. Uyku süresi, insomni şiddet indeksi ve BH arasında korelasyon saptanmadı.
9. İnsomni hastaları ile kontroller arasında deksametazon süpresyon testine kortizol yanıtında anlamlı fark izlenmedi.
10. İnsomni hastaları ile kontroller arasında leptin seviyesi insomni grubunda daha yüksek olarak bulundu. Uyku süresi, insomni şiddet indeksi leptin dışında korelasyon saptanmadı.
11. İnsomni hastaları ile kontroller arasında ghrelin seviyeleri arasında anlamlı fark izlenmedi.
12. İnsomni hastaları ile kontroller arasında NDH ve tansiyon takipleri arasında anlamlı fark izlenmedi.

KAYNAKLAR

1. Medicine, A.A.o.S., *International classification of sleep disorders—third edition (ICSD-3)*. AASM Resource Library [online], 2014.
2. Association, A.P., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. 2013: American Psychiatric Pub.
3. Ohayon, M.M. and C.F. Reynolds, *Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD)*. *Sleep Medicine*, 2009. **10**(9): p. 952-960.
4. Can, J., *Prevalence of insomnia and its treatment in Canada*. *Canadian Journal of Psychiatry*, 2011. **56**(9): p. 540-548.
5. Morin, C.M. and R. Benca, *Chronic insomnia*. *The Lancet*, 2012. **379**(9821): p. 1129-1141.
6. Morin, C.M., et al., *Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors*. *Sleep medicine*, 2006. **7**(2): p. 123-130.
7. Gold, P.W., F.K. Goodwin, and G.P. Chrousos, *Clinical and biochemical manifestations of depression*. *New England Journal of Medicine*, 1988. **319**(6): p. 348-353.
8. Pigeon, W.R., *Diagnosis, prevalence, pathways, consequences & treatment of insomnia*. *The Indian journal of medical research*, 2010. **131**: p. 321.

9. Bastien, C.H., *Insomnia: Neurophysiological and Neuropsychological Approaches*. Neuropsychology review, 2011. **21**(1): p. 22-40.
10. Roth, T., T. Roehrs, and R. Pies, *Insomnia: pathophysiology and implications for treatment*. Sleep medicine reviews, 2007. **11**(1): p. 71-79.
11. Bonnet, M.H. and D.L. Arand, *Hyperarousal and insomnia: state of the science*. Sleep medicine reviews, 2010. **14**(1): p. 9-15.
12. Vgontzas, A.N., et al., *Chronic insomnia and activity of the stress system: a preliminary study*. Journal of psychosomatic research, 1998. **45**(1): p. 21-31.
13. Vgontzas, A.N., et al., *Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(8): p. 3787-3794.
14. Riemann, D., et al., *Nocturnal cortisol and melatonin secretion in primary insomnia*. Psychiatry research, 2002. **113**(1): p. 17-27.
15. Rodenbeck, A., et al., *Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep parameters in patients with severe chronic primary insomnia*. Neuroscience letters, 2002. **324**(2): p. 159-163.
16. Lattova, Z., et al., *The stress hormone system in various sleep disorders*. Journal of psychiatric research, 2011. **45**(9): p. 1223-1228.
17. Pyykkönen, A.-J., et al., *Subjective Sleep Complaints Are Associated With Insulin Resistance in Individuals Without Diabetes The PPP-Botnia Study*. Diabetes care, 2012. **35**(11): p. 2271-2278.
18. Spiegel, K., R. Leproult, and E. Van Cauter, *Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function*. The Lancet, 1999. **354**(9188): p. 1435-1439.
19. Spiegel, K., et al., *Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin*. The Journal of clinical endocrinology & metabolism, 2004. **89**(11): p. 5762-5771.
20. Taheri, S., et al., *Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index*. PLoS Med, 2004. **1**(3): p. e62.
21. Chaput, J.P., et al., *Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: results from the Quebec family study*. Obesity, 2007. **15**(1): p. 253-261.
22. Zammit, G.K., et al., *Quality of life in people with insomnia*. Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine, 1999.

23. Hajak, G.o. and S.S. Group, *Epidemiology of severe insomnia and its consequences in Germany*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2001. **251**(2): p. 49-56.
24. Léger, D., et al., *SF-36: evaluation of quality of life in severe and mild insomniacs compared with good sleepers*. Psychosomatic medicine, 2001. **63**(1): p. 49-55.
25. Roth, T. and S. Ancoli-Israel, *Daytime consequences and correlates of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. II*. Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine, 1999.
26. Walsh, J.K., et al., *Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the America Insomnia Survey (AIS)*. Sleep, 2011. **34**(8): p. 997.
27. Morin, C.M. and D.C. Jarrin, *Epidemiology of insomnia: prevalence, course, risk factors, and public health burden*. Sleep Medicine Clinics, 2013. **8**(3): p. 281-297.
28. Aslan, S., et al., *Prevalence of insomnia symptoms: results from an urban district in Ankara, Turkey*. International journal of psychiatry in clinical practice, 2006. **10**(1): p. 52-58.
29. Roth, T. and T. Roehrs, *Insomnia: epidemiology, characteristics, and consequences*. Clinical cornerstone, 2003. **5**(3): p. 5-15.
30. Ohayon, M.M. and C. Guilleminault, *Epidemiology of sleep disorders*. Sleep: A Comprehensive Handbook, 2006: p. 73.
31. Li, R., et al., *Gender differences in insomnia—a study in the Hong Kong Chinese population*. Journal of psychosomatic research, 2002. **53**(1): p. 601-609.
32. Morgan, K., *Daytime activity and risk factors for late-life insomnia*. Journal of Sleep Research, 2003. **12**(3): p. 231-238.
33. Wetter, D.W. and T.B. Young, *The relation between cigarette smoking and sleep disturbance*. Preventive medicine, 1994. **23**(3): p. 328-334.
34. Spielman, A.J., *Assessment of insomnia*. Clinical Psychology Review, 1986. **6**(1): p. 11-25.
35. Aslan S, *Uykusuzluk Tanı ve Tedavi Klavuzu*. 2011: HYB Yayıncılık.
36. Monroe, L.J., *Psychological and physiological differences between good and poor sleepers*. Journal of Abnormal Psychology, 1967. **72**(3): p. 255.
37. Adam, K., M. Tomeny, and I. Oswald, *Physiological and psychological differences between good and poor sleepers*. Journal of psychiatric research, 1986. **20**(4): p. 301-316.

38. Johns, M., et al., *Relationship between sleep habits, adrenocortical activity and personality*. Psychosomatic Medicine, 1971. **33**(6): p. 499-508.
39. Haynes, S.N., A. Adams, and M. Franzen, *The effects of presleep stress on sleep-onset insomnia*. Journal of Abnormal Psychology, 1981. **90**(6): p. 601.
40. Mendelson, W.B., et al., *The experience of insomnia and daytime and nighttime functioning*. Psychiatry research, 1984. **12**(3): p. 235-250.
41. Bonnet, M. and D. Arand, *Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers*. Psychosomatic Medicine, 1998. **60**(5): p. 610-615.
42. Stepanski, E., et al., *Heart rate changes in chronic insomnia*. Stress medicine, 1994. **10**(4): p. 261-266.
43. Lushington, K., D. Dawson, and L. Lack, *Core body temperature is elevated during constant wakefulness in elderly poor sleepers*. Sleep, 2000. **23**(4): p. 504-510.
44. Bonnet, M. and D. Arand, *24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers*. SLEEP-NEW YORK-, 1995. **18**: p. 581-581.
45. Bonnet, M.H. and D. Arand, *Physiological activation in patients with sleep state misperception*. Psychosomatic medicine, 1997. **59**(5): p. 533-540.
46. Vgontzas, A.N., et al., *Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension*. Sleep, 2009. **32**(4): p. 491.
47. Nofzinger, E.A., et al., *Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia*. Am J Psychiatry, 2004. **161**(11): p. 2126-8.
48. Perlis, M.L., et al., *Beta EEG activity and insomnia*. Sleep medicine reviews, 2001. **5**(5): p. 365-376.
49. Vale, W., et al., *Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin*. Science, 1981. **213**: p. 1394-1397.
50. Valentino, R.J., S.L. Foote, and G. Aston-Jones, *Corticotropin-releasing factor activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus*. Brain research, 1983. **270**(2): p. 363-367.
51. Richard, D., Q. Lin, and E. Timofeeva, *The corticotropin-releasing factor family of peptides and CRF receptors: their roles in the regulation of energy balance*. European journal of pharmacology, 2002. **440**(2): p. 189-197.

52. Engler, D., et al., *Studies of the secretion of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin into the hypophysial-portal circulation of the conscious sheep*. Neuroendocrinology, 1989. **49**(4): p. 367-381.
53. Tsigos, C. and G.P. Chrousos, *Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 1994. **23**(3): p. 451-466.
54. Holmes, M.C., et al., *Magnocellular axons in passage through the median eminence release vasopressin*. 1986.
55. Phillips, I., *Functions of angiotensin in the central nervous system*. Annual Review of Physiology, 1987. **49**(1): p. 413-433.
56. Melmed, S. and D. Kleinberg, *Anterior pituitary*. Williams textbook of endocrinology, 2003. **10**: p. 177-279.
57. Arafah, B.M., *Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(10): p. 3725-3745.
58. Cooper, M.S. and P.M. Stewart, *Adrenal insufficiency in critical illness*. Journal of intensive care medicine, 2007. **22**(6): p. 348-362.
59. Kalsbeek, A., et al., *Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis*. Molecular and cellular endocrinology, 2012. **349**(1): p. 20-29.
60. Weibel, L., et al., *Comparative effect of night and daytime sleep on the 24-hour cortisol secretory profile*. Sleep, 1995. **18**(7): p. 549-556.
61. Born, J., et al., *Influences of Corticotropin-Releasing Hormone, Adrenocorticotropin, and Cortisol on Sleep in Normal Man**. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1989. **68**(5): p. 904-911.
62. Rodenbeck, A. and G. Hajak, *Neuroendocrine dysregulation in primary insomnia*. Revue neurologique, 2001. **157**(11 Pt 2): p. S57-61.
63. Seelig, E., et al., *Neuroendocrine regulation and metabolism of glucose and lipids in primary chronic insomnia: a prospective case-control study*. PloS one, 2013. **8**(4): p. e61780.
64. Kumari, M., et al., *Self-reported sleep duration and sleep disturbance are independently associated with cortisol secretion in the Whitehall II study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(12): p. 4801-4809.

65. Xia, L., et al., *Alterations in hypothalamus-pituitary-adrenal/thyroid axes and gonadotropin-releasing hormone in the patients with primary insomnia: a clinical research*. PloS one, 2013. **8**(8): p. e71065.
66. D'Aurea, C., et al., *Objective short sleep duration is associated with the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in insomnia*. Arquivos de neuro-psiquiatria, 2015. **73**(6): p. 516-519.
67. Floam, S., et al., *Sleep characteristics as predictor variables of stress systems markers in insomnia disorder*. Journal of sleep research, 2015. **24**(3): p. 296-304.
68. Varkevisser, M., H. Van Dongen, and G. Kerkhof, *Physiologic in-dexes in chronic insomnia during a constant routine: evidence for general hyperarousal*. Sleep, 2005. **28**(12): p. 1588-1596.
69. Backhaus, J., K. Junghanns, and F. Hohagen, *Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol*. Psychoneuroendocrinology, 2004. **29**(9): p. 1184-1191.
70. Goldman, L., *Goldman's Cecil Medicine*. Philadelphia, Pa.: Saunders Elsevier; 2012. 2014.
71. Cleare, A.J., et al., *Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome*. American Journal of Psychiatry, 2001.
72. Gaab, J., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity in chronic fatigue syndrome and health under psychological, physiological, and pharmacological stimulation*. Psychosomatic Medicine, 2002. **64**(6): p. 951-962.
73. Arvat, E., et al., *Glucagon is an ACTH secretagogue as effective as hCRH after intramuscular administration while it is ineffective when given intravenously in normal subjects*. Pituitary, 2000. **3**(3): p. 169-173.
74. Hurel, S., et al., *The short Synacthen and insulin stress tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. Clinical endocrinology, 1996. **44**(2): p. 141-146.
75. Leproult, R. and E. Van Cauter, *Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism*. 2009.
76. Cappuccio, F.P., et al., *Quantity and Quality of Sleep and Incidence of Type 2 Diabetes A systematic review and meta-analysis*. Diabetes care, 2010. **33**(2): p. 414-420.

77. Suarez, E.C., *Self-reported symptoms of sleep disturbance and inflammation, coagulation, insulin resistance and psychosocial distress: evidence for gender disparity*. Brain, behavior, and immunity, 2008. **22**(6): p. 960-968.
78. Vgontzas, A.N., et al., *Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes A population-based study*. Diabetes care, 2009. **32**(11): p. 1980-1985.
79. Nilsson, P.M., et al., *Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances*. Diabetes Care, 2004. **27**(10): p. 2464-2469.
80. Meisinger, C., M. Heier, and H. Loewel, *Sleep disturbance as a predictor of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population*. Diabetologia, 2005. **48**(2): p. 235-241.
81. Vasisht, K.P., et al., *Differences in insulin secretion and sensitivity in short-sleep insomnia*. Sleep, 2013. **36**(6): p. 955.
82. Keckeis, M., et al., *Impaired glucose tolerance in sleep disorders*. PLoS One, 2010. **5**(3): p. e9444.
83. Schwartz, M.W. and G.J. Morton, *Obesity: keeping hunger at bay*. Nature, 2002. **418**(6898): p. 595-597.
84. Halaas, J.L., et al., *Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene*. Science, 1995. **269**(5223): p. 543-546.
85. Cummings, D.E. and K.E. Foster, *Ghrelin-leptin tango in body-weight regulation*. Gastroenterology, 2003. **124**(5): p. 1532-1535.
86. Nedeltcheva, A.V., et al., *Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks*. The American journal of clinical nutrition, 2009. **89**(1): p. 126-133.
87. Schmid, S.M., et al., *A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men*. Journal of sleep research, 2008. **17**(3): p. 331-334.
88. Stern, J.H., et al., *Short sleep duration is associated with decreased serum leptin, increased energy intake and decreased diet quality in postmenopausal women*. Obesity, 2014. **22**(5): p. E55-E61.
89. Qiu, C., et al., *Sleep duration and plasma leptin concentrations in early pregnancy among lean and overweight/obese women: a cross sectional study*. BMC research notes, 2014. **7**(1): p. 1-8.

90. Motivala, S.J., et al., *Nocturnal levels of ghrelin and leptin and sleep in chronic insomnia*. Psychoneuroendocrinology, 2009. **34**(4): p. 540-545.
91. O'Leary, D.H., et al., *Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults*. New England Journal of Medicine, 1999. **340**(1): p. 14-22.
92. Routledge, F.S., et al., *Insomnia Symptoms Are Associated With Abnormal Endothelial Function*. The Journal of cardiovascular nursing, 2015.
93. Strand, L.B., et al., *Insomnia and endothelial function—the HUNT 3 fitness study*. PloS one, 2012. **7**(12): p. e50933.
94. Asmar, R., *Pulse wave velocity principles and measurement 25-55*. Arterial stiffness and pulse wave velocity, edited by Asmar R, O'Rourke MF, Safar M. Elsevier, Amsterdam, 1999.
95. Buysse, D.J., et al., *Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample*. Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine, 2008. **4**(6): p. 563.
96. Izci, B., et al., *Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale*. Sleep and Breathing, 2008. **12**(2): p. 161-168.
97. Nicholson, I., *Insomnia: Psychological Assessment and Management*. 1994.
98. Bastien, C.H., A. Vallieres, and C.M. Morin, *Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research*. Sleep medicine, 2001. **2**(4): p. 297-307.
99. Akdemir, A., et al., *Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı*. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi, 1996. **4**(4): p. 251-259.
100. Demir, B., et al., *Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması*. Türk Psikiyatr. Derg., 1998. **9**: p. 114-117.
101. Steiger, A., *Sleep and endocrinology*. Journal of internal medicine, 2003. **254**(1): p. 13-22.
102. Van Cauter, E., L. Plat, and G. Copinschi, *Interrelations between sleep and the somatotrophic axis*. Sleep, 1998. **21**(6): p. 553-566.
103. Gronfier, C. and G. Brandenberger, *Ultradian rhythms in pituitary and adrenal hormones: their relations to sleep*. Sleep medicine reviews, 1998. **2**(1): p. 17-29.

104. Spiegel, K., et al., *Adaptation of the 24-h growth hormone profile to a state of sleep debt*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2000. **279**(3): p. R874-R883.
105. Van Cauter, E., et al., *Sleep, awakenings, and insulin-like growth factor-I modulate the growth hormone (GH) secretory response to GH-releasing hormone*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1992. **74**(6): p. 1451-1459.
106. Weitzman, E.D., *Biologic rhythms and hormone secretion patterns*. Hospital practice, 1976. **11**(8): p. 79.
107. Copinschi, G., et al., *Sleep disturbances, daytime sleepiness, and quality of life in adults with growth hormone deficiency*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(5): p. 2195-2202.
108. Van Cauter, E., R. Leproult, and L. Plat, *Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men*. Jama, 2000. **284**(7): p. 861-868.
109. Knutson, K.L., et al., *Cross-sectional associations between measures of sleep and markers of glucose metabolism among subjects with and without diabetes the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) sleep study*. Diabetes Care, 2011. **34**(5): p. 1171-1176.
110. Yildiz, B.O., et al., *Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004. **101**(28): p. 10434-10439.
111. Sáinz, N., et al., *Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin*. Metabolism, 2015. **64**(1): p. 35-46.
112. Szewczyk-Golec, K., A. Woźniak, and R.J. Reiter, *Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity*. Journal of pineal research, 2015. **59**(3): p. 277-291.
113. Klok, M., S. Jakobsdottir, and M. Drent, *The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review*. Obesity reviews, 2007. **8**(1): p. 21-34.
114. Sahu, A., *Resistance to the satiety action of leptin following chronic central leptin infusion is associated with the development of leptin resistance in neuropeptide Y neurones*. Journal of neuroendocrinology, 2002. **14**(10): p. 796-804.

115. Kelesidis, T., et al., *Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications*. *Annals of internal medicine*, 2010. **152**(2): p. 93-100.
116. Laurent, S., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients*. *Hypertension*, 2001. **37**(5): p. 1236-1241.
117. Laurent, S., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension*. *Stroke*, 2003. **34**(5): p. 1203-1206.
118. Cruickshank, K., et al., *Aortic Pulse-Wave Velocity and Its Relationship to Mortality in Diabetes and Glucose Intolerance An Integrated Index of Vascular Function?* *Circulation*, 2002. **106**(16): p. 2085-2090.
119. Sauvet, F., et al., *Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects*. *Journal of applied physiology*, 2010. **108**(1): p. 68-75.
120. Amir, O., et al., *Brachial artery endothelial function in residents and fellows working night shifts*. *The American journal of cardiology*, 2004. **93**(7): p. 947-949.
121. Takase, B., et al., *Effect of chronic stress and sleep deprivation on both flow-mediated dilation in the brachial artery and the intracellular magnesium level in humans*. *Clinical cardiology*, 2004. **27**(4): p. 223-227.
122. Anujoo, K., et al., *Relationship between sleep duration and arterial stiffness in a multi-ethnic population: The HELIUS study*. *Chronobiol Int*, 2016: p. 1-10.

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ömer Faruk BOLATTÜRK'e ait "Kronik İnsomni Hastalarında Endokrin ve Metabolik Değişiklikler ve Endotel Disfonksiyonu" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:.../.../2016

JÜRİ

İmza

Başkan :

.....

Üye :

Üye :