

Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2014; 6(3):271-283
doi: 10.5455/cap.20140115073522

Narkolepsinin Fizyopatolojisi, Klinik Görünümü ve Tedavi Yaklaşımları

Pathophysiology, Clinical, and Therapeutic Aspects of Narcolepsy

Pınar Güzel Özdemir, Yavuz Selvi, Tezay Çakın Güleç, Mustafa Güleç

Özet

Narkolepsi aşırı gündüz uykululuğu, katapleksi, hipnagogik varsanı ve uyku paralizi ile giden ve ömür boyu devam eden bir uyku bozukluğudur. Kesin nedeni bilinmemektedir ancak hipokretin eksikliğinin önemli rol oynadığına dair önemli kanıtlar vardır. Narkolepsinin patogenezi anlamada ilerlemeler kaydedilmiştir. Yaşam kalitesine olumsuz etkisi vardır ve hastaları belirli kariyer ve aktivitelerden de kısıtlayabilir. Tanı hastanın öyküsüne ve polisomnografi ve çoklu uyku latans testi ile toplanan nesnel verilere dayanır. Tedavi medikal, eğitim ve davranış değişikliği ile belirtilerde rahatlamaya odaklanır. Yeni seçeneklerin yanı sıra klasik farmakolojik tedavinin de yan etki ve kötüye kullanma potansiyeli gibi önemli sorunları vardır. Bazı yeni yöntemler tedavi seçenekleri genişletmek için araştırılmaktadır. Bu derlemede, narkolepsinin, patofizyolojik, klinik ve farmakoterapötik yönleri tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Narkolepsi, katapleksi, hipokretin; tedavi.

Abstract

Narcolepsy is a lifelong sleep disorder characterized by excessive daytime sleepiness, cataplexy, hypnagogic hallucination, and sleep paralysis. The exact cause remains unknown, but there is significant evidence that hypocretin deficiency plays an integral role. There have been advances in the understanding of the pathogenesis of narcolepsy. It has a negative effect on the quality of life and can restrict the patients from certain careers and activities. Diagnosis relies on patient history and objective data gathered from polysomnography and multiple sleep latency testing. Treatment focuses on symptom relief through medication, education, and behavioral modification. Both classic pharmacological treatments as well as newer options have significant problems, especially because of side effects and abuse potential. Some novel modalities are being examined to expand options for treatment. In this review, the pathophysiological, clinical, and pharmacotherapeutic aspects of narcolepsy are discussed.

Key words: Narcolepsy, cataplexy, hypocretin, treatment.

NARKOLEPSİ yaşam boyu devam eden ve önemli derecede yeti yitimine yol açan bir uyku bozukluğudur. Klasik dört belirtisi; karşı konulamaz uyku ataklarıyla giden gündüz aşırı uykululuğu, katapleksi, hipnagogik varsanı ve uyku paralizisidir.[1] Narkolepsi, Yunanca “seized by somnolence” deyiminden gelir ve ilk kez 1877 yılında Westphal, 1880 yılında ise Gelineau tarafından tanımlanmıştır.[2,3] Narkolepside

belirtiler oldukça çeşitlilik gösterir ve hastaların yalnız %10'u klasik dört belirtinin tümüne sahiptir.[4]

Narkolepsi aşırı gündüz uykululuğunun yanı sıra bazı çalışmacılar tarafından REM (rapid eye movements-hızlı göz hareketleri) uykusunun uyanıklığın içine girmesinin görünümünü temsil eden bir durum olarak nitelendirilmektedir.[5] Bu yazının amacı narkolepsi sendromunu epidemiyolojisi, fizyopatolojisi, tanı ölçütleri ve ayırıcı tanısı ile detaylı bir şekilde tanımlamak ve tedavisi ile güncel yaklaşımlar hakkında bilgi sunmaktır.

Epidemiyoloji

Narkolepsi oldukça nadir görülen bir klinik tablodur. Hastalık en sık ikinci on yılda başlar. Erkeklerde kadınlara oranla biraz daha sık görülmektedir.[1,3,4] Bununla birlikte, hastalığın çocukluk çağında ya da 60 yaşlarından sonra başladığı olgular da bildirilmiştir.[6] Ülkeler ve etnik gruplar arasında farklılık gösterse de narkolepsi prevalansı % 0.03 ile % 0.1 oranları arasında değiştiği bildirilmektedir.[6] Narkolepsi epidemiyolojisi ile ilgili yapılan bir meta-analiz çalışmasının sonucunda prevalansının 25-50/100.000 olduğu belirtilmiştir.[7]

Genç popülasyonda aşırı gündüz uykululuğu ilk belirti olarak görülürken yaşlanmayla birlikte katapleksi en yaygın başlangıç belirtisi olarak görülebilir.[8] Hastalığın ilk belirtilerinin görülmesiyle tanı konması arasındaki ortalama süre 10 yıl olduğu bildirilmişken bu süre son yıllarda gerek hekimlerin gerekse toplumun narkolepsi hakkındaki bilgilerinin artmasıyla kısalmıştır.[9]

Fizyopatoloji

Narkolepsinin fizyopatolojisi net olarak bilinmemekte olup çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bunlardan biri narkolepsinin uyku ve uyanıklık arasındaki kontrol ve denge mekanizmasının bozulmasından kaynaklandığıdır. Bu hipoteze göre hipnogojik varsanılar uyanırken, özellikle sık REM başlangıçlı uykusu olanlarda görülen rüya benzeri yaşantıları; kataplektik atak, REM uykusundaki atoninin uyanıklığa intrüzyonunu temsil eder.[9]

Diğer bir hipotez ise narkolepsinin uykunun regülasyonunda bir bozukluktan kaynaklandığına dairdir. Uyku homeostatik ve sirkadiyen olmak üzere iki süreç tarafından düzenlenir. Bu iki süreç arasındaki etkileşimler her 24 saatte uyku ve uyanıklık arasındaki ardı ardına uyumdan sorumludur. Uyku sırasında, NREM (non-REM, yavaş dalgalı uyku evresi) ve REM uykusu arasında beyin sapında kolinerjik ve monoaminerjik nöronlar arasında karşılıklı inhibisyona bağlı bir ultradiyen salınım oluşur. Bir olasılık narkolepside bu homeostatik süreç ve/veya sirkadiyen kontrol sisteminin bozulduğuna dairdir.[10] Burada ultradiyen düzenleme gündüz uyku atakları ve gece uykudan uyanma sırasında daha baskındır.[11]

Genetik ve Çevresel Faktörler

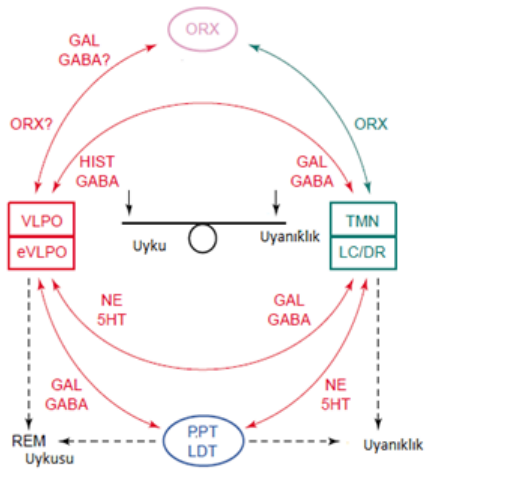
Sendromun genetik olduğuna ilk kez Westphal tarafından dikkat çekilmiştir. Çoğu olgu sporadik olmasına rağmen, hastaların birinci derece akrabalarında narkolepsi riski 10 ila 40 kat arasında artmaktadır. Bu nedenle narkolepsinin çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi neticesinde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Muhtemel çevresel faktörler

arasında kafa travması, serebrovasküler infarkt ve kanamalar ile enfeksiyonlar sayılabılır.[12] Nitekim Watson ve arkadaşlarının yapmış olduğu toplum temelli bir çalışmada narkolepsinin genetik olarak yatkın bireylerde ilk doğumlardan ziyade üçüncü doğum ve sonraki doğumlarda riskinin fazla olduğu tespit edilmiştir.[13]

1984'ten itibaren narkoleptiklerin %99'unun HLA DR2 (+) DQw1 (+) olduğu ortaya konmuştur.[9] Daha sonra DR2 ve DQw1 in alt grupları da tayin edilmiş ve DR2'nin DRw15 ve DRw16, DQw1'in de DQw6 ve DQw7 isimli iki alt grubu kabul edilmiştir. Narkoleptikler alt gruplar açısından incelendiğinde, hepsinin DQw15 (+) ve DQw6 (+) olduğu saptanmıştır.[9]

Hipokretinin Rolü

Hipokretinler, hipotalamusun posterior ve lateral bölümlerinden salgılanan uyarıcı peptitlerdir.[14] Kilduff and Peyron bu peptitlerin uyanıklık sırasında ve REM uykusu sırasında aktif olduklarını öne sürmüşlerdir.[15] Arka hipotalamus uyanıklığı sağlar ve hipokretinler, uyku/uyanıklık döngüsü, yiyecek alımı ve yardım arama davranışıyla ilişkilidir. Hipokretin 1 ve 2 aynı zamanda oreksin A ve B olarak bilinen nöropeptitler lokus seruleus, tüberomamiller nükleus, raphe nükleus ve ventral tegmental alandaki nöronlar tarafından üretilir. Bu alanlar sırasıyla norepinefrin, histamin, serotonin ve dopamin sekresyonunu sağlar. Hipokretin eksikliğinin bu monoaminerjik sistemlerde düzensizliğe yol açtığı ve böylece REM uykusu bozukluğu ve aşırı gündüz uykululuğu gibi belirtilerle seyreden narkolepsi gelişimine yol açtığı bildirilmiştir.[16]



Şekil 1. Uyku ve Uyanıklık Arasındaki Karşılıklı İlişkiyi Gösteren Beyin Bölgeleri [17]

İnhibitör yollarlar kırmızıyla gösterilirken uyarıcı yollar yeşille gösterilmiştir.

DR: Dorsal raphe nükleus; LC: Locus seruleus; LDT: Lateral dorsal tegmental alan; PPT: Pedinkülopontin tegmental alan; TMN: tüberomamiller nükleus; VLPO: Ventrolateral preoptik nükleus

REM uykusu sırasında motor nöronlar spinal kord ve medial medullada bulunan GABA'erjik ve glisinerjik nöronlar tarafından inhibe edilir. Bu inhibitör nöronlar glutamaterjik nöronlar tarafından aktive edilir. İnhibitör nöronlardaki yolların harabiyeti

sonucu REM uykusu sırasında atoninin kaybolması neticesinde insanların rüyalarını canlandırdığı REM uykusu davranış bozukluğu oluşur.[18] Normalde uyanıklık sırasında bu atoniye üreten yollar ventrolateral periakvaduktal gri maddede ve lateral pontin tegmentumunda bulunan norepinefrin, serotonin ve GABAerjik nöronlar tarafından kontrol edilir. Katapleksi sırasında noradrenerjik ve serotonerjik nöron aktivitesi baskılanır, atoniye yol açar, fakat bilinci korumaya hizmet eden tüberomamiller nükleusta bulunan histaminerjik nöronlar aktif kalmaya devam eder. [19] Ani duyguların nasıldır olur da katapleksiye yol açan atonik yolları aktive ettiği kesin değildir. Amigdala'dan sublaterodorsal nükleusa eksitator ve ventrolateral periakvaduktal gri madde ve lateral pontin tegmentuma inhibitör yolların muhtemelen ani emosyonlar sırasında atoniye yol açan limbik yolları aktive ettiği düşünülmektedir.[20] Sağlıklı insanlarda ise oreksinin etkisiyle atoninin oluşmadığı düşünülmektedir.[18] Katapleksi ile birlikte olan narkolepside hipokretin eksikliği 2000 yılında Nishino ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Araştırmaya alınan 9 hastadan 7'sinde hipokretin 2 düzeylerinde azalma saptanmıştır.[21] Bu konuda farklı çalışmalar da vardır.[22]

HLA antijenlerinin birleşimi, hipokretin eksikliği ve hipokretin gen mutasyonları, hastalığın ikinci on yılda başlaması otoimmüniteyi akla getirmektedir. Ayrıca, pasif de olsa sigara içiciliği, streptokokal enfeksiyon ve doğum mevsimi de narkolepsi gelişimini etkilediğinden otoimmüniteyi desteklemektedir. Fakat laboratuvar tetkikleri benzeri hastalıklarda saptanan immün değişikliklerin narkolepsi için yeterince kanıt oluşturmadığını göstermiştir.[23] Narkolepsinin etiolojisinde birincil ve ikincil olarak rol oynadığı düşünülen sebepler Tablo.1'de gösterilmiştir.[24]

Tablo 1. Narkolepside Rol Oynayan Birincil ve İkincil Nedenler [24]

Hipokretin eksikliği
Hipotalamik lezyonlar
Beyin tümörleri
Kranioserebral travmalar
Serebrovasküler hastalıklar
Nörodejeneratif hastalıklar
Demiyelinizan hastalıklar

Tanı Ölçütleri ve Klinik Belirtiler

Narkolepside tanı çoğunlukla hastadan, aileden ve yakın çevreden alınan öyküyle ve klinik olarak konur. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasına göre tanı koymak için polisomnografi, Çoklu Uyku Latans Testi (MSLT) ve beyin omurilik sıvısında hipokretin ölçümü yapılır (Tablo.2).[1] DSM-IV-TR'de ise narkolepsi tanı ölçütleri ayrıntılı olarak tanımlanmamıştır (Tablo.3).[25]

Narkolepsi DSM-5'te oldukça detaylı ele alınmış ve özellikle laboratuvar tetkikleri tanı ölçütlerine dahil edilmiştir (Tablo.4).[26] Ayrıca narkolepsi için tiplendirme ve şiddet ölçütleri belirlenmiştir.[26] DSM-5'te katapleksi ayrıntılandırılmış, uzun süredir hastalığı olan kişilerde, gülme ile tetiklenen, bilinçlilik durumunun korunması ile birlikte, aniden kısa süreli, iki taraflı kas tonusunu yitirme dönemleri denmesinin yanında çocuklarda ya da 6 aydan daha kısa süre hastalığı olanlarda, duygusal etmenler olmadan kendiliğinden ortaya çıkan, dili yanlış yerleştirme ya da genel kas gerginliği düşüklüğü ile birlikte, yüz buruşturmaları ya da çeneyi açma dönemleri eklenmiştir. Ayrıca 2 ve 3.

ölçüt olarak beyin-omurilik sıvısı (BOS) hipokretin-1 immünreaktivite değerleri kullanılarak ölçülen hipokretin eksikliği ve gece uykusu polisomnografisinde, REM döneminin 15 dakika ya da daha kısa bir süre içinde başladığını ve iki ya da ikiden çok kez, uykuya dalmakla birlikte ortaya çıkan REM evresinin olduğunu gösterdiği şekilde belirlenmiştir.

Tablo 2. Narkolepsi için Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması [5]

Katapleksi ile birlikte narkolepsi	Katapleksi ile birlikte olmayan narkolepsi	Genel tıbbi duruma bağlı narkolepsi
En az 3 aydır devam eden gündüz aşırı uykululuğu	En az 3 aydır devam eden gündüz aşırı uykululuğu	En az 3 aydır devam eden gündüz aşırı uykululuğu
Katapleksi öyküsünün olması	Katapleksi öyküsünün olmaması	
Tanı birbirini izleyen aşağıdaki tetkiklerden biriyle doğrulanmalıdır;	Tanın polisomnografi veya MSLT ile doğrulanması.	Tanın polisomnografi veya MSLT ile doğrulanması.
a. Polisomnografi ve MSLT; Ortalama uyku latansı 8 dakikanın altında olmalı ve en az 2 REM ile başlayan uyku olmalıdır.	a. Ortalama uyku latansı 8 dakikanın altında olmalı ve en az 2 REM ile başlayan uyku olmalıdır.	
b. Beyin omurilik sıvısında hipokretin düzeyi 110 pg/ml'nin altında veya normal değerinin 1/3 altında olmalıdır.		
Hipersomnia, başka bir rahatsızlık ya da tıbbi durumla açıklanamamalıdır.	Hipersomnia, başka bir rahatsızlık ya da tıbbi durumla açıklanamamalıdır.	Hipersomni için alta yatan tıbbi ve nörolojik durumların bulunması

MSLT: Multipl Sleep Latency Test (Çoklu Uyku Latansı Testi); REM: Rapid eye movement (Hızlı göz hareketleri)

DSM-5'te narkolepsinin katapleksi olmadan ancak hipokretin eksikliği ile birlikte olan; katapleksi ile birlikte olan ancak hipokretin eksikliği olmayan; otozomal baskın serebellar ataksi, sağrlık ile birlikte, otozomal baskın narkolepsi, şişmanlık ve tip 2 diyabet ile birlikte, başka bir tıbbi duruma ikincil narkolepsi olmak üzere beş alt tipi tanımlanmıştır. Ayrıca, hafif, orta ve ağır şekilde şiddet ölçütleri getirilmiştir.[26]

Tablo 3. Narkolepsi için DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri [25]

A. En az üç ay süreyle her gün ortaya çıkan karşı konamaz dinlendirici uyku ataklarının olması.
B. Aşağıdakilerden birinin ya da her ikisinin birlikte olması
1. Katapleksi (Yoğun bir duyguya eşlik eden birden ortaya çıkan ve kısa süren bilateral kas tonusu kaybı atakları)
2. Hipnopompik ya da hipnagogik varansılar ya da uyku dönemlerinin başında ya da sonunda uyku paralizisinin olması ile kendini gösteren, hızlı göz hareketleri uykusuna ilişkin öğelerin uyku ve uyanıklık arasındaki geçişte rekürren sızması
C. Bu bozukluk madde ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Aşırı gündüz uykululuğu narkolepsinin en yaygın görülen belirtisi olduğundan, doğru saptanması oldukça önemlidir. Bunu değerlendirmek için birçok objektif ve subjektif testler kullanılır. Epworth Uykululuk Ölçeği yaygın olarak kullanılan ve uykululuk durumunu derecelendiren bir öz bildirim ölçeğidir.[6] Polisomnografide ise, uyku sırasında ortaya çıkan beyin aktiviteleri elektroensefalografi (EEG) ile, kas hareketleri elektromiyografi (EMG) ile, solunum bozuklukları ise solunum sensörleri ile sayısal

hale getirilebilir. Böylece tüm gece uyku incelenmesi hastada, huzursuz ve fragmante uykuyu ortaya koyduğu gibi uykuda anormal solunum olayları veya uykuda periyodik hareketlerin tespitini sağlamaktadır. Polisomnografik incelemenin gündüz uygulanan protokolüne ise Çoklu Uyku Latans Testi (MSLT) adı verilir. MSLT tanıda gece incelemelerine göre daha fazla bilgi verir. Bu testte hastadan gün içinde 4 kez yirmişer dakika uyuması istenilir ve bu sırada polisomnografik inceleme yapılır. Dört gündüz uykusunun ikisinde hastanın uyuması ve uyku sırasında REM döneminin görülmesi tanı için yeterlidir. Böylece uyku çalışmalarıyla kesin tanı konmuş olur.[27]

Tablo.4. Narkolepsi için DSM-5 Tanı Ölçütleri [26]

- | | |
|----|---|
| A. | Aynı gün içinde ortaya çıkan, yineleyen, baskılanmayan uyku gereksinimi, birden uykuya dalma ya da kestirme (kisa gündüz uykusu)dönemlerinin olması. Bunlar son üç ay içinde en az haftada üç kez ortaya çıkmalıdır. |
| B. | Aşağıdakilerden en az birinin varlığı: <ol style="list-style-type: none"> 1. (a) ya da (b) olarak tanımlanan ve ayda en az birkaç kez ortaya çıkan katapleksi dönemleri <ol style="list-style-type: none"> a. Uzun bir süredir hastalığı olan kişilerde, gülme ya da şaka yapma ile tetiklenen, bilinçlilik durumunun korunması ile birlikte, birden kısa süreli olarak (saniyeler ya da dakikalar süren), iki yanlı olağan kas tonusunu kaybetme dönemlerinin olması b. Çocuklarda ya da 6 aydan daha kısa bir süredir hastalığı olan kişilerde, açık duygusal tetikleyiciler olmadan ortaya çıkan, dili yanlış yerleştirme ya da genel kas hipotonisi ile birlikte, kendiliğinden ortaya çıkan yüz buruşturmalari ya da çeneyi açma dönemleri. 2. Beyin-omurilik sıvısı (BOS) hipokretin-1 immünreaktivite değerleri kullanılarak ölçülen hipokretin eksikliği [aynı incelemeyle sağlıklı kişilerde elde edilen değerlerin üçte birine eşit ya da genel kas hipotonisi ile birlikte, birden daha düşüktür]. BOS'unda düşük hipokretin-1 değeri, akut beyin yaralanması, inflamasyon ya da enfeksiyon bağlamında gözlenmiş olmamalıdır. 3. Gece uykusu polisomnografisi, hızlı göz hareketleri uykusunun (REM) 15 dakika ya da daha kısa bir süre içinde başladığını; çoğul uykuya dalma ölçümünde ortalama uykuya dalma süresinin 8 dakika ya da daha kısa olduğunu ve iki ya da ikiden çok kez, uykuya dalmakla birlikte ortaya çıkan REM evresinin olduğunu gösterir. |

Aşırı gündüz uykululuğu karşı konulamaz uykululuk dönemlerini tarif eder ve her hasta için gün içinde değişik zaman dilimlerinde yoğunlaşmıştır. Süresi 10-20 dakikalık aralardır ve hasta en azından kısa bir süre için kendini dinlenmiş hisseder. Gündüz uyku atakları sohbet, araba kullanma, toplantı gibi anormal ve uygunsuz zamanlarda ortaya çıkabilir. Uyku atakları hastalığın tanısının konmasında oldukça önemlidir. Uyku ataklarının sıklığı da hastadan hastaya değişebildiği gibi hastalığın seyri sırasında da değişebilmektedir. Aşırı gündüz uykululuğu şiddetli uyku yoksunluğu yaşayan kişilerdeki gibi bir his şeklindedir ya da kronik yorgunluk şeklinde kendini gösterir.[28] Aşırı uyku atakları, hastalarda dikkat bozukluğuna yol açabilmektedir.[29] Aşırı uykululuk sıklıkla ilk belirti olarak ortaya çıkar ve bunu takiben katapleksi, uyku paralizi, hipnogojik varsanılar ortaya çıkar.[28]

Katapleksi kızgınlık, gülme ve ani bir heyecan sonrasında tetiklenebilen kas tonusundaki azalma halidir. Katapleksi uyku atağından bağımsız oluşur ve genellikle birkaç dakika sürer geçer. Atakların sıklığı değişken olabilir. Tonus kaybı tüm ekstremiteler

ile baş ve boyun kaslarını birlikte tutabildiği gibi çene veya boyun kaslarına da sınırlı kalabilir. Atak sırasında hastada bulanık görme veya pitozis görülebilir. Atak sırasında hastanın nörolojik muayenesinde patellar reflekte baskılanma veya babinski bulgusu saptanabilir.[28] Düşmeler ve yaralanmalar nadirdir ve çoğunlukla hastanın destek bulmasını veya oturmasını sağlayacak düzeydedir. Kataplektik ataklar aniden oturma ihtiyacı kadar hafif ya da hastanın çaresizce yere yığılması kadar şiddetlidir. Bazen ortaya çıkan ilk belirti olabilir. Katapleksi kontrolünde alfa-1b reseptörleri önemli rol oynar. Alfa-2 reseptör antagonistleri ve merkezi dopamin D2 agonistleri katapleksiye baskılar.[30] Katapleksi genellikle yaşla birlikte düzelir ve nadir durumlarda, tamamen kaybolur.[31]

Uyku paralizi, uykuya dalarken veya uykudan uyanırken ortaya çıkar. Kıpırdayama ve hareket edememe şeklinde olan bu durum hastalar için yoğun anksiyete kaynağıdır. Uyku paralizi sırasında hasta tamamen uyanıktır ve atak geçtiğinde de olan biteni hatırlar. Solunum yavaşlar ve hasta ses çıkaramaz. Atakların başlangıç yaşı ve tekrarlanma sıklığı oldukça değişkendir. Yaklaşık olarak hastaların %20 ile 60'ında uyku paralizi görülür. Normal kişilerde stres ve uyku yoksunluğunda da uyku paralizi görülebilir. Ataklar 10-15 saniye içinde kendiliğinden veya bir başkasının hastaya dokunmasıyla sonlanabilir.[6,29]

Uykuya dalarken (hipnagogik) veya uykudan uyanırken (hipnopompik) varsanlar hastalığın herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir. Bu varsanlar işitsel, duysal veya görsel olabilirler. Genellikle yanılısamaya (illüzyon) benzer özellikler gösterirler. Varsanlar hastalığın herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir.[32]

Sendromun diğer belirtileri, gece uykularının sık ve kısa süreli uyanıklıklarla bölünmesidir. Uyku bozuklukları, narkolepside NREM evre I ve II'nin süresinin uzaması, evre III ve IV'ün süresinin kısalması şeklindedir. Uyku terörü, uykuda konuşma, yürüme, periyodik bacak hareketleri şeklinde ortaya çıkan motor bozuklukların REM'deki motor inhibisyonun dalgalanmasına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir.[24]

Bu kişilerde ayrıca gece yemeleri siktir ve obezite yaygındır. Obezite hastalığın başlangıç dönemlerinde ve özellikle çocukluk çağında başlayanlarda daha sık görülmesine karşın narkolepsi semptomlarının mı, obezitenin mi daha önce başladığı bilinmemektedir.[7] Kok ve arkadaşlarının yapmış olduğu kapsamlı bir çalışmada narkolepsi hastaları, normal popülasyon ve idiopatik hipersomnia hastaları karşılaştırılmış, yüksek beden kitle indeksi ve bel çevresinin narkolepsi hastalarında diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu farklılık narkolepsideki kilo alımının yalnız gündüz uykululuğu ve hareketsizliğine bağlı olmadığını hipokretin düzeyiyle de ilişkili olduğunu göstermektedir.[33]

Ayrırcı Tanı ve Eş Tanılar

Narkolepsi ile ayrırcı tanıda birçok hastalık bulunur (Tablo.5). Hipersomnia ile giden bozukluklar en sık karışan durumlardandır. Ancak bu kişiler daha uzun ve bölünmemiş uykuya sahiptirler, uyanmakta zorluk çekerler, narkolepsideki ayırık zamanlardaki uyku ataklarına karşın sürekli gündüz uykululuğu çekerler. Daha uzun ve daha az dinlendirici gündüz uykuları vardır. Narkolepsi hastalarında ise REM uykusu unsurlarının uyku ve uyanıklık arasındaki tekrarlayan geçişi (örneğin, uyku ile ilişkili varsanlar ve uyku felci) ve katapleksi mevcuttur. MSLT'de tipik olarak kısa bir uyku latansı yanı sıra, narkolepsili kişilerde REM başlangıçlı uyku dönemleri vardır. Uyku yoksunluğu ve yetersiz gece

uykuları, daha çok adölesan ve vardiyalı çalışanlarda sıktır. Ergenlerde de gece uykuya dalmakta zorluk uykuyu yoksunluğuna sıklıkla neden olabilir. MSLT sonuçları da uykuyu yoksunluğuna ikincil olarak etkilenmiş olabilir.[24]

Uykuyu apnesi sendromu, özellikle obezite varlığında da muhtemeldir. Obstrüktif uykuyu apnesi narkolepsiden daha sık olduğu için, katapleksi gözden kaçabilir ya da olmayabilir ve bu kişiler bilinen tedavilere yanıt vermeyen obstrüktif uykuyu apnesi olarak değerlendirilebilir. Konversiyon bozukluğu, uzun süreli katapleksi ve atipik özelliklere sahiptir. MSLT karakteristik uykuyu başlangıçlı REM dönemlerini göstermese de bireyler bununla ilişkili uykuyu ve rüya bildirebilirler.[24] Muayene sırasında psödokatapleksi dönemi uzun sürer ve refleksler bakılarak tanı kesinleştirilir.

Narkolepsi diğer psikiyatrik hastalıklarda görülen birçok belirtiyi taşır ve bu da başka bir psikiyatrik hastalık olarak tanı konmasına neden olabilir. Narkolepsili hastalar evde, okulda, işyerinde ve hayatlarının herhangi bir bölümünde çok önemli problemler yaşayabilirler. Major depresyon, bipolar bozukluk ve psikotik bozukluklar narkolepsiyle örtüşen belirtilere sahiptir. Duygudurum bozukluklarında özellikle depresyon dönemlerinde hastalar yorgunluğa ek olarak aşırı gündüz uykululuğu gösterebilirler ve polisomnografik olarak REM latansında kısalma görülür. Fakat narkolepside görülen uykuyu başlangıçlı REM dönemleri (sleep onset REM=SOREM) görülmez.[24] Çocuklarda narkolepsi sıklıkla aşırı gündüz uykululuğu şeklinde görülür ve bu durumun sonuçları dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile karışabilir. Ayrıca tedavide kullanılan stimülanlara yanıt başka bir karıştırıcı faktördür.

Narkolepside görülen bazı belirtiler şizofreni olarak yanlış tanı konmasına ve uygunsuz tedavilere yol açabilir.[34] Her ikisi de adölesan ve genç erişkinlik döneminde başlar. Şizofrenili hastalar uykuyu/uyanıklık döngüsünde değişiklikler yaşarlar ve daha çok insomniadan yakınırlar. İşıtsel varsanılar her ikisinde de görülür ancak şizofrenide daha yaygındır. Görsel varsanılar ise şizofreni hastalarına göre narkolepsili hastalarda daha fazla oranda bildirilmiştir. Ayrıca narkolepsili hastaların varsanıları uykuyu ile ilgilidir. Tedavide ise şizofrenili hastalarda stimülanların kullanımı psikotik belirtileri artırır. Bununla birlikte birçok antipsikotik ilaç sedatif etkilerinden dolayı gündüz uykululuğu belirtilerini artırır.

Tablo.5. Narkolepsi Sendromunun Ayırıcı Tanısı [6]

Uykuda solunum bozuklukları
Hipersomnia
Huzursuz bacaklar sendromu
Nörolojik hastalıklar (Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve nörodejeneratif hastalıklar, epilepsi vb.)
Duygudurum bozuklukları
Psikotik bozukluklar

Narkolepsi tanısını koyarken birçok nörolojik hastalık akla gelir. Epilepsi erken aşamada akla gelen ilk tanılardanır. Katapleksi ve uykuyu atakları nöbet olarak gözlemlenebilir. Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı uykuda önemli değişiklikler gösterebilir ve aşırı gündüz uykululuğuna yol açabilir. Varsanıların varlığı ise durumu daha da karıştırır.[24,33,34]

Tedavi

Narkolepsinin kesin nedeni henüz tam olarak tanımlanamadığından tedavi stratejileri daha çok belirtilere yöneliktir. Tedavide davranışçı yaklaşımlar ve farmakolojik tedavi uygulanır. Amaç narkolepsi belirtilerinin kontrol altına alınmasıdır. İyi uyku hijyeni ve kısa süreli uyku dönemleri uykunun düzenlenmesini sağlar. Gün içinde hastalar programlı şekilde uyuyabildiğinde, çalışma yaşamına daha kolay devam edebilirler. Yine de devamlı ve yüksek düzeyde uyanıklık ve dikkat gerektiren işlerden uzak durmaları önerilmelidir. Narkolepsi tedavisi gündüz aşırı uykululuğu ve uyku ataklarının tedavisi, katapleksi, uyku paralizisi ve diğer uyku bozukluklarının tedavisi şeklinde düzenlenebilir.[24]

Gündüz Aşırı Uykululuğu ve Uyku Ataklarının Tedavisi

Tedaviye uyku hijyeninin öğretilmesi ile başlanması tüm araştırmacılar tarafından kabul edilen ve etkinliği kanıtlanmış bir yöntemdir. Gündüz uykularının süresi hastadan hastaya değişmekle birlikte derin yavaş uykuya girmeyi önleyecek şekilde 30 dakikadan kısa süreli uykuların gün içinde 1-2 kez tekrarlanması ile oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır. Narkolepsi ile ilişkili uykululukta ilk kullanılan ilaç efedrindir, bunu amfetamin türevleri takip eder. Bu bileşikler katekolamin ve daha az olmakla birlikte serotonin salınımını artırır. Gündüz uykululuğunda oldukça etkilidir. Metilfenidat, daha sonraki dönemde üretilen bir ilaçtır. Yanılanma ömrü oldukça kısadır ve yan etkileri oldukça azdır.[9] Genellikle 10 mg uyanınca, 5 mg öğle yemeğinden sonra, 5 mg saat 15:00'da alınmak suretiyle başlanır. Günlük toplam dozu klinik açıdan ihtiyaç duyulması durumunda zaman içinde 60 mg'ye kadar tedricen artırılabilir. Günümüzde sabah tek doz şeklinde bir kullanıma olanak tanıyan uzun etkili formülasyonlar da geliştirilmiştir.

Farmakolojik özellikleri açısından amfetamin türevlerine benzeyen, ancak kimyasal yapıları farklı olan pemolin ve mazindol uyku ataklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak en iyi verilerle bu ilaçların etkinliği %70'in üzerine çıkamamaktadır.[24] Ayrıca pemolin kullanımının hepatotoksisite riski de göz ardı edilmemelidir.

Modafinil, metilfenidat ve sodyum oksibat aşırı gündüz uykululuğunda kullanılan ilaçlardır.[35,36] Modafinil'in aşırı gündüz uykululuğundaki etkisi çift kör randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan modafinil dozu 200 mg, 300 mg veya 400 mg'dır.[37-39] Modafinil için başlangıç dozu 100-200 mg, sonrasında 100 ila 400 mg arasında değişir ve sabah tek doz veya bölünmüş olarak verilir. Baş ağrısı, bulantı ve sinirlilik sık görülen yan etkileri arasındadır. Modafinil aşırı gündüz uykululuğunun tedavisinde en çok reçetelenen ilaçlar arasındadır. Etki süresinin uzunluğu ve diğer farmakolojik özellikleri, tolerans ve bağımlılığın teorikte gelişmemesi diğer stimulanlara göre bu ilacın kullanım alanını genişletmektedir.[39]

Katapleksi, Uyku Paralizisi ve Diğer Belirtilerin Tedavisi

Katapleksinin ve diğer belirtilerin kontrolünde noradrenalin ve serotonin geri alınımını bloke eden klomipramin ile serotonin geri alınımını bloke eden fluoksetin ve fluvoksammin oldukça etkilidirler.[40] Antikolinergik yan etkileri görülmediği sürece klomipramin ilk seçenek olabilir. Antidepresan tedavilerde kullanılan dozların çok altında, 30 mg/gün klomipramin ile tedavi sürdürülebilir. Mümkün olan en düşük doz ile başlanması, tolerans gelişimini önleyeceği gibi ileride doz artırımını kolaylığını da sağlayacaktır.

Modafinil'in de katapleksinin tedavisinde kısmi bir etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle uyku atakları için modafinil başlandığında ikinci bir antikataplektik tedavi için acele etmemelidir. Klomipramin modafinil ile birlikte kullanıldığında da katapleksi ataklarında tek başına kullanımına göre daha düşük dozlarda etkili olmaktadır. İmipramin'in katapleksideki etkisi üzerine 1960 yıllarında yaygın bir şekilde trisiklik antidepresanların kullanılmıştır.[5,40] Bu etki katekolamin geri alımını bloke ederek kas tonusu artışına ve REM uykusu supresyonuna bağlanabilir. Norepinefrin/serotonin geri alım blokörü (SNRI) venlafaksin son dönemlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Norepinefrin geri alım blokörü reboksetin ve atomoksetin de kullanılmaya başlanmıştır.

Sodyum oksibat gammahidroksibütirat tuzudur ve GABA-B reseptörleri aracılığıyla ve kendi reseptörlerine bağlanan doğal bir nöromodülatördür. Kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Sodyum oksibat'ın etkisi plasebo kontrollü çalışmalarla bildirilmiştir.[41] Sodyum oksibat'ın gece uykusunu bozmadığı gösterilmiştir.[42] Katapleksi atakları 6 gr sodyum oksibat ile azalma gösterirken doz 9 gr olduğunda anlamlı olarak düzelmeye gösterir. Sodyum oksibat ile başlama dozu gece ikiye bölünmüş halinde toplam 4,5 gramdır. Bu doz iki haftada bir 1,5 gramlık artışlarla gecede en yüksek 9 grama kadar çıkabilir. Çoğu hasta ilk günlerde kendini iyi hisseder ancak en iyi yanıtı alma 8 ila 12 haftayı bulabilir.[43] Sodyum oksibat ile en sık görülen yan etkiler baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi, kusma, uykululuk ve üriner inkontinans halidir.[44,45] Yüksek dozlarda yasadışı kullanılması bağımlılığa ve çekilme belirtilerine yol açabilir. Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda ani ölümler bildirilmiştir.[46]

Narkolepside gece uykularının kalitesinin bozulmuş olması, gündüz uyku ataklarına etkileri de göz önüne alındığında mutlaka tedaviyi gerektirmektedir. Bu amaçla klasik hipnotikler, yarı ömürlerinin uzun olması nedeniyle tercih edilmemelidir. Triazolamin yarı ömrünün kısalığı nedeniyle hem gece uykularının kalitesini düzelttiği hem de gündüz uyku ataklarını artırmadığı bildirilmiştir.[47] Son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan benzodiazepin dışı hipnotikler de (zopiklon ve zolpidem) insomnia tedavisinde kullanılabilirler.[2]

Psikososyal Destek ve Danışmanlık

Narkolepsili hastalarla iletişim ve etkileşim hasta ve yakınları için hastalığın belirtilerini tanıma ve hastalığa karşı tedbirler alma açısından oldukça önemlidir. Sosyal hizmet uzmanları bu kişilere kariyer seçimi, okul ve işyeri ayarlamaları, finansal ve evlilik problemleri gibi önemli konularda destek sağlayabilirler.[36] Bu konuda özellikle uzun süre ve önemli derecede uyanıklık ve dikkat gerektiren işlerden kaçınılmalıdır. Vardiyalı çalışan meslek grupları da narkolepsi hastaları için problem oluşturabilir. Araba sürme ise kullanılan ilaçların kesilmesine bağlı rebound katapleksi ve aşırı gündüz uykululuğu nedeniyle hayati bir konudur. Bu nedenle tedavi uyumu, gerek kazaları önlemek için gerekse de yaşam kalitesi için oldukça önemlidir.[48]

Gelecek Tedaviler

Belirttiğimiz gibi narkolepside mevcut tedaviler belirtilere yöneliktir. Ancak narkolepsinin nörobiyolojik temellerinde önemli gelişmeler sağlandıkça yeni tedaviler ortaya çıkacaktır. Gelecek tedaviler 3 noktaya odaklanmaktadır.[36]

1. Hormonal tedaviler; tirotropin salgılatıcı hormon ve agonistlerini içeren semptomatik endokrin modülatör tedaviler ve histaminerjik H3 reseptör antagonistleri.[49]
2. Hipokretin-temelli tedaviler; hipokretin agonistleri, hipokretin hücre nakli ve gen tedavisi.
3. İmmünite-temelli tedaviler; intravenöz immünglobinler.[50]

Klinik araştırmalar özel bir genetik üzerinde hastalığın başlangıç durumlarını ve hastalığı tetikleyen çevresel etmenleri dikkatlice araştırmalıdır. Hipokretin eksikliği ve kolinerjik-aminerjik sistem arasındaki ilişkinin araştırılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Narkolepsi, gündüz aşırn uykululuğu, katapleksi, hipnogojik varsanlar ve uyku paralizisiyle karakterize kronik bir uyku hastalığıdır. Kesin fizyopatolojisi bilinmemektedir ancak hipokretin eksikliği özellikle katapleksili olgularda önemli role sahiptir. Narkolepsinin belirtileri bazı diğer başka psikiyatrik bozukluk belirtileri ile örtüşebilir ve yanlış tanı ve uygunsuz tedavilere neden olabilir. Tanı dikkatli bir anamnez ve polisomnografiyi takiben MSLT ile konur. Stimülanlar ve modafinil aşırn gündüz uykululuğunun tedavisinde kullanılır ve antidepresanlar kataplekside faydalıdır. Uyku hijyeni ve gündüz sekerlemelerinin şartlara uygun bir şekilde yapılması yararlıdır. Belirtilerin tedavisinde yeni yaklaşımlar araştırılmalıdır..

Kaynaklar

1. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual. 2nd ed. Westchester, IL, American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. Kaynak H, Kaynak D. Narkolepsi-katapleksi sendromu. Türkiye Klinikleri J Psychiatry 2001; 2:111–114.
3. Karadađ MG, Aksoy M. Narkolepsi ve oreksinler. Dirim Tıp Gazetesi 2009; 84:75–83.
4. Morrish E, King MA, Smith IE, Shneerson JM. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. Sleep Med 2004; 5:37–41.
5. Akintomide GS, Rickards H. Narcolepsy: a review. Neuropsychiatr Dis Treat 2011; 7:507–518.
6. Turgut N. Narkolepsi-katapleksi sendromu. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 20:47–53.
7. Longstreth WT Jr, Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, van Belle G. The epidemiology of narcolepsy. Sleep 2007; 30:13–26.
8. Ohayon MM, Ferini-Strambi L, Plazzi G, Smirne S, Castronovo V. How age influences the expression of narcolepsy. J Psychosom Res 2005; 59:399–405.
9. Dauvilliers Y, Billiard M, Montplaisir J. Clinical aspects and pathophysiology of narcolepsy. Clin Neurophysiol 2003; 114:2000–2017.
10. Dantz B, Edgar DM, Dement WC. Circadian rhythms in narcolepsy: studies on a 90 minute day. Electroenceph Clin Neurophysiol 1994; 90:24–35.
11. Nobili L, Besset A, Ferrillo F, Rosadini G, Schiavi G, Billiard M. Dynamics of slow wave activity in narcoleptic patients under bed rest condition. Electroenceph Clin Neurophysiol 1995; 95:414–425.
12. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. Neurology. 1998; 5:16–22.
13. Watson NF, Ton TG, Koepsell TD, Longstreth WT Jr. Birth order and narcolepsy risk among genetically susceptible individuals: a population-based case-control study. Sleep Med 2012; 13:310–313.
14. Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamusspecific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95:322–327.
15. Kilduff, T.S. and Peyron, C. The hypocretin/orexin ligand-receptor system: implications for sleep and sleep disorders. Trends Neurosci 2000; 23:359–365.
16. Thorpy M. Therapeutic advances in narcolepsy. Sleep Med 2007; 8: 427–440.

17. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001; 24:726–731.
18. Burgess CR, Scammell TE. Narcolepsy: neural mechanisms of sleepiness and cataplexy. *J Neurosci* 2012; 32:12305–12311.
19. John J, Wu MF, Boehmer LN, Siegel JM. Cataplexy-active neurons in the hypothalamus: implications for the role of histamine in sleep and waking behavior. *Neuron* 2004; 42:619–634.
20. Xi M, Fung SJ, Sampogna S, Chase MH. Excitatory projections from the amygdala to neurons in the nucleus pontis oralis in themrat: an intracellular study. *Neuroscience* 2011; 197:181–190.
21. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355(9197):39–40.
22. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27:469–474.
23. Black JL, Silber MH, Krahn LE. Studies of humoral immunity to preprohypocretin in human leukocyte antigen DQB1*0602-positive narcoleptic subjects with cataplexy. *Biol Psychiatry* 2005; 58:504–509.
24. Peacock J, Benca RM. Narcolepsy: clinical features, co-morbidities & treatment. *Indian J Med Res* 2010; 131:338–149.
25. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Text Revision (DSM IV-TR)*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
26. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. (DSM-5)*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2013.
27. Aydin H. Narkoleptiklerin uyku örüntüsü üzerine bir araştırma. *GATA Bülteni* 1990; 32:269-278.
28. Nishino S. Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. *Sleep Med* 2007; 8:373–399.
29. Guilleminault C, Anagnos A. *Narcolepsy*. Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 2000.
30. Mignot E, Guilleminault C, Bowersox S, Rappaport A, Dement WC. Effect of alpha 1-adrenoceptors blockade with prazosin in canine narcolepsy. *Brain Res* 1988; 444:184–188.
31. Rosenthal L, Merlotti L, Young D, Zorick F, Wittig R, Roehrs T et al. Subjective and polysomnographic characteristics of patients diagnosed with narcolepsy. *Gen Hosp Psychiatry* 1990; 12:191–197.
32. Hankey GJ, Wardlaw JM. *Clinical Neurology*. London, Manson Publishing, 2002.
33. Kok SW, Overeem S, Visscher TL, Lammers GJ, Seidell JC, Pijl H et al. Hypocretin deficiency in narcoleptic humans is associated with abdominal obesity. *Obes Res* 2003; 11:1147–1154.
34. Benca R. Narcolepsy and excessive daytime sleepiness: Diagnostic considerations, epidemiology, and comorbidities. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (suppl 13):P5-P8.
35. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy *Eur J Neurol* 2006; 13:1035–1048.
36. Billard M. Narcolepsy: Current treatment options and future approaches. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4:557–566.
37. Billiard M, Besset A, Montplaisir J, Laffont F, Goldenberg F, Weill JS et al. Modafinil: a double-blind multicenter study. *Sleep* 1994; 17:107–112.
38. U.S. Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. *Neurology* 2000; 54:1166–1175.
39. Schwartz JR, Feldman NT, Bogan RK, Nelson MT, Hughes RJ. Dosing regimen of modafinil for improving daytime wakefulness in patients with narcolepsy. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26:252–257.
40. Guilleminault C, Raynal D, Takahashi S, Carskadon M, Dement W. Evaluation of short-term and long-term treatment of the narcolepsy syndrome with clomipramine hydrochloride. *Acta Neurol Scand* 1976; 54:71–87.
41. Wise MS, Arand DL, Auger RR, Brooks SN, Watson NF. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007; 30:1712–1727.
42. Mitler MM, Harsh J, Hirshkowitz M, Guilleminault C. Long-term efficacy and safety of modafinil for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Sleep Med* 2000; 1:231–243.
43. Multicenter Study Group. A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2002; 25:42–49.
44. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007; 369:499–511.
45. Thorpy M. Therapeutic advances in narcolepsy. *Sleep Med* 2007; 8:427–440.
46. Zvosec DL, Smith SW, Hall BJ. Three deaths associated with use of Xyrem. *Sleep Med* 2009; 10:490–493.
47. Thorpy MJ. Short term triazolam use improves nocturnal sleep of narcoleptics. *Sleep* 1992; 15:212–216.

48. Powell NB, Schechtman K B, Riley RW, Guilleminault C, Chieng RP, Weaver EM. Sleepy driver near-misses may predict accident risks. *Sleep* 2007; 30:331–342.
49. Lin JS, Dauvilliers Y, Arnulf I. An inverse agonist of the histamine H(3) receptor improves wakefulness in narcolepsy: studies in orexin-/-mice and patients. *Neurobiol Dis* 2008; 30:74–83.
50. Fujiki N, Yoshida Y, Ripley B, Mignot E, Nishino S. Effects of IV and ICV hypocretin-1 orexin A in hypo cretin receptor-2 gene mutated narcoleptic dogs and IV hypocretin-1 replacement therapy in a hypocretin ligand deficient narcoleptic dog. *Sleep* 2003; 26:953–959.

Pınar Güzel Özdemir, Yrd.Doç.Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Van; **Yavuz Selvi**, Doç.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Konya; **Tezay Çakın Güleç**, Uzm. Dr., Türkan Özilhan Bornova Devlet Hastanesi, İzmir; **Mustafa Güleç**, Doç. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir.

Yazışma Adresi/Correspondence: Pınar Güzel Özdemir, Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri ABD, Van, Turkey. E-mail: pguzelozdemir@yahoo.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol6/no3/

Çevrimiçi yayım / Published online 15 Ocak/January 15, 2014; doi: 10.5455/cap.20140115073522
