



Santral Nedenli Hipersomnilere Klinik Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı

Clinical Approach Hypersomnia of Central Origin and Differential Diagnosis

• Ayşın Kısabay Ak, • Ayşegül Şeyma Sarıtaş, • Yağmur İnalkaç Gemici, • Hikmet Yılmaz

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Öz

Hipersomni ve gündüz aşırı uykululuk, uyku tıbbi ile uğraşan hekimlerin sıklıkla karşılaştıkları durumlardır ve uyku hastalıkları ile ilişkili sık görülen belirtiler olmalarına rağmen göz ardı edilebilmektedirler. Toplumumuzda bir süre devam eden uyku yoksunluğunun sebep olabileceği gündüz aşırı uykululuğun normal görülme eğilimi hipersomni ile seyreden hastalıkların tanınmasını zorlaştırmaktadır. Hipersomni, gündüz aşırı uykululuk ve/veya aşırı uyku ihtiyacı veya artan uyku miktarı için kapsamlı bir tanım olarak kullanılmaktadır. Klinik pratikte; geceleri uzamış uyku süreleri, her yerde ve kolayca uykuya dalma, tekrarlayan uyku atakları ve gündüz aşırı uykulu olma hali ile karşımıza çıkmaktadır. Hipersomni, uyku bozuklukları başta olmak üzere nörolojik ve metabolik hastalıkların belirtisi olabilmekte ya da madde, ilaç kullanımı veya travmaya bağlı ortaya çıkabilmektedir. Gün içinde ortaya çıkan uyku atakları, kişilerin akademik veya mesleki performansının etkilenmesine, bilişsel fonksiyonların ve sosyal ilişkilerinin bozulmasına ayrıca yaşamı tehdit eden trafik veya iş kazalarının ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir. Kişilerin yaşam kalitesinde önemli ölçüde bozulma meydana getiren bu belirtinin incelenmesi, neden olan hastalıkların tanı ve tedavisi önemlidir. Bu gözden geçirme yazısı ile hipersomniye neden olan uyku hastalıklarının epidemiyolojik, patofizyolojik, klinik açıdan ele alınması, tedavisi ve ayırıcı tanıda önemli olan noktaların vurgulanması planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hipersomni, gündüz aşırı uykululuk, klinik, tanı

Abstract

Hypersomnia and excessive daytime sleepiness are commonly encountered by physicians dealing with sleep medicine. Although these are common symptoms associated with sleep disorders, they can be ignored. The tendency of excessive daytime sleepiness, which might be caused by sleep deprivation that continues for a while in our society, makes it difficult to diagnose diseases with hypersomnia. Hypersomnia is used as a comprehensive definition for excessive daytime sleepiness and/or excessive need for sleep or increased amount of sleep. Clinically, it presents with prolonged sleep times at night, falling asleep easily and everywhere, recurrent sleep attacks, and excessive daytime sleepiness. Hypersomnia can be either a symptom of neurological and metabolic diseases, especially sleep disorders, or develop due to substance, drug use, and trauma. Sleep attacks occurring during the day can affect individuals' academic or professional performance, disrupt their cognitive functions and social relations, and cause life-threatening traffic or work accidents. It is crucial to examine this symptom, which causes a significant deterioration in the quality of life of people, and to diagnose and treat the diseases causing it. This review article plans to address the epidemiological, pathophysiological, clinical aspects of sleep disorders that cause hypersomnia, treatment and emphasize the critical points in the differential diagnosis.

Keywords: Hypersomnia, excessive daytime sleepiness, clinic, diagnosis

Giriş

Uyku, canlıların günlük aktivitelerini devam ettirebilmek için enerji kazanmak amacıyla gerçekleştirdiği bir dinlenme halidir. Düzenli uyku; stres kontrolü sağlar, depresyon riskini azaltır, belleği güçlendirir, dikkat dağınıklığı riskini azaltır. Tüm bunların yanında bağışıklık sistemini güçlendirir, protein sentezini artırır, solunum, dolaşım, iskelet sistemi ve hormon fonksiyonlarını düzenler (1).

Yaşa göre gerekli olan uyku miktarları bebeklerde 12-15 saat, çocuklarda 9-11 saat, yetişkinlerde 7-9 saat ve yaşlılarda 7-8 saattir (2).

Hipersomni ya da hipersomnolans; yaş aralığına göre kişinin yeterli miktarda uyku almasına rağmen kendini yorgun ve halsiz hissetmesi, buna bağlı olarak uzamış uyku süreleri, gün içerisinde tekrarlayan uyku atakları geçirmesine sebep olan nörolojik bir hastalıktır (1,3).

Hipersomni, uzamış uyku süreleri, her yerde ve kolayca uykuya dalma, tekrarlayan uyku atakları ve gündüz aşırı uykulu olma ile karakterize bir klinik tablodur. Gündüz aşırı uykululuk (GAU) terimini kapsar ve gece uyku süresinde artışı da ifade edebilir (3). Bireyin uyanık ve dikkatinin normal düzeyde olması gereken zamanda kontrol edilemeyen uykuya gitme eğilimi varlığıdır. Bu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Ayşegül Şeyma Sarıtaş, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
Tel.: +90 506 609 03 94 E-posta: aseymasrts@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-1111-1921
Geliş Tarihi/Received: 20.12.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 14.02.2022

©Telif Hakkı 2022 Türk Uyku Tıbbi Derneği / Türk Uyku Tıbbi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

durum okulda, toplantıda, araçta yolcu olarak bulunurken ve hatta araç kullanırken ortaya çıkabilir (1).

Hastalar tarafından GAU semptomları sersemleme, durgunluk, cansızlık, uyuşukluk, halsizlik, yorgunluk, ağırlık gibi sübjektif terimler ile tanımlanabilmektedir (4). Yorgunluk, fatig ve halsizlik gibi durumlar hastaların en yaygın şikayetlerinden bazılarıdır (4,5). Halsizlik, hareket ya da bir işi yaptıktan sonra ortaya çıkmaktadır, uyuma söz konusu değildir (6). Fatig ise sübjektif bir fiziksel veya mental enerji yokluğunu ifade eder (7). GAU'nun letarji ya da stupordan da ayırt edilmesi de önemlidir. Letarji ve/veya stupor genellikle tıbbi hastalık ya da yapısal santral sinir sistemi (SSS) hastalığına bağlı gelişen nörolojik bozukluklarda gözlenir (6).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), en sık yeti kaybına sebep olan uyku hastalığıdır. Özellikle GAU'ya yol açan, hipersomni ayırıcı tanısında yer alan OUAS'nin aynı zamanda hipersomni yapan hastalıklarla da birlikteliği de söz konusu olduğundan dolayı OUAS'den de kısaca bahsetmek gerekmektedir.

OUAS

Giriş

OUAS, uyku sırasında üst solunum yolunda tekrarlayan kısmi veya tam tıkanma atakları, artan solunum çabası, oksijen desatürasyonu, uyku kesintisi ve GAU ile karakterize bir hastalıktır (8).

Uykuda bozulmuş solunum sonucu hipoksi, reoksijenasyon, hiperkapni ve arosallar ile sonuçlanan uyku bozukluğu meydana gelmektedir (9,10).

Epidemiyoloji

OUAS orta yaşlı kadınların %3-9'unu ve erkeklerin %10-17'sini etkilemektedir (8). Spesifik morbiditesi olan seçilmiş hasta popülasyonlarında ise bu oran %30-40 civarındadır (11-15). OUAS için risk faktörleri arasında en belirgin olan erkek cinsiyet ve obezitedir. Kadın ve erkek oranı 1/3'tür (16).

Klinik

Semptomlar tek tek olabileceği gibi tanıda bu üç semptomun birlikte olması (horlama+tanımlı apne+GAU) OUAS için oldukça belirleyicidir (17). Hastaların şikayetleri gece ve gündüz şikayetleri olarak iki grupta incelenebilir:

Gece şikayetleri

Horlama en belirgin semptomdur (18). OUAS'de izlenen tipik horlama şekli, arada sessiz dönemlerin eşlik ettiği giderek artış gösteren şiddetli bir horlamadır. Hastalar apne periyodu içinde uyanırlarsa, nefes alamama veya boğulma hissi tarif edebilmektedir. Horlama sıklıkla hastaların yatak partnerleri tarafından farkedilmektedir (19,20). Huzursuz uyku ve nefes alma çabasına bağlı olarak, uykuda çok sık hareket etme sebebi ile özellikle boyun ve göğüs bölgesinde olmak üzere terleme OUAS hastalarının yaklaşık yarısında bulunmaktadır (20,21). Hastaların %85'inden fazlasında noktüri şikayeti ve %28'inde gecede 4-7 arasında noktüri sıklığı mevcuttur (22,23). Artan göğüs içi basıncı, sık uyanma atakları ve artmış atriyal natriüretik peptit salınımı noktüriye neden olan mekanizmalardır (24).

Gastro-özefageal reflüde OUAS hastalarında sık karşılaşılan bir şikayettir. Artmış solunum eforu ile artan karın içi basınç gastro-özefageal sfinkterin gevşemesine ve mide içeriğinin özofagusa kaçmasına neden olmaktadır. Bu duruma bağlı olarak hastalarda mide yanması ve reflü semptomları ile uyanma şikayeti ortaya çıkabilmektedir. Bu durumun dışında, hastaların yaklaşık %74'ünde ağız kuruması ve su içme isteği ile uyanma şikayeti mevcuttur (20). Daha nadir olmakla birlikte bruksizm de OUAS'ye eşlik edebilmektedir (25).

Gündüz semptomları

OUAS'de sık karşılaşılan bir diğer semptom ise GAU'dur. Uyku sırasında tekrarlayan apne, hipopne, arousallar sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle hastalar gün içinde aşırı uyku ihtiyacı hissetmektedirler. Oluşan aşırı uykululuk kişilerin gündüz motor ve mental aktivitelerini de olumsuz yönde etkileyerek; ciddi iş ve trafik kazalarına neden olabilmesi sebebi ile hayati önem taşıyan bir şikayettir (26).

OUAS olan olgularda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, kalitesiz ve yetersiz uyku; anormal motor aktivite, baş ağrısı ve yorgunluk hissine sebep olabilmektedir. Hastalar sabahları frontal ya da diffüz baş ağrısından yakınabilmektedir (26). Tekrarlayan hipoksemi ve uyku bölünmesi, kognitif fonksiyonları etkileyerek çevreye uyum zorluğu yaratabilmektedir, buna bağlı olarak anksiyete ve depresyon belirtileri ortaya çıkabilir. Bu da kişinin aile, iş hayatı sosyal yaşantısını etkileyerek yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilmektedir (9,27).

Patogenez

OUAS patogenezinin anlaşılmasındaki son gelişmeler, bu bozukluğun heterojenliğine yeniden dikkat çekmiştir. Bozulmuş üst hava yolu ve faringeal dilatör kas aktivitesi arasındaki etkileşimin birincil neden olarak OUAS'nin patogenezinde önemli rol oynadığı uzun zamandır düşünülmektedir. Bununla birlikte, faringeal kasların nöral kontrolü ve OUAS patogenezinde katkıda bulunmadaki rolleri, uyku başlangıcı sırasında basitçe kas kontraktilesinin kaybından çok daha karmaşıktır. Hava yolu daralması sırasında uyanma eğilimi ve solunum kontrol sisteminin stabilitesi gibi diğer anatomik olmayan özellikler veya fenotipler de OUAS gelişimine önemli katkı sağlamaktadır (28). Bu özelliklerin her birinin OUAS patogenezinde katkısı, hastalar arasında ve OUAS şiddeti ile değişmektedir (29).

Tanı

OUAS'nin kesin tanısı için polisomnografi (PSG) tetkiki yapılmalıdır (30-32).

Tedavi

Genel Yaklaşımlar

Hasta OUAS ve komplikasyonları hakkında bilgilendirilmelidir. Tedavide ilk adım genel önlemlerin (kilo verme, alkol ve sedatif kullanımından kaçınma, eşlik eden hastalıkların tedavisi) alınmasıdır.

Farmakolojik Tedaviler

OUAS'nin etkin bir farmakolojik tedavisi yoktur, ancak eşlik eden hastalıklar ve birincil tedaviye rağmen gündüz uyku hali devam etmesi durumunda ek farmakolojik tedavi önerilebilmektedir (33).

Pozisyon Tedavisi

Pozisyonel tedavi, OUAS için kullanılabilen basit, ucuz ve etkin bir tedavi yöntemidir.

Ağız İçi Aparatlar

Ağız için aparatlar diğer tedavi yöntemlerini kullanamayan hastalar için önerilmek ile birlikte etkinliği kanıtlanmamıştır (34).

Pozitif Hava Yolu Basıncı (PAP) Tedavisi

OUAS'de etkin olduğu kesin olarak gösterilmiş birincil ve tek tedavi PAP tedavisidir (35). Sürekli pozitif hava yolu basıncı (*continuous positive airway pressure*, CPAP), inspirasyon ve ekspirasyon da farklı basınçlar veren iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı (*bilevel positive airway pressure*, BPAP) ve basınç ayarını hastanın solunumundan aldığı sinyallere göre ayarlayan otomatik titrasyonlu PAP (*autotitrating positive airway pressure*, APAP) olmak üzere farklı tedavi seçenekleri bulunmakla birlikte; CPAP, tüm OUAS hastalarında birincil tedavi olarak kullanılmaktadır (36,37).

Cerrahi Tedavi

OUAS'de eşlik edebilen, üst hava yolu obstrüksiyonuna neden olan; septum deviasyonu, konka hipertrofisi, damakta artmış yağ ve yumuşak doku bulunması, çene ile ilgili patolojiler gibi komorbid durumlarda değerlendirilmesi gereken bir tedavi seçeneğidir (36-38).

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması 3'te aşırı uykululuğun santral nedenleri alt grubu yeniden düzenlenmiştir (Tablo 1) (3). Gündüz aşırı uykululuğunun değerlendirilmesi, anamnez ve fizik muayeneyle başlayıp elektrofizyolojik, hormonal ve bilişsel bileşenleri de içerecek şekilde olup tanı araçları ile devam etmelidir (5).

Tanı konulmasında PSG'nin yanında çoklu uyku latans testi (ÇULT) ve uyanıklığın sürdürülmesi testi (5,39) gibi objektif testlerde yer almaktadır. Anamnezin yanı sıra Epworth uykululuk ölçeği (EUÖ) (40), Stanford uykululuk ölçeği (SUÖ), Pittsburg uyku kalitesi ölçeği, Karolinska uykululuk ölçeği gibi anketlerle günlük düzeyde, bireyin uykululuk algılaması hakkında bilgi edinilmektedir (41).

Tablo 1. Aşırı uykululuğun santral nedenleri (3)

1. Narkolepsi tip 1
2. Narkolepsi tip 2
3. İdiyopatik hipersomni
4. Kleine-Levin sendromu
5. Tıbbi bozukluğa bağlı hipersomni
6. Psikiyatrik bozukluk ile ilişkili hipersomni
7. İlaç ya da maddeye bağlı hipersomni
8. Yetersiz uyku sendromu
9. İzole semptomlar ya da normal varyantlar-uzun uykucular
Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması tanı kriterleri (ICSD-3)

Narkolepsi

Giriş

OUAS'den sonra en sık yeti kaybı sebebi olan narkolepsi; kronik seyirli, GAU, karşı konulamaz uyku atakları, hızlı göz hareketi (REM) uykusu bozukluklarından kaynaklanan katapleksi, uyku paralizi, hipnogojik ve hipnopompik halüsinasyonlar ile karakterize uyku bozukluğudur. Hastalığın klasik belirti dörtlüsü; GAU, katapleksi, uyku paralizi ve hipnogojik varsanların tümü hastaların sadece %10'unda birlikte görülmektedir (3,42).

Tarihçe

1880 yılında Gélinau (43) tarafından narkolepsi terimi kullanılmıştır. Gélinau (43), GAU hali ve "astasia" olarak adlandırdığı kas güçsüzlüğünü katapleksi ile birlikte seyreden bir nörolojik hastalık olarak tanımlamıştır. Katapleksinin emosyonel tetikleyicilerle ortaya çıktığına ve epilepsilerden farklı bir hastalık olduğuna dikkati çekmiştir. Katapleksi terimini ise ilk defa Löwenfeld (44) kullanmıştır. Narkolepsi nadir görülen bir hastalık olarak değerlendirilirken, Birinci Dünya Savaşı'nı takiben ortaya çıkan ensefalitis lethargica epidemisi sonrasında çok sayıda olguda narkolepsi hastalığı gelişmesi üzerine tanımlanmıştır (45).

Epidemiyoloji

Batı toplumlarında narkolepsi yaygınlığı yaklaşık 1/2,000 oranındadır (46). Kadınlar ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir. Başlangıç yaşı sıklıkla ergenlik ve genç erişkinlik olup ilk pik 15 yaşında, ikinci pik ise 35 yaşında görülmektedir (47).

Klinik

Narkolepsi engellenemeyen uyku atakları, GAU hali, katapleksi, hipnogojik veya hipnopompik halüsinasyonlar, uyku paralizi ve otomatik davranışlar ile karakterizedir. ICSD-3, aşırı uykululuk ile seyreden santral orijinli hastalıklar arasında narkolepsi tip 1 ve narkolepsi tip 2 olarak gruplandırılmıştır (Tablo 2, 3).

Tablo 2. Narkolepsi tip 1'in tanı kriterleri (3)

Narkolepsi tip 1:

A ve B kriterleri karşılanmalıdır.

A. En az üç ay süreyle günlük karşı konulamaz uyku gereksinimi veya uyku dönemleri olmalıdır.

B. Aşağıdaki kriterlerden bir veya ikisinin varlığı.

1. Katapleksinin varlığı ve çoklu uyku latans testinde (ÇULT) ortalama uyku latansının 8 dakika veya daha kısa olması ve en az iki seansta hızlı göz hareketi (REM) ile başlayan uyku (SOREMP) olması. REM ile başlayan uyku (uykunun ilk 15 dakikasında olan REM) bir gece önce yapılan standart polisomnografi çalışmasında mevcutsa ÇULT testinde sadece bir SOREMP olması yeterlidir.

2. Beyin omurilik sıvısında (BOS) immünoreaktif yöntem ile ölçülen hipokretin düzeyinin 110 pikogram/mililitreden (pg/mL) düşük veya sağlıklı olgulardan alınan örneklerin 1/3'ünden düşük bulunmalıdır.

3. Burada önemli bir nokta, katapleksi ve SOREMP olmasa dahi, BOS'de hipokretin seviyesi düşük bulunur ve A kriterleri karşılanırsa narkolepsi tip 1 tanısı konulur (ICSD3).

Önceden narkolepsiler katapleksili ve katapleksisiz narkolepsi olarak gruplandırılırken son ICSD sınıflamasında beyin omurilik sıvısındaki (BOS) hipokretin/oreksin (H/O) düzeyine göre sınıflandırılmaktadır (3,48).

Gündüz Aşırı Uyku Hali

GAU, narkolepsi için genellikle ilk ve en belirgin belirtidir. Uyanıklığın sürdürülememesi başlangıçta monoton ortamlarda görülürken hastalığın ilerlemesi ile okulda, iş yerinde, yemek yerken karşı konulamayan uyku atakları meydana gelir. Uyku atakları gün boyunca birçok kez tekrarlayabilir. Tipik olarak hastalar, uyku atağından sonra dinlenmiş ve tazelenmiş olarak uyanırlar. Bu özellik narkolepsiyi diğer hipersomnilerden ayırt etmede önemlidir (49).

Katapleksi

Narkolepsinin en karakteristik semptomu olup olguların %40-60 kadarında görülür. Sıklıkla gülme, sevinme gibi pozitif bir emosyonel uyarı ile tetiklenebileceği gibi sinirlenme, öfke, utanma gibi negatif duygular da ortaya çıkmasına sebep olabilir. Ani ve geçici bilateral kas tonus kaybı olarak tanımlanmaktadır. Tüm ekstremiteler ve boyun kasları etkilenebileceği gibi, çene gibi sınırlı kas grupları da etkilenebilir. Uyku atağından bağımsız olarak ortaya çıkar, genellikle hastanın destek bulmasını veya oturmasını sağlayacak düzeyde olup, düşme ve yaralanmalar nadir olarak meydana gelir (49,50).

Kataplektik atak sırasında hastanın solunum, sfinkter ve ekstraoküler kas hareketleri etkilenmemektedir. Bilinçlilik durumu korunmuştur. Etkilenmemiş kas grupları da dahil olmak üzere derin tendon reflekslerinde kayıp olabilir ve babinski bulgusu saptanabilir (49,50).

Atak sıklığı, kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir. Atakların süresi genellikle iki dakikadan kısadır, nadiren daha uzun sürmektedir. Uzun ataklarda REM uykusuna geçiş olabilir ve

buna hipnagogik varsanlar eklenebilir (49,50). Ataklara yüz bölgesinde kas seyirmeleri, çocukluk çağında ise diskinetik hareketler eşlik edebilir (51).

Katapleksiye yönelik ilaçların kesilmesi veya yoksunluğu sırasında birkaç gün süreyle saatler süren "status kataleptikus" adı verilen katapleksi atakları gelişebilir (48).

Uyku Paralizisi

Uykuya dalarken veya uandıktan sonra gelişebilir. REM uykusundan uyanıklığa geçişle birlikte ekstraoküler kaslar ve solunum kasları haricinde atoni meydana gelir. Bilinç açıktır ancak konuşma, hareket etme yetisi kaybolur ve bu durum yoğun anksiyeteye neden olur. Göğüste baskı hissi gelişebilir. Uyku paralizisi, kendiliğinden veya taktik/sözel uyarılarla daha kısa sürede düzelebilir. Hasta atak sonrası her şeyi hatırlamaktadır (48,51).

Hipnagogik ve Hipnopompik Halüsinasyonlar

Narkolepside, uykuya dalma sırasında hipnagogik, daha seyrek olmak üzere de uykudan uyanırken hipnopompik halüsinasyonlar ortaya çıkmaktadır. Hipnagogik halüsinasyonlar canlı, renkli, sıklıkla korkutucu görsel imajlar olup, hastalar bir yabancı veya hayvan silüeti gördüklerinden yakınırırlar (52). Daha nadir olarak taktik, sesli veya koku ilişkili halüsinasyonlar ortaya çıkmaktadır. Ancak halüsinasyonların, narkolepsi dışında uyku yapısını bozan ilaçların (serotonerjik ve antikolinerjik antidepresanlar) kullanımında da görülebilmesi göz önünde tutulmalıdır (49,50).

Uyku Problemleri

Narkolepside sıklıkla uykuyu devam ettirme gücünün olup, uyku yapısı bölünmüştür (48). Uykunun yavaş göz hareketleri (NREM) evre 1 süresi uzamıştır. Uykuda periyodik bacak hareketleri (PBH), REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB) ve parasomniler daha sık görülür. Hastalığa obstrüktif uyku apnesinin (OUA) eşlik etmesi narkolepsi tanısını güçleştirmektedir. OUA tanısı alan hastalar, narkolepsi ve katapleksi birlikteliği yönünden değerlendirilmelidir (3,53).

Psikiyatrik ve Diğer Bozukluklar

Narkolepsi tedavi edilmediğinde; hastaların yaklaşık %20'sinde majör depresyon, sosyal fobi ve sosyal ilişkilerinde bozulma görülmektedir (54). Ayrıca olgularda otomatik bozukluklar (%50), görme bozukluğu, çift görme gözlenebilir (48,54).

Patogenez

H/O, 1998 yılında iki farklı laboratuvarında eş zamanlı olarak tanımlanmış olup, iki farklı isimle anılmaktadır (55). H/O uyanıklık sırasında salgınmaktadır ve bu uyanıklığın sürdürülmesini, REM uykusuna uygunsuz geçişlerin engellenmesini sağlamaktadır. Hipotalamustaki H/O nöronları tuberomamiller nükleus, raphe nükleus ve lokus seruleus gibi beyin bölgeleri ile etkileşim halindedir. Ayrıca bazal ön beyin, pedinkülopontin tegmental ve laterodorsal tegmental alanlardaki kolinerjik nöronlar H/O sistemi tarafından uyarılmaktadır (56).

H/O sisteminin iştahta artışa karşın, metabolizmayı hızlandırdığı ve enerji tüketimini artırdığı düşünülmektedir (57).

Lateral hipotalamustan salgılanan hipokretin A ve hipokretin B nöropeptidlerinin yokluğu veya azlığı narkolepsi gelişimi ile

Tablo 3. Narkolepsi tip 2'nin tanı kriterleri (3)

Narkolepsi tip 2:

A-E kriterleri mutlaka bulunmalıdır.

A. En az üç ay süreyle gündüz periyodlar halinde karşı konulamaz uyku gereksinimi veya uyku dönemleri olmalıdır.

B. Çoklu uyku latansı testinde (ÇULT) ortalama uyku latansının 8 dakika veya daha kısa olması ve en az iki seansta hızlı göz hareketi (REM) ile başlayan uyku (SOREMP) olması. REM ile başlayan uyku bir gece önce yapılan standart polisomnografi çalışmasında mevcutsa ÇULT'de sadece bir SOREMP olması yeterlidir.

C. Katapleksi olmamalıdır.

D. Beyin omurilik sıvısında (BOS) hipokretin seviyesi hiç ölçülmemiş olmamalı veya immünoaktif yöntemle ölçülen hipokretin düzeyi >110 pg/mL'den veya sağlıklı olgulardan alınan örneklerin 1/3'ünden yüksek bulunmalıdır.

E. Hipersomnolans ve/veya ÇULT bulguları yetersiz uyku süresi, obstrüktif uyku apne sendromu, gecikmiş uyku fazı bozukluğu, ilaç-madde etkisi veya yoksunluğu ile açıklanamamalıdır.

(ICSD-3)

Notlar:

1. Sonradan katapleksi gelişirse tip 1 olarak yeniden sınıflanır.
2. İleriki bir dönemde BOS hipokretin düzeyi 110 pg/mL'den veya sağlıklı normal olgulardan alınan örneklerin 1/3'ünden düşük bulunması durumunda narkolepsi tip 1 olarak yeniden sınıflanır.

ilişkili bulunmuştur. Bunlar Oreksin-A (OX₁) ve Oreksin-B (OX₂) reseptörlerine bağlanarak etki etmektedirler. H/O eksikliğinin; monoaminerjik sistemlerde düzensizliğe yol açarak REM uykusu bozukluğu ve GAU gibi belirtiler ile seyreden narkolepsi gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (58). Narkolepsi tip 1'de lateral hipotalamustan H/O salgılayan nöron sayısının %90 oranında azaldığı, histaminerjik nöron sayısında da artış olduğu gösterilmiştir (59).

Narkolepsi tip 2'de ise H/O düzeyi normal sınırlar içinde olup, olguların %24'ünde zaman içinde H/O A seviyesinin azaldığı ve bu olguların yarısında ileriki dönemde katapleksi geliştiği görülmektedir (60).

Narkolepsi hastalarında HLA ve T-hücre reseptörleri ile ilişkili polimorfizmlerin varlığı otoimmün sürecin de önemini göstermektedir (61). Çalışmalarda, HLA antigeni olan DQB1*06:02 narkolepsi ile ilişkili bulunmuştur. Narkolepsi tip 1 hastalarının %90-95'inde ve narkolepsi tip 2 hastalarının %45-50'sinde DQB1*06:02 saptanmıştır. Ancak genel popülasyonun %25'inde de bu genin bulunması klinik pratikteki spesifikliğini büyük ölçüde kısıtlamaktadır (62).

Genetik faktörlerin de rol oynadığı gösterilmiştir. Narkolepsi sıklığı, narkolepsi hastalarının çocuklarında ve birinci derece akrabalarında %1, tek yumurta ikizlerinde her iki kardeşte %20-35 olup, genetik faktörlerin dışında diğer faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir (63).

Tanı

Üç aydan uzun GAU olan tüm olgular narkolepsi açısından da değerlendirilmelidir. Tanıya yönelik değerlendirmenin doğru yapılabilmesi ve narkolepsi dışında GAU'ya neden olabilecek durumların dışlanması için nesnel ve öznel testler kullanılmaktadır. Aşırı uykululuğu değerlendirmek üzere EUÖ (>15/24 puan), SUÖ gibi anketler yapılabilir (41,64).

Tüm olgular PSG ile değerlendirilip yeterli uyku süresi (>6 saat) sağlandığı belirlenerek ve eşlik eden OUAS, PBH gibi aşırı uyku haline neden olabilecek diğer uyku bozuklukları ayırılmalıdır.

Polisomnografide spontan uyanmalar, azalmış uyku etkinliği, artmış yüzeysel uyku, artmış PBH, RUDB, atonizis REM uykusu ve REM ile başlayan uyku (SOREMP) görülebilir (65). Narkolepsi tip 1 olgularında uyku daha az stabildir, sık uyku evre geçişleri ve artmış SOREMP ve diurnal REM uykusunda artış izlenir. SOREMP görülen diğer nedenler arasında majör depresyon, sirkadiyen ritim bozuklukları, REM uykusu deprivasyonu, ilaca bağlı REM uykusunun baskılanması, uykuda solunum bozukluğuna (USB) bağlı REM uykusunun bozulması sayılmaktadır (48).

ÇULT'den önce en az bir hafta süre ile uyku günlüğü ile beraber aktigraf kaydının tutulması önerilmektedir.

BOS H/O düzeyinin 110 pg/dL'den düşük veya sağlıklı olgulardan alınan örneklerin 1/3'ünden düşük bulunması narkolepsi tip 1 için tanı koydurucudur (3,60). Bu testin endikasyonları hastanın psikotrop ilaç kullanmaya devam etmesinin gerektiği durumlar, tedavi edilmemiş OUA, yetersiz uyku veya vardiyalı çalışma ve hastanın 5 yaş altında olması gibi geçerli bir ÇULT'nin yapılamadığı durumlardır (5,62).

Nöroradyolojik görüntüleme rutin olarak önerilmez ancak sekonder narkolepsi lehine değerlendirilen olgularda radyolojik görüntüleme yapılmalıdır (5).

Tetikleyici Faktörler

Son yıllarda narkolepsinin görülme sıklığında bahar aylarında artış olduğu vurgulanmaktadır. Streptokokal farenjitin tetikleyici faktör olabileceği düşünülmektedir (66).

Kış enfeksiyonlarının dışında pandemi influenza aşısında diğer aşılarla oranla daha yüksek oranda bulunan influenza nükleoprotein A ile insan H/O₂ reseptörünün çapraz reaksiyonunun sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (67,68).

Narkolepsi gelişme riskini artıran bir diğer faktör ise doğum sırası olarak saptanmıştır. Üçüncü çocuk veya daha geç doğan çocuklarda narkolepsi gelişme riski 2,5 kat artmış olarak bulunmuştur (69).

Hipokretin yolağını etkileyen tümörler, multiple skleroz (MS), ensefalit, vasküler malformasyonlar, talamik infarkt, diseminensefalomyelit veya nörosarkoidoz gibi enflamatuvar hastalıkların yanı sıra Prader Willi sendromu, Niemann Pick tip C hastalığı sırasında da narkolepsi gelişimi gösterilmiştir (70,71).

Birliktelik gösteren hastalıkların araştırıldığı yayınlar da mevcuttur. Danimarka'da yapılan bir olgu kontrol çalışmasında enfeksiyonlar, neoplaziler, endokrin ve metabolik (diabetes mellitus), psikiyatrik, nörolojik (epilepsi), kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı), göz, sindirim sistemi, deri ve diskopatileri de içeren kas iskelet sistemi hastalıkları, üst solunum yolu enfeksiyonları, OUA, infertilite daha sık görülmüştür (72). Geniş olgu serisinin yer aldığı bir çalışmada narkolepsi hastalarında mental hastalık gelişiminin 3,8 kat, sindirim sistemi hastalıklarının 2,7, sinir sistemi ve duyu organları ilişkili morbiditenin 3,7 kat arttığı da gösterilmiştir (73). Hastalıkların varlığının etkisiyle de ölüm riskinin de 1,3-1,5 kat düzeyinde arttığı görülmüştür (72).

Ayırıcı Tanı

Narkolepsi hastalığının semptomlarına göre ayırıcı tanısını yapmak gerekirse;

- GAU'da; uyku deprivasyonu, obstrüktif ve santral USB, PBH, huzursuz bacak sendromu (HBS), sirkadiyen ritim bozuklukları, depresyon-duygudurum bozuklukları, idiyopatik hipersomni (IH), Kleine-Levin sendromu (KLS), nörolojik hastalıklar [Parkinson hastalığı, MS, myastenia gravis (MG), inme, intrakraniyal kitleler], genetik hastalıklar, hiperkapnik solunum yetmezliği.

- Kataplekside; epilepsi, MG, vertebroziler yetmezlik, hipotalamus veya beyinsapı lezyonları, orta beyin tümörleri, Niemann Pick hastalığı tip C.

- Hipnagogik/hipnopompik halüsinasyonlar varlığında; beyin tümörleri, psikoz, demans, toksik madde maruziyeti, uyku terörü, kabus.

- Uyku paralizisinde; uyku deprivasyonu.

- Otomatik davranışta; uyku deprivasyonu, epilepsi ayırıcı tanısı yapılmalıdır (42,74).

Tedavi

Narkolepsi tedavisinde; farmakolojik tedaviler davranışsal düzenlemeler ile desteklenmelidir (75,76). Her 4 saatte bir 15-20

dakikalık şekerleme molaları, düzenli uyku uyanıklık siklusu, iyi uyku hijyeninin sağlanması ve sabahları düzenli spor yapılması tedaviye olumlu katkı sağlayabilir (77,78). Hasta vardiyalı işlerde, dikkat gerektiren ve mola verilmeyen işlerde çalışmamalıdır (77). Düşük karbonhidratlı ve yüksek protein içerikli beslenmenin gündüz uykululuğuna olumlu katkısı olduğu gösterilmişse de, temel tedavi yaklaşımı arasında yer almamaktadır (78). GAU'da uyanıklığı artırıcı ilaçlar temel tedavilerdir.

Kafein, tarihsel olarak ilk kullanılan ajandır. Adenozin reseptörlerini antagonize ederek sinaptik dopaminerjik etkinliği dolaylı yoldan artırmaktadır. Uykululuk haline etkili olabilmesi için yüksek miktarda kullanılmaları; kardiyovasküler yan etkilere neden olması ve gece uykusu üzerine olan olumsuz etkisi nedeni ile tercih edilmemektedir (78).

Daha sonra amfetamin ve metilfenidat gibi uyarıcı ilaçlar tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda kullanıma giren modafinil ve sodyum oksibat (SO) da yaygın olarak kullanılan ilaçlardır.

Uyku Tıbbı Amerikan Akademisi (AASM) 2007 tedavi kılavuzunda amfetamin, metamfetamin, dekstroamfetamin ve metilfenidatın GAU'da etkili oldukları belirtilmekle birlikte, yarar-zarar oranıyla ilişkili net bir bilgi bulunmamaktadır. Özellikle ciddi uykululuğu olan ancak diğer tedavilerin etkisiz olduğu hastalarda kullanılmaktadır (79).

Metilfenidat, oldukça sık kullanılan psikostimulanlardandır. Primer olarak monoaminlerin geri alımını (esas olarak dopamin) bloke etmenin yanında, dopamin ve norepinefrin düzey ve etkinliğini artırmaktadır. Amfetaminlerden farklı olarak veziküler monoamin transporter inhibisyonu yapmamaktadır. Günlük dozları 10-100 mg arasında değişmekte olup, etki süresi 4 saat, yarı ömrü 6 saattir. Kısa etkili formlar (10-20 mg) maksimum uyanıklık sağlanmak istendiği durumlarda ve modafinil ile etkin tedavi sağlanmadığı durumlarda tedaviye eklenebilir. Yavaş salınımlı formu ise, sabah tek doz ile gün boyu etkinlik sağlayabilmektedir (80-82).

Sinirlilik, baş ağrısı, iştah kaybı, çarpıntı ve tremor sık görülen yan etkileridir. Yan etkileri amfetamine benzemektedir ancak daha seyrek görülmektedir (80-82).

Amfetaminler, etkisini monoamin salınımı (katekolamin, serotonin) üzerinden göstermektedir. SSS'ye geçişi daha fazla olması sebebi ile uyanıklık üzerinde etkileri daha güçlüdür (79).

Monoaminerjik aktiviteyi artırarak etkili olmaları sebebi ile ciddi kardiyovasküler yan etkileri bulunmaktadır, bu nedenle ani ölüme sebep olabilirler. Hipertansiyonu, kalp hastalığı, hipertiroidisi ve ateroskleroza olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır (79). Kötüye kullanım ve tolerans gelişimi çok fazladır, ancak bu tablo olasılıkla hipokretin defekti nedeni ile narko-katapleksi olgularında daha seyrek görülmektedir (77). Bazı hastalarda ise ko-morbid psikiyatrik hastalıkların artmasına veya ortaya çıkmasına neden olabilirler. Uykusuzluğa neden olması sebebi ile ilaç alınma saatine dikkat edilmelidir. Diğer yan etkiler arasında bulantı-kusma, baş dönmesi, baş ağrısı, taşikardi, libido kaybı, impotans, tremor, konvülsif nöbet, bruksizm, kas kuvvetsizliği, kilo kaybı yer almaktadır (79). Nadiren motor tiklerin ortaya çıkmasına sebep olabilirler (75,76).

Modafinil; günümüzde artmış gündüz uykululuğu durumlarında ilk tercih edilen ilaçlardandır (83). Modafinilin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hipotalamustaki dopaminerjik, adrenerjik, histaminerjik sistemler üzerinden etki ettiği düşünülmektedir. Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında hücre dışı dopamin düzeyini artırdığı ve gama aminobütirik asiti (GABA) inhibe ettiği gösterilmiştir (84-86). GAU'nun yanı sıra kataplekside de yararlı olduğu görülmüştür (79).

Plazma yarı ömrü 13,8 saattir ve maksimum konsantrasyona 2-4 saatte ulaşmaktadır (87).

Randomize çalışmalarda, günlük 200-400 mg dozda kullanımının uykululuğu belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (87). Rezidüel uykululuğa iyi gelmesi sebebi ile bölünmüş dozlarda kullanım tercih edilmektedir. Sabah 100 mg dozunda başlanarak, 5 günde bir doz 50-100 mg artırılabilir (maksimum 600 mg/g) (79).

En sık görülen yan etkiler baş ağrısı ve bulantıdır. Tedavinin ilk haftalarında hızlı doz artımı baş ağrısının en önemli sebeplerinden biridir, bu nedenle doz artırımını yavaş yapılmalıdır (79).

Ciddi yan etkileri arasında Stevens-Johnson sendromu, anjiyoödem, psikoz, mani, halüsinasyonlar, intihar düşüncesi, bağımlılık ve kötüye kullanım bulunmaktadır (88).

Diğer yan etkileri ise; ağız kuruluğu, asteni, insomni, anksiyete, sinirlilik, diare, seksüel disfonksiyon, taşikardi, palpasyon, göğüs ağrısı, multipl organlarda sistemik enflamatuvar yanıt, konsantrasyon güçlüğü, depresyon ve parestezidir (79).

Modafinil aynı zamanda CYP3A4 sisteminin güçlü indükleyicisi ve CYP2C19 sisteminin zayıf inhibitörüdür. Modafinil oral kontraseptiflerin metabolizmasını hızlandırarak, kontrasepsiyonun etkinliğini azaltmaktadır. Sonuç olarak, modafinil ile tedavi edilen üreme çağındaki kadınlara, modafinil ile tedavi sırasında ve kesilmesinden sonraki 28 gün boyunca ek veya alternatif bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmelidir (88). CYP2C19 izoenziminin reversibl inhibisyonu nedeni ile; kalsiyum kanal blokörlerinin, statinlerin, omeprazolün, klomipraminin, klozapinin, selektif serotonin geri alım inhibitörülerinin (SSRI), buspironun, midazolamın, diazepamın, propranololün, fenitoinin ve warfarinin yarılanma ömrü uzamaktadır (79). Tolerans gelişimi açısından ise kesin bilgi bulunmamaktadır (79). Armodafinil, modafinilin R-enantiyomeridir, modafinil ile benzer etkinliğe sahip olduğu düşünülmektedir. Bölünmüş dozlarda alınan modafinilden farklı olarak günün ilerleyen saatlerinde serumda daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır, bu nedenle genellikle sabah tek doz olarak alınmaktadır (89). Yan etki profili ise, modafinile benzemektedir (79).

Hamilelerde, emzirenlerde, 16 yaşın altında, kontrolsüz hipertansiyonda, kardiyak patoloji varlığında modafinil ve armodafinil kontrendikedir (79).

SO; hem GAU'da hem de kataplekside etkili olan gamma-hidroksibütirik asitin tuz formudur (79). SO'nun etkisi, GABA üzerinden dopaminerjik aktiviteyi baskılayarak ortaya çıkmaktadır. Hem kendisinin, hem de GABA-B reseptörlerini bağlayarak sedatif ve anestetik özellikler göstermektedir (90,91). Atılım yolu akciğerlerdir (75,76).

Etkisini gece uyku bölünmelerini azaltarak ve yavaş dalga uykusunu artırarak sağlamaktadır (92). Diğer tedaviler uyanıklığı

sağlamak için gün içinde dozlandırılırken, SO yatmadan önce ve gece dozlanan bir GABA-B agonistidir. Bu da gece uykusu kalitesinin artmasına ve sonuç olarak gündüz uykululuk halinin azalmasına neden olmaktadır (93).

Kısa yarılanma ömrü nedeni ile iki eşit doza bölünerek başlanmaktadır; birinci doz (2,25 gr) yemekten en az 2-3 saat sonra gece yatarken, ikinci doz (2,25 gr) ise uyanmadan 3 saat önce veya ilk dozdan 2,5-4 saat sonra verilmektedir. İki haftada bir 1,5 gr artırılarak maksimum 9 gr/g'ye kadar çıkılmaktadır. Etkisi uzun dönemde giderek artarak, başlanmasından iki ay sonra en üst düzeyde etkinlik sağlamaktadır (79,94). 20-30 mg/kg dozlarda derin uykuyu artırır, gece uyanmalarını azaltır, fragmente REM uykusunu birleştirir (79). Ancak daha yüksek dozlarda solunum durması ve komaya neden olabilir. Beraberinde alkol veya sedatif kullanımı SSS'si depresyonuna yol açabilir (75,76).

AASM 2007'de GAU, katapleksi ve narkolepsiye bağlı uyku bölünmesinde standart tedavi olarak önerilmesinin yanında hipnagogik halüsinasyonların ve uyku paralizisinin tercihi tedavisi olarak önerilmektedir (79). Genellikle modafinil veya metilfenidatın etkisiz olduğu hastalarda tercih edilir. Modafinil veya metilfenidat ile birlikte ya da tek başına kullanılabilir (93). SO, içerdiği sodyum sebebi ile su dengesini etkileyerek önemli kardiyovasküler yan etkilere sebep olabilir. Hipertansiyonu, kalp yetmezliği, böbrek ve karaciğer hastalığı olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır (79).

Sık karşılaşılan yan etkileri; baş ağrısı, bulantı, kusma, baş dönmesi, nasofarenjit, somnolans, üriner inkontinansdır (79). SO'nun ciddi yan etkileri arasında merkezi sinir sistemi ve solunum depresyonu, psikoz, depresyon, intihar düşüncesi, kötüye kullanım ve bağımlılık bulunmaktadır (95). Aniden kesilmesi durumunda, hayatı tehdit edici çekilme semptomları ortaya çıkabilmektedir (79). Anormal koordinasyon, amnezi, apati, asteni, libido azalması, depresyon, hipestezi, metalik tat, sinirlilik, kilo kaybı diğer yan etkiler arasında yer almaktadır

Solriamfetol: Dopamin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olan solriamfetol 2019'da FDA tarafından narkolepsi ile ilişkili uyku halinin tedavisi için onaylanmıştır. Baş ağrısı, anksiyete, çarpıntı ve uykusuzluk yaygın yan etkileridir (96). Kötüye kullanım ve bağımlılık riski bulunmaktadır (95).

Pitolisant: Histamin H3 ters agonisti/antagonistidir (97). Yaygın yan etkiler arasında baş ağrısı, uykusuzluk, mide bulantısı ve anksiyete bulunmaktadır. QT aralığını uzatması nedeni ile özellikle klirensi yavaşlatabilen karaciğer veya böbrek hastalığı olanlarda EKG kontrolü yapılmalıdır. CYP 3A4 indükleyicisi olarak etkisinin olması sebebi pitolisant kullanılırken ve pitolisantın kesilmesinden sonraki 28 gün boyunca ek veya alternatif kontrasepsiyon yöntemlerinin kullanılması gerektiği bildirilmiştir (98).

Narkolepside hipersomninin dirençli olduğu olgularda selejilin, ritanserinin ve mazindolünde içinde yer aldığı farklı ilaç seçenekleri denenmiştir (93,99).

Reboksetin: Hem stimülan hem de antikataplektik etkisi bulunan selektif norepinefrin geri alım inhibitörüdür (79).

Ritanserinin: GAU ve kataplekside AASM 2007 kılavuzunda tercihi tedavi olarak yer alan 5-HT2 reseptör antagonistidir. ÇULT'deki

ortalama uyku latansında anlamlı değişiklik gözlenmemiştir ancak sübjektif verilere dayanılarak uyku kalitesini artırdığı bildirilmiştir (79).

Selejilin: Monoamine oksidaz B'yi inhibe eden ve amfetamine metabolize olan kompleks bir ilaçtır (100). Uyanıklık artırıcı özelliği bulunmaktadır ve REM uykusunu baskılayıcı özelliği nedeni ile katapleksiye de azalttığı düşünülmektedir. Pek çok ilaç ile etkileşime girmesi, katapleksi için ilaç başlanmadan önce bu ilacı kullanan kişilerde uzun süreli wash-out ihtiyacı olması sebebi ile AASM 2007'deki tedavi kılavuzunda tercihi tedavi olarak yer almaktadır (79).

Pemoline: Hem dopamin geri alım blokajı, hem de dopamin salınım stimülasyonu yapan sempatomimetik bir stimülandır. Uzun süreli ve yavaş etkilidir. Ancak ölümcül hepatotoksiste meydana getirmesi nedeni ile daha ender kullanılmaktadır (79,101).

Mazindol: Dopamin ve norepinefrin geri alımını bloke etmektedir, dopamin salınımı açısından ise zayıf bir ajandır (79). Yarı ömrü 10 saattir. Yapılan çalışmalar günlük optimum 2-3 mg/lık dozların narkoleptiklerde etkili olduğunu göstermektedir (102). Dirençli olgularda, iyi yanıt sağlanması nedeni ile monitorize edilerek verilebilir (79).

Yan etkileri arasında iştah kaybı, ağız kuruluğu, kabızlık, bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, taşikardi bulunmaktadır (103). Günlük pratiğimizde; GAU'da bölünmüş dozlarda 100-400 mg/g modafinil ± metilfenidat/SO kullanılmaktadır. Ciddi GAU'da öncelikle deksamfetamin tercih edilirken, son dönemde SO ± modafinil amfetaminlerin yerini almıştır. Uyanıklığın hızlı ve uzun süreli sağlanmasının gerekli olduğu kişilerde ise, kısa etkili (örneğin, metilfenidat) ve uzun etkili (örneğin; modafinil, yavaş salınımlı amfetamin, vs.) ajanlar birlikte verilebilir (79).

Katapleksi ve Diğer REM ile İlişkili Belirtilerin Tedavisi

SO, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da katapleksi tedavisi için önerilen tek ilaçtır. Trisiklik antidepressanlar (TSA) dışında son zamanlarda SSRI ve selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) de kataplekside oldukça yaygın ve etkin olarak kullanılmaktadırlar (104).

Trisiklik antidepressanlar antikolinergik etkiler başta olmak üzere, aynı zamanda ortostatik hipotansiyon, anoreksi, diyare, kilo artışı, yorgunluk ve libido azalması gibi yan etkilere sebep olmaktadır (105,106). SSRI'lar katapleksi de etkilidir ancak, TSA'lara göre daha yüksek doz kullanılmaları gereklidir (105,106). SSRI'lar da seksüel disfonksiyona neden olabilirler (107).

Selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri depresyon tedavisinde kullanılan dozlara göre daha düşük dozlarda etki göstermektedir. Baş ağrısı, ağız kuruluğu, hiperhidroz, konstipasyon, bulantı, kusma gibi yan etkileri mevcuttur (108,109).

Dual etkili olan, norepinefrin ve serotonin geri alım inhibitörü venlafaksinde (75-300 mg/g) kataplekside oldukça etkilidir (108,109). Uzun etkili formülasyonları ile tüm gün etkili olması nedeni ile katapleksi de 1. sıra ilaç haline gelmektedir.

Mazindol ve selejilin antikataplektik ve stimülan özellikleri nedeni ile kombine olarak kullanılabilir (106). Yapılan bir çalışmada günde 1-3 mg mazindol ile hastaların %85'inde antikataplektik etki sağlandığı bildirilmiştir (110).

Bölünmüş Gece Uykusunun Tedavisi

Yapılan çalışmalarda SO'nun yavaş dalga uykusunu artırarak, gece uyanma sayısını belirgin olarak azaltması, bu ilacı narkoleptik hastaların bölünmüş gece uykusu tedavisinde en önemli ilaç haline getirmiştir (105). Klinik deneyimler düzenli uyku-uyanıklık programı yapmak, benzodiazepinler (klonazepam) ve ilişkili hipnotikler (zolpidem, zopiklon ve zaleplon) kullanmanın da uyku bozukluklarını düzeltmede fayda sağladığını göstermektedir (106).

Diğer Semptomların Tedavisi

Narkolepsi hastalarında; sık olarak canlı rüyalar ve RUDB'leri, OUAS ve PBH'leri daha sık görülmektedir. Bölünmüş gece uykusu nedeni ile hastalar sürekli CPAP tedavisine uyum sağlamada güçlük çekmektedir. SO, uyku devamlılığı sağlayarak bu konuda yardımcı olmakla birlikte, kullanımı sırasında solunum depresyonu açısından dikkatli olmak gerekmektedir. Ancak PBH'leri açısından yeterli düzeyde tedavi deneyimi bulunmamaktadır (77).

Son yıllarda yeni çalışmalar olsa da, mevcut tedavi yaklaşımları sadece semptomatik yaklaşımlar aşamasında olup H/O'nun yerine konması veya erken dönemde H/O üreten hücrelerin kaybının önlenmesi gibi tedavi yaklaşımları açısından çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Daha önce bahsedilen oral tedaviler dışında narkolepsi tedavisinde prednizon, azotiopurin ve plazmaferez kullanımı etkili bulunmamıştır (111-113). IVIG ile ilgili ilk çalışmalar olumlu olsa dahi kalıcı bir etkinlik olduğu desteklenmemiştir (114). Mochizuki ve ark. (115) farklı olarak OX2 geni olmayan farelerin tuberomamillar bölgelerinde H/O sinyalini onararak uykululuk halinde düzelmeye sağladıkları. İntranasal oreksin uygulamasının da kan-beyin bariyerini geçerek etkili olabileceğine dair veriler mevcuttur (116).

İdiyopatik Hipersomni

Giriş

İlk kez Roth ve Bruhova` (117) tarafından GAU'su olan, ancak narkolepsi tanı ölçütlerine uymayan hastalarda tanımlanmıştır. Uzun gece uykusu, sabah uyanmada güçlük ve GAU hali en belirgin yakınmalardır (118,119).

Epidemiyoloji

Yaygınlığı kesin olarak bilinmemekle birlikte, İH'nin narkolepsiye oranı 1/10 olarak saptanmıştır. Kadınlarda daha sıktır. Ortalama başlangıç yaşı 15-25 arasındadır (120).

Klinik

En az üç aydır süregelen GAU yakınması temel belirtidir (119). Uzun ve kesintisiz gece uykusuna karşın sabah uyanma güçlüğü ve birkaç saate kadar uzayabilen sersemlik hissi vardır. Gündüz genellikle bir saatten uzun süreli ve dinlendirici olmayan otomatik davranışların eşlik ettiği mikrouykular mevcuttur. Gece ve gündüz uyku epizodlarının dinlendirici ve tazeleyici olmaması ve uyku ataklarının dayanılmaz olmaması ile narkolepsiden farklıdır. Belirtiler süregündür ve hastalık süresince genellikle aynı şiddette devam eder, olguların %11'inde ise ilerleyen süreçlerde kendiliğinden düzelmeye olduğu bildirilmiştir (118,121).

Hipnagogik halüsinasyonlar ve uyku paralizi hastaların %40'ında rapor edilmiştir ancak katapleksi görülmez. Baş ağrısı, ortostatik hipotansiyon, senkop, ısı algılama bozukluğu, Raynaud fenomeni, enflamatuvar ve alerjik hastalıklar İH'ye eşlik edebilmektedir. Hastalarda depresyon ve anksiyete bozukluğu sıktır. Bazı hastalarda aşırı fiziksel aktivite, ağır yemekler, alkol, fiziksel stres veya adet dönemi ile artan hipersomni de tanımlanmaktadır (121,122). Şiddetli semptomlar genel olarak işte, okulda, sosyal hayatta ve özellikle araba kullanırken önemli problemlere yol açabilir (Tablo 4) (3,121).

Fizyopatoloji

Klinik olarak heterojen yapıda olması nedeni ile patogenezinin değişken ya da çok etmenli olduğu düşünülmektedir. Patolojinin net olmaması sebebi ile diğer kliniklerin dışlanması ile tanı konulmaktadır (123).

Hastalık için herhangi bir özgül biyolojik ya da genetik belirteç yoktur (124). Yapılan çalışmalarda SSS'de dopamin ve indolasetik asit düzeylerinin değiştiği, norepinefrin düzeylerinde anormallikler olduğu gösterilmiştir. H/O₁ düzeyi normaldir (125).

Başka bir çalışmada İH tanısı alan hastaların BOS'da endojen bir substans olan GABA-A reseptörleri yolu ile inhibitör sinyalizasyonu artırabileceği ileri sürülmüştür. Ancak 15 hastada yapılan bir çalışmada ise GABA-A potansiyelizasyonu gösterilememiştir (126). Bu nörotransmitterin etkileri flumazenille geri döndürülmüş olup (127), flumazenilin bazı hastalarda faydalı olabileceğini gösterilmiştir (126). Bir pilot çalışmada ise farklı olarak klaritromisin, anormal GABA-A potansiyelizasyonu kanıtları olan hastalarda sübjektif uykululuğu düzelttiği de belirtilmiştir (128).

Olguların yaklaşık yarısında ailesel eğilim görülebilmektedir. Bazı ailesel paternler otozomal dominant geçiş göstermektedir (120,129). HLA çalışmalarında HLA-Cw2 ve DR5 tiplerinde kontrol gruplarına göre anlamlı artış gösterilmiş olmasına karşın, HLA antijenleri ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir (124).

Tablo 4. İdiyopatik hipersomninin tanı kriterleri (3)

A-F kriterleri mutlaka bulunmalıdır.
A. En az üç aydır, gündüz periyotlar halinde karşı konulamaz uyku gereksinimi veya uyku dönemleri olmalıdır.
B. Katapleksi olmamalıdır.
C. ÇULT en fazla bir seansta SOREMP olması. REM ile başlayan uyku, bir gece önce yapılan PSG'de mevcut ise, ÇULT'de SOREMP olmamalıdır.
D. Aşağıdakilerden en az bir tanesi var olmalıdır: 1. ÇULT'de ortalama uyku latansı 8 dakikadan daha kısa olmalıdır. 2. Yirmi dört saat PSG kaydında veya uyku günlüğü ile aktigraf kaydında (en az 7 günlük kayda ortalama >7 gün), (uyku deprivasyonu düzeltildikten sonra) toplam uyku süresi 660 dakikadan fazladır (tipik olarak 12-14 saat).
E. Yetersiz uyku sendromu dışlanmalıdır.
F. Hipersomnolans veya ÇULT bulguları, yetersiz uyku, obstrüktif uyku apne, gecikmiş uyku faz sendromu veya ilaç, madde etkisi veya yoksunluğu ile açıklanamamalıdır (ICSD-3).
ÇULT: Çoklu uyku latansı testi, ICSD3: Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması tanı kriterleri-3, PSG: Polisomnografi

Tanı

Anamnez; klinik bulgular, PSG ve ÇULT gibi nesnel testler ile desteklenmelidir. Nesnel testler ile İH'ye benzer belirtilere neden olabilecek diğer durumlar dışlanmalıdır.

Yetersiz uyku sendromu (YUS), USB ve narkolepsi ayırıcı tanı içinde mutlaka değerlendirilmelidir. İnceleme, yetersiz uyku varsa bu durum düzeltildikten sonra yapılmalıdır. Hem eşlik eden hastalıkların hem de ayırıcı tanılarının belirlenmesi açısından psikiyatrik değerlendirme önemlidir (120,129,130).

PSG incelemesinde REM latansı, NREM ve REM uyku evre oranları genellikle normal sınırlardadır. REM ile başlayan uyku çok nadirdir (3).

Ayırıcı Tanı

İdiyopatik hipersomni teşhisi konulmadan önce GAU'ya neden olan diğer hastalıklar (USB, PBH, psikiyatrik hastalık, kafa travmaları, medikal ve mental bozukluklar, YUS, sirkadiyen uyku-uyanma bozuklukları) ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu semptomun birden fazla neden sonrası oluşabileceği de unutulmamalıdır (121).

• USB'nin; anamnez, fizik muayene ve PSG incelemesi ile ayırıcı tanısı yapılmaktadır (3).

• Katapleksisiz narkolepsi; (veya katapleksi başlangıcından önce) tanısı konulması zor olabilir. Katapleksisiz narkolepsiden etkilenen hastaların çeşitli kereler uyanmalarla birlikte kesintisiz gece uykuları vardır. Gün içi uykuları daha kısa ve İH'ye göre daha dinlendiricidir. Katapleksisiz narkolepsi hastalarında ÇULT esnasındaki SOREMP'nin varlığı, ayırt etmede çok yardımcıdır (131).

• Psikiyatrik bozukluklar; (özellikle depresyon) sıklıkla hipersomni ile ilişkilidir. Psikiyatrik hipersomni hastaları daha uzun uyku gecikmesi, uyuduktan sonra daha uzun sürede uyanma ve gece uykusunda kısa toplam uyku süresine sahip olabilirler (3).

• Gecikmiş uyku faz bozukluğu (GUFB); benzer yaşta başlamaları ve bazı ortak özellikleri dolayısıyla İH ile karıştırılmaktadır. GUFB olan hastalar gün içinde derin olarak uykuludurlar ve uykudan uyanmaları zordur. GUFB'de toplam uyku zamanı, uyku mimarisi normal olup, uykuda gecikme ve uyanmada kolaylık söz konusudur. Gece yapılan PSG incelemesinde uzamış uyku gecikmesi görülmektedir. ÇULT incelemesinde ise ortalama uyku gecikmesinde azalma ve/veya SOREMP gösterilmektedir (3).

• Uzun uykucular; tipik olarak günlük normal olarak kabul edilenden fazla (10 saat ve fazlası; 24 saat içinde) uykuya gereksinim duyanlardır. Fakat uykuları, uykunun mimari yapısı fizyolojik olarak normaldir. Eğer kendilerinin biyolojik ihtiyacı olan uyku zamanını alamazlar ise GAU geliştirebilirler. Temel olarak bu uyku ihtiyacı YUS'ye doğru gelişme gösterebilmektedirler.

• YUS'de; GAU, konsantrasyon bozukluğu ve halsizlik olur, öyküden hastanın rutin uykusunun süresinin yetersiz olduğu anlaşılmaktadır (3).

• Diğer ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlar ise tıbbi duruma bağlı hipersomni, kronik yorgunluk sendromudur (3,120,129).

Tedavi

İdiyopatik hipersomninin patogenezinin net olmaması sebebi ile; tedavi semptomlara yönelik düzenlenmektedir. Farmakolojik

tedaviler; uyku hijyen kurallarına uyulması, uzun gece uykusu ve gündüz uykuları gibi davranışsal yaklaşımlar ile desteklenmelidir (132).

Farmakolojik tedavi olarak modafinil ve metilfenidat en sık kullanılan ilaçlardır (132). Modafinil tedavide ilk sırada önerilen ilaç olmasına rağmen, metilfenidat ile daha etkin yanıtlar bildirilmiştir (133). Tedaviye düşük dozlar ile başlanmalı ve tedavi yanıtına göre ilaç dozu kademeli olarak artırılmalıdır. İlaçlar gün içinde bölünmüş dozlar halinde olmak üzere, modafinil 400 mg/gün ve metilfenidat 60 mg/gün dozlarına kadar verilebilmektedir (132). Mevcut ilaçlarla ilgili olarak geniş hasta popülasyonunun bulunduğu çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır (79).

Modafinil ve metilfenidattan farklı olarak; antidepresanların, klonidinin, levodopanin, bromokriptinin, selejilinin, amantadinin, melatoninin ve levotiroksinin de içinde yer aldığı birçok ilaç İH tedavisinde denenmiştir. Ancak anlamlı tedavi yanıtları gözlenmemiştir (79). Semptomları modafinil, metilfenidat veya SO ile yeterince kontrol altına alınamayan İH hastalarından oluşan küçük bir olgu serisinde, pitolisantin uykululuğu azaltmada etkili olduğu saptanmıştır (97). Birden fazla farklı patofizyolojik mekanizmanın neden olduğu uykululuğu azaltma üzerindeki etkileri göz önüne alınarak solriamfetolon de İH hastalarında uykululuğu azaltmada etkili olabileceği düşünülmektedir (96).

Bunun dışında İH'ye GABA-A reseptörleri üzerinden (127) etki eden endojen bir maddenin neden olabileceği hipotezine dayanarak, GABA-A reseptörlerinin antagonistleri veya negatif modülatörlerinin (klaritromisin ve flumazelin) tedavide denenebileceği önerilmiştir (95).

Kleine-Levin Sendromu

Giriş

Kleine-Levin sendromu, tekrarlayan aşırı uykululuk dönemlerine bilişsel ve davranışsal bozuklukların eşlik ettiği nadir görülen bir santral hipersomnolans bozukluğudur. Birbirini takip eden hipersomni, hiperfaji ve hiperseksüalite triadından oluşmaktadır (134).

Epidemiyoloji

Erkek/kadın oranı 2/1'dir. Hastalık %81 oranında ikinci dekada başlamaktadır.

Klinik

Sendrom ataklar halinde dönemsellik gösterir. Tipik bir atak ortalama 10 gün sürer (134). İlk atak sıklıkla bir enfeksiyon ya da alkol alımı ile tetiklenir ve sıklıkla sonbahar kış aylarında ortaya çıkar (134,135). Ataklar yıllarca her 1-12 ayda bir tekrarlar. Ataklar ani olarak başlar ve kendiliğinden sonlanır. Ataklar sırasında uyanırken bitkin, apatik, konfüze görünürler ve yavaş konuşurlar. Hastalar 16-20 saat uyuyabilir, sadece yemek ve tuvalet için kalkarlar. Ancak inkontinans gözlenmemektedir. Hastaları uyandırmak mümkündür ancak uyumaları engellenirse sinirli olurlar. Ataklar arası dönemde normal uyanıklık, bilişsel ve davranışsal durum ile tam remisyon hali bulunur (134).

Aşırı uykululuk tablosuna en sık eşlik eden belirtiler algılama ve bilişsel bozukluklardır. Ayrıca kompulsif tarzda hiperfaji ve

hiperseksüalite gibi davranış bozuklukları da eşlik edebilir. Atak dönemlerinde başta depresyon olmak üzere duygudurum değişiklikleri, halüsinasyon (%30) ve yüz kızarması, bradikardi gibi otonomik semptomlar gözlenebilmektedir. Amnezi, geçici disfori ya da uykusuzlukla birlikte coşku, bir atağın sonlandığının işaretidir (3,134) (Tablo 5).

Fizyopatoloji

Hastalığın etiopatogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Hipotalamusun uyku düzenleyici etkisi, iştah ve seksüel davranışlarda önemli rol oynaması nedeni ile hipotalamik işlev bozukluğu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. KLS hastaları hipotalamik-pituitar kitlesi veya hasarı olan hastalarla aynı semptomları gösterdikleri için en olası etiyoloji primer nöroendokrin hastalıklardır. Doğumsal ve gelişimsel problemler sendrom gelişimi için risk faktörlerindedir. Ailesel form %5 oranında görülmektedir (135).

Tanı

Kleine-Levin sendromu için nesnel tanı ölçütleri bulunmamaktadır. Beyin görüntüleme [beyin tomografisi-manyetik rezonans görüntüleme (MRG)], BOS (hücre ve protein) ve serolojik enflamatuvar belirteçlerde anlamlı bir bulgu saptanmamıştır. Hem atak hem de interiktal dönemde tek foton emisyon tomografisi incelemesinde sol ya da sağ hemisferde frontal ve/veya temporal loblarında hipoperfüzyon olduğu bildirilmiştir. Atak dönemlerinde rutin elektroensefalografi incelemesinde temel aktivitede özgün olmayan yaygın yavaşlama buna eklenmiş 0,5-2 sn kadar süren bisenkron jeneralize orta ve yüksek amplitüdü 5-7 frekanslı paroksizmal boşalım saptanabilir. Yirmi dört saatlik PSG incelemesinde total uyku süresinin uzadığı hatta 18 saat ve üstüne çıktığı bildirilmiştir (136).

Tetikleyiciler

Büyük bir çalışmada hastaların %89'unda viral enfeksiyon (%72), alkol alımı (%23), uyku bölünmesi-uyku yoksunluğu (%22), olağan dışı stres (%20), egzersiz (%19), seyahat (%10), kafa travması (%9) ve marijuana kullanımının (%6) en az birinin atak öncesi varlığı bildirilmiştir (134). Difteri, tüberküloz ve tetanoz aşılması sonrası da KLS geliştiği bildirilmiştir (134,137).

Tablo 5. Klein-Levin sendromu tanı kriterleri (3)

Aşağıdaki kriterlerin hepsi olmalıdır.

- Hastanın en az iki kez tekrarlayan aşırı uykululuk ve aşırı uyku süresi atağı olmalı ve 2 gün-5 hafta sürmelidir.
- Ataklar genellikle yılda birden fazladır ve en azından 18 ayda bir olmalıdır.
- Ataklar arasında hastanın uyanıklığı, bilişsel fonksiyonları, davranışları ve psikolojisi normaldir.
- Ataklar sırasında aşağıdakilerden en az biri olmalıdır:
 - Bilişsel bozukluk
 - Algıda bozulma
 - Yeme bozukluğu (anoreksiya ya da hiperfaji).
 - Dizihibe davranışlar (hiperseksüalite gibi).
- Hipersomnolans veya ilişkili semptomlar, başka bir uyku bozukluğu, tıbbi, nörolojik veya psikiyatrik bir hastalık veya ilaç, madde etkisi veya yoksunluğu ile açıklanamamalıdır (ICSD3)

Ayırıcı Tanı

Kolloid kist, astrositom ve bazende kraniofaringeoma gibi 3. ventrikülde yer alan tümörler tekrarlayan hipersomniye neden olabilir. Daha nadir olarak diğer bölgelerde yer alan tümörler, ensefalitler, inme ve kafa travmaları de hipersomniye yol açabilmektedirler. Birlikte baş ağrısı, kusma ve paroksizmal bilinç bozuklukları bulunabilir. Psikiyatrik hastalıklar (bipolar bozukluk ve somatoform bozukluk) da nadiren tekrarlayıcı uyku ataklarına yol açmaktadır (137).

Bunun dışında ayırıcı tanıda tekrarlayıcı özellik göstermese de birlikteliği açısından USB, narkolepsi, İH, PBH, YUS açısından da araştırılmalı ve sorgulanmalıdır (134,137).

Şimdiye kadar anlattığımız narkolepsi (tip 1 ve tip 2), İH ve KLS'lerinin hem klinik hem de tanı aşamasındaki özellikleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tedavi

Kleine-Levin sendromunun tedavisinde, tetikleyicilerden kaçınma ve ev içi önlemler gibi davranışsal düzenlemeler önemli yer tutmaktadır (138).

Hastanın epizod sırasında hastaneye yatırılması yerine evde tanıdığı ortamda, aile gözetiminde uyumasına izin verilmesi önerilir. Bu tutum ile hastanın yeni ortama uyum ile ilgili kaygı ve utandırıcı toplumsal davranışlar ile karşılaşma riski azaltılabilir. Hastanın atak sırasında araba kullanma gibi dikkat gerektiren tehlikeli işlerden kaçınılması önerilmelidir ve hasta, epizod süresince suicidal düşünce açısından düzenli olarak kontrol edilmelidir (95). Hasta epizodlar arasında, epizodu tetikleyebilecek faktörlerden (alkolden, bulaşıcı hastalıklardan) kaçınılmalı ve düzenli bir uyku/uyanıklık programı uygulanmalıdır (95).

Kleine-Levin sendromunun nadir ve epizodik seyir izlemesi nedeni ile epizodların önlenmesi ve epizod dönemindeki tedaviler açısından randomize kontrollü çalışmalara rastlanmamaktadır, tedavi seçeneklerine ait deneyimler büyük ölçüde olgu serilerine dayanmaktadır (139).

Epizod sırasında tedavi: İlaçların epizod sürecini durdurabileceğine dair çok az kanıt bulunmaktadır. Umut verici bir ajan olarak 3 gün boyunca 1 gr/gün metiprednizolon önerilmektedir. Bir olgu serisinde epizod döneminde metilprednizolon tedavisi alan ve almayan KLS hastaları karşılaştırılmıştır (139). Tedavi alan hastaların %40'ında epizod süresinde kısılma görülürken; tedavi almayan olguların %10'unda benzer kısılma izlenmiştir. Tedavi alan hastaların %65'i, epizodun ilk 10 gününde metilprednizolon aldığı anda epizod süresinin kısaldığı bildirilmiştir (139). Bu tedavi seçeneği uzun epizod öyküsü (>30 gün) olan olgularda önerilmektedir (95).

Klaritromisin epizod üzerine etkisini değerlendirilen iki tedavi çalışması bulunmaktadır. Beş hasta üzerinde yapılan değerlendirmede epizodun belirgin şekilde kesilmesi, semptom şiddetinin azalması veya epizodlar arasındaki sürenin uzadığı gözlenmiştir. Bazı hastalarda bu fayda geçici iken, bazılarında kalıcı özellik göstermiştir. Ancak, klaritromisin etkisinin değerlendirilmesi için daha fazla değerlendirmeye ihtiyaç duyulmaktadır (140,141).

Kleine-Levin sendromunun epizodları sırasında, psikostimulanların uyku üzerine iyileştirici etkisi bulunmaktadır ancak apati, derealizasyon ve konfüzyon üzerine etkisi bulunmamakla birlikte sinirlilik meydana getirebilir (134,136,142). Modafinilin semptomları azaltmada etkili olabileceği, amantadinin ise semptomların ilk gününde uygulandığında hastaların %42'sinde atakları durdurduğu çalışmalarda bildirilmiştir (134,135,143,144). Uzun süreli psikotik semptomlar için risperidon gibi antipsikotikler, anksiyete tedavisinde ise benzodiazepinler önerilmektedir (134,136).

Yeni epizodların engellenmesine yönelik tedaviler: Lityum, epizodları önleyici bir ajan olarak önerilmiştir (145) ancak yeterli kanıt bulunmamaktadır. Geniş, prospektif, kontrollü bir çalışmada, lityum tedavisi alan 71 KLS hastası, lityum kullanmayan 49 KLS hastası ile karşılaştırılmıştır. Serum lityum seviyeleri 0,8 ile 1,2 mmol/L arasında tutulduğunda, ataklar lityum alan hastaların %35'inde (lityum olmayan grubun sadece %3'üne karşılık) tamamen durmuştur. Lityumla tedavi edilen hastaların diğer %45'inde epizodlar daha az sıklıkta veya daha az şiddetli olmuştur ve lityum kesilmesi ile 2 gün içinde ani nöksler gözlenmiştir (146). Ayrıca lityum tedavisi sırasında tiroid ve böbrek yetmezliği açısından dikkatli olunmalıdır (147).

Yapılan çalışmalarda diğer duygudurum dengeleyiciler ve antiepileptikler arasında valproik asit (148), karbamazepin (149), fenitoin, gabapentin (150) ve lamotrijin yer almaktadır. Antiepileptik duygudurum düzenleyiciler (örneğin, valproat) lityumdan daha az etkili bulunmuştur (151). TSA'lar, SSRI ve SNRI'ları dahil olmak üzere antidepresanların herhangi bir profilaktik etkiye sahip olduğu görülmemiştir. Bunlar dışında

dirençli semptomları olan olgularda SO, menstrüel ilişkili KLS'si olan kadınlarda östrojen-progesteron denenebileceği bildirilmiştir (151,152). KLS'nin nadir olması sebebi ile henüz uzun vadeli takip ve tedavi tanımlanmamıştır (153).

Tıbbi Bozukluğa Bağlı Hipersomni

Giriş

Medikal ya da nörolojik hastalığa bağlı ortaya çıkan hipersomni olarak tanımlanmıştır. Genellikle hafif kafa travmalarından sonra hastalar hipersomni ve insomni birlikteliğinden şikayetçidirler. Tıbbi bozukluğa bağlı hipersomnide GAU yanında gece uykusu da aşırı artmıştır. ÇULT'de narkolepsi kriterlerini karşılayan bir durum ve katapleksi olmamalıdır (154).

Etiyoloji

Aşırı uyku uyku birçok durumla ilişkili bulunmuştur. Bunlar; metabolik ensefalopati, kafa travması, inme, beyin tümörleri, ensefalit, sistemik enflamasyon, genetik bozukluklar, nörosarkoidoz ve nörodejeneratif hastalıklar, operasyonlar, astım, GÖR, iskemik kalp hastalığı, obstrüktif üropatiler, migren ve küme baş ağrıları, diyabetik veya kompresif nöropatiler, artrit gibi her türlü ağrılı rahatsızlık da akılda tutulmalıdır (70,155) Ayrıca fiziksel komorbiditeler de GAU ile ilişkilidir. Çalışmalarda, kilo artışı özellikle obezite varlığının GAU'yu artırdığı gösterilmiştir (156).

Primer SSS somnolansı ile ilişkili genetik bozukluklar arasında Niemann Pick tip C ve Norrie hastalığı, Prader-Willi sendromu, miyotonik distrofi, Moebius sendromu, epileptik sendromlar ve Frajil X sendromu sayılmaktadır (70,155).

Tablo 6. Hipersomnolansın majör santral hastalıklarında klinik bulgular ve tanı kriterleri (20)

	Narkolepsi tip 1	Narkolepsi tip 2	İdiyopatik hipersomni	Kleine-Levin sendromu
Semptomlar				
Gün içi aşırı uyku uyku	Mutlaka olmalı	Mutlaka olmalı	Mutlaka olmalı	Mutlaka olmalı
Katapleksi	Yaygın	Asla	Asla	Asla
Uykuda halüsinasyonlar	Yaygın	Daha az yaygın	Daha az yaygın (fakat bazen vardır)	Tipik değil
Uyku paralizisi	Yaygın	Daha az yaygın	Daha az yaygın (fakat bazen vardır)	Tipik değil
Nokturnal uykusunun bozulması	Yaygın	Narkolepsi tip 1'den daha az	Daha az yaygın (fakat bazen vardır)	Hayır
Uzun uyku saatleri	Tipik değil	Olabilir	Narkolepsi tip 1'den daha az (tipik değil)	Bir epizod sırasında uzamış
Belirgin uyanmakta zorlanma, sersemlik	Nadir	Olabilir	Yaygın	Epizodlar arasında tipik değildir
Tanı kriterleri (ICHD3)				
Tanı için ÇULT ortalama uyku latansı	≤8 dakika	≤8 dakika	≤8 dakika	ÇULT tanı için gerekmemektedir
Tanı için REM periyodu ile başlayan uyku sayısı	2 ya da daha fazla	2 ya da daha fazla	0-1	ÇULT tanı için rutin olarak kullanılmamaktadır.
Beyin omurilik sıvısı (BOS) hipokretin düzeyleri (test edilmişse)	Düşük	Normal	Normal	Normal
Gün içi aşırı uykuluğun yanı sıra tanı için gerekli kriterler	1. Katapleksi ve tipik ÇULT bulguları 2. BOS'de hipokretin eksikliği	1. Tipik ÇULT bulguları 2. Başka neden bulunamaması	1. Tipik ÇULT bulguları ya da 2. Yirmi dört saatlik PSG'de >11 saat uyku ya da 3. En az 1 haftalık aktigrafide >11 saat uyku ortalamasının saptanması ve 4. Başka neden bulunamaması	1. Kognitif fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği epizodik uyku uyku, değişmiş algı, değişmiş yeme ya da disinhibisyon ve 2. Başka neden bulunamaması

BOS: Beyin omurilik sıvısı, ÇULT: Çoklu uyku latansı testi, ICSD3: Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması tanı kriterleri-3, PSG: Polisomnografi

Hipotiroidi, Cushing sendromu, akromegali, alerjik rinit ve mukopolisakaridozlar gibi diğer sistemlere ait hastalıklar uyku apne sendromuna yatkınlığa sebep olabilir. Anemi (demir eksikliği), B12 vitamini eksikliği ve böbrek yetmezliği gibi durumlar, HBS ve PBH'ye yol açabilir veya önceden varsa şiddetlendirebilir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda süt veya diğer besin alerjileri de, insomniye sebep olabilir (157).

Klinik ve Tanı

Hastayı uykuya ilişkili hipoventilasyon açısından risk altına sokan intrinsik akciğer hastalıkları veya respiratuvar kaslarda nöromusküler güçsüzlük ile ilgili şüphe varlığında elektromiyografi ve sinir iletim çalışmaları ile birlikte pulmoner fonksiyon testleri yararlı olabilir. Sekonder hipersomniye neden olan kitle, stroke veya beyni etkileyen diğer nedenleri düşündüren fokal defisit varlığında görüntüleme yöntemleri (kraniyal MRG) gerekebilir (Tablo 7) (5,157-159).

Tıbbi bozukluğa bağlı hipersomnide yer alan hastalıkların eşlik eden uyku bozukluğu, semptomları ve tanı yöntemleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Tıbbi bozukluğa bağlı hipersomnide tanı kriterleri (3)
A-D kriterleri mutlaka bulunmalıdır.
A. Hastada en az üç aydır gündüz periyodlar halinde karşı konulamaz uyku gereksinimi veya uyku dönemleri olmalıdır.
B. Gündüz uyku hali altta yatan tıbbi veya nörolojik bozukluk ile belirgin ilişkili olmalıdır.
C. Çoklu uyku latans testi yapılmış ise ortalama uyku latansı 8 dakika veya daha kısa olmalı ve en fazla bir seansda REM ile başlayan uyku (SOREMP) olmalıdır.
D. Belirtiler, başka bir uyku bozukluğu, mental bozukluk veya ilaç, madde etkisi ile açıklanamamalıdır. (ICSD3)
ICSD3: Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması tanı kriterleri-3

Tedavi

Tıbbi veya nörolojik bozukluklara bağlı hipersomnilerin tedavisinde sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır, ancak narkolepsi için etkili olan ilaçların endikasyon dışı kullanımı önerilmektedir. Nadiren OUAS'inde uykululuk için yüksek dereceli kanıtlara dayalı ve FDA onaylı 3 ilaç mevcuttur, bunlar; modafinil (163) armodafinil (164) ve solriamfetoldur (165). Hipertansiyon tanısı eşlik eden OUAS olan hastalarda klasik ilaç yan etkilerine ek olarak artan risklere dikkat edilmelidir.

Tıbbi koşullara bağlı hipersomni, tanı olarak tek bir antite olarak kabul edilse de, hipersomninin farklı tıbbi ve nörolojik nedenlere bağlı olması sebebi ile farklı tedavilere ihtiyaç duyulması olasıdır. Parkinson hastalığına bağlı hipersomni için, modafinilin, SO'nun faydalı olduğu gösterilmiştir (166-168), ancak yan etkiler açısından dikkat edilmelidir. Travmatik beyin hasarı olan olguları kapsayan randomize kontrollü bir çalışmada armodafinil açısından çelişkili sonuçlar elde edilmiştir, ÇULT'sinde önemli ölçüde uzama gözlenmesine rağmen, sübjektif bir veri olan EUÖ'de anlamlı değişiklik izlenmemiştir (169). Modafinilin, miyotonik distrofiye bağlı uyku hali üzerinde etkili olabileceğini gösteren çalışmalarda mevcuttur ancak veriler yetersizdir (170).

Psikiyatrik Bozukluk ile İlişkili Hipersomni

Giriş

Gündüz aşırı uykuluğu olan hipersomniye yol açabilecek ilaç ya da madde kullanmayan ve/veya tıbbi bir durumu bulunmayan kişilerde akla gelmelidir. Hipersomninin yanında hastalar uyku kalitelerinin kötü olmasından ve dinlendirici olmayan uykudan yakınır. Ayrıntılı psikiyatrik muayene ile diğer psikiyatrik bulgular ortaya konulabilmektedir (3,171).

Tablo 8. Tıbbi bozukluğa bağlı hipersomnide yer alan hastalıkların eşlik eden uyku bozukluğu, semptomları ve tanı yöntemleri (160-162)			
Hastalığın adı	Eşlik eden uyku bozukluğu	Semptomlar	Tanı yöntemi
Epilepsi	OUAS-İnsomni	Uyku fragmantasyonu, GAU	PSG-EEG
Baş ağrısı	OUAS-İnsomni→ Hipersomni	Uyku fragmantasyonu, GAU	PSG
Alzheimer hastalığı	OUAS-sirkadiyan fazda gecikme→ Hipersomni	Horlama, apne, gece gezmesi, GAU	PSG, ÇULT-aktografi
Parkinson hastalığı	İnsomni-REM uykusu davranış bozukluğu, HBS→Hipersomni	Erken sabah uyanmaları, huzursuzluk, GAU	PSG, ÇULT-EEG
Huntington hastalığı	Uyku fazında gecikme sirkadiyen ritimde bozulma psikiyatrik bulgularda artma (anksiyete, depresyon) HBS→Hipersomni	Uyku fragmantasyonu-GAU	PSG, ÇULT-EEG
Otoimmün ensefalitler	REM uykusu davranış bozukluğu, OUAS, insomni, PBH→Hipersomni	Uyku fragmantasyonu-GAU	PSG, ÇULT-EEG
Nöromusküler hastalıklar	OUAS, hipoventilasyon, PBH→Hipersomni	Ortopne, sabah baş ağrısı uyku fragmantasyonu GAU	PSG, ÇULT oksimetri, arteriyel kan gazı, solunum fonksiyon testleri
Miyotonik distrofi	OUAS-santral apne→hipersomni	OUAS, GAU	PSG, oksimetri, arteriyel kan gazı, solunum fonksiyon testleri
İnme	OUAS-santral apne→Hipersomni	Horlama, apne, hipertansiyon, GAU	PSG, ÇULT
Multiple skleroz	OUAS-HBS, psikiyatrik semptomlar→Hipersomni	Yorgunluk-GAU	PSG, ÇULT

PSG: Polisomnografi, EEG: Elektroensefalografi, GAU: Gündüz aşırı uykululuk, ÇULT: Çoklu uyku latans testi

Epidemiyoloji

Psikiyatrik hastalıkla ilişkili hipersomni, hipersomnolans olgularının %5-7'sini oluşturmaktadır. Majör depresyonda hipersomnolansın sıklığı %5 ile 50 arasında değişiklik göstermektedir. Mevsimsel affektif bozukluğu olanların %50'sinden fazlasında hipersomni görülmektedir. Kadınlarda daha sık olmakla birlikte genellikle 20-50 yaşları arasında görülmektedir (154).

Klinik

Mevsimsel depresif bozuklukta ve bipolar bozukluğun depresyon döneminde insomniye göre aşırı uykululuk yakınması daha siktir (172). Depresif hastalarda uyku sorunları genç yaşlarda yetersiz uykuya, ileri yaşlarda ise kronik hastalıklar ve genel tıbbi duruma bağlıdır. Bu sebeple genç hastalarda uykuya dalma, yaşlılarda ise uykuyu sürdürme gücünü siktir (173). Depresyonda gece uyanma sıklığının artması uyku bütünlüğünün bozulmasına, uyku yapısında değişikliğe ve GAU'ya yol açabilmektedir. Depresyonu olan kişilerin uyku ve REM latansı uzamış, yavaş dalga uykusu azalmıştır (174). Bu nedenle hastalar, sıklıkla uykularının dinlendirici olmadığından ve sürekli yorgunluk halinden yakınır (172). Yine depresyonda gecikmiş uyku fazı tipine benzer sirkadiyen kayma olması ya da depresyonun belirtilerine bağlı uyku hijyeninin davranışsal bozulması da sağlıklı uykunun bozulmasına ve GAU'ya yol açabilmektedir (175,176). Uyku düzensizlikleri majör depresif bozukluğun tipik özelliklerinden olsa da, böyle belirtiler GAU döneminden önce ortaya çıkabilir ya da tedavi sonrası rezidüel belirti olarak tespit edilebilir (177).

Persistan hipersomnolans ise rekürren depresyon riskinde artışa neden olmaktadır (178). Duygudurum bozuklukları, konversiyon ya da ayrımlanamamış somatoform bozukluklar ve daha seyrek olarak şizoaffektif bozukluklar, uyum bozuklukları ya da kişilik bozuklukları da bu tabloya neden olabilir (Tablo 9) (172).

Tanı

PSG incelemelerinde uzamış uyku latansı, uyku içindeki uyanıklık sayısında artış-fragmantasyon, uyku kalitesinde ve etkinliğinde düşme saptanır. Tedavi edilmemiş depresyonda REM latansında kısalma görülebilir (3). Aşırı uykululuk yakınması olan depresyon hastalarında ve bipolar depresif hastalarda ÇULT latansı normal sınırlarda bulunmuştur (3,179).

Yirmi dört saatlik uyku kayıt çalışmalarında, hem gece ve hem de gündüz yatakta geçirilen zamanda belirgin bir artış görülmüştür (3). Ancak hastaların öznel yakınmaları ile test sonuçlarının uyumlu olmadığı gösterilmiştir (171).

Tablo 9. Psikiyatrik bozukluklara eşlik eden hipersomnide tanı kriterleri (3)

A-C kriterleri mutlaka bulunmalıdır.
A. Hastada, en az üç aydır, gündüz periyotlar halinde karşı konulamaz uyku gereksinimi veya uyku dönemleri olmalıdır.
B. Gündüz uykululuk hali psikiyatrik hastalık ile ilişkili olmalıdır.
C. Belirtiler, başka bir uyku bozukluğu, tıbbi, nörolojik hastalık veya ilaç, madde etkisi ile açıklanamamalıdır (ICSD3).
ICSD3: Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması tanı kriterleri-3

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda akla gelen ilk hastalık İH olmalıdır. Çünkü İH tanısı alan hastaların %15-25'inde depresif semptomlar mevcuttur. PSG'de bulunan uyku etkinliğinin yüksek olması, uzun gece uykusu, normal uyku yapısı, ÇULT'de uyku latansının kısa olması ayırıcı tanıda önemlidir. Ayrıca psikiyatrik bulguların olmaması da tanıyı destekler.

Kronik yorgunluk sendromunda ise uyku veya dinlenmekle kaybolmayan sürekli ya da tekrarlayan yorgunluk durumu mevcuttur. Uykunun dinlendirici olmaması nedeniyle ayırt edilir. USB ile birlikte olabileceğinden dikkatli olunması gerekmektedir (3,171).

Tedavi

Tıbbi ve nörolojik hastalığa bağlı hipersomnide olduğu gibi, duygudurum bozukluklarına eşlik eden hipersomni de tedavi yönetimine rehberlik edecek sınırlı sayıda klinik çalışma mevcuttur, bu nedenle uyanıklığı iyileştirmek için endikasyon dışı ilaçlar denenmektedir (180,181). Ancak psikiyatrik bozukluklara eşlik eden hipersomni hastalarının tedavisi sırasında kullanılan ilacın yan etki riski açısından daha dikkatli olunmalıdır (95). Hipersomni semptomları olan depresyon hastalarında modafinil bazen yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır ancak etkisinin devamlılığı kısıtlıdır (180,181).

İlaç ya da Madde Kullanımına Bağlı Hipersomniler

Giriş

Uykunun düzenlenmesi için gerekli veya yeterli olduğu tanımlanan tek bir kimyasal nörotransmitterin bulunmamasına rağmen klinik olarak sedatif veya hipnotik etkileri bulunan ilaçların çoğu uyku ve uyanıklığın nöromodülasyonundan sorumlu tutulan dopamin, epinefrin, norepinefrin, asetilkolin, serotonin, histamin, glutamat, GABA ve adenosin gibi santral nörotransmitterlerden birini veya birden fazlasını etkiler (159).

Epidemiyoloji

Genellikle 15-50 yaşlar arasında görülmektedir. Özellikle sedatif ilaç kullanımı olan yaşlı hastalarda siktir. Ayrıca stimülanların bırakılmasına bağlı olan hipersomni sıklıkla dikkat eksikliği/hiperaktivite sendromu nedeniyle ilaç kullanıp daha sonra bırakan çocuklarda da görülmektedir (182).

Klinik

Sedasyon; benzodiazepinler, non-benzodiazepin hipnotikler, opioidler, barbitüratlar, antikonvülsanlar, antipsikotikler, antikolinerjikler, bazı antidepresan ve antihistaminiklerin yaygın bir yan etkisidir (183). Pramipeksol, ropinirol gibi bazı dopamin agonistleri ve birçok antiepileptik ilaçlarla da uykululuk meydana gelebilir. Yaygın kullanılan antihipertansif ilaçlardan olan propranolol gibi beta-blokerler yorgunluk, fatig ve gündüz uykulaması ile ilişkili iken; sedasyon aynı zamanda alfa-2 agonistlerden klonidin ve metildopa için en yaygın rastlanan yan etkidir (159,183,184). Daha nadir olsada, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, aspirin, metronidazol gibi bazı antibiyotikler, antispazmodikler de uykululuğa yol açabilir. Ayrıca, amfetamin

gibi bazı psikostimülan ilaçların kesilmesinden sonraki dönemde de aşırı uykululuk tablosu gelişebilir ve bu durum üç haftaya kadar sürebilir.

İlaçlar haricinde etanol; uykuya dalma, uykuyu kolaylaştırma amacıyla en yaygın kullanılan ajandır (184). Alkolik olmayan sosyal içicilerde, akut alkol kullanımı gecenin ilk yarısında uyku latansını kısaltır, NREM uykusunun kalitesini ve miktarını artırır (185). Ancak gecenin ikinci yarısında uykuda bozulmalara yol açar. Alkoliklerde ise kullanım sonrasında ve/veya ara dönemde, insomnia, uyku yapısında bozulma ve GAU'ya yol açar (186). Ayrıca yoğun alkol alımı ve alkol çekilmesinin de uyku homeostazını bozarak uykuda kesintiye yol açtığı anlaşılmıştır (187-190). Sigara kullanımı da, uykuda solunum kalitesini bozar, uyarıcı etki yapabilir ve insomniye ilgili problemlerin ortaya çıkmasına sebep olabilir (191).

Kötüye kullanılan maddeler (marijuana, kokain, kafein içeren diğer stimülanlar vb.) uyku-uyanıklık sistemini düzenleyen nörotransmitter sistemleri de dahil olmak üzere uyku fizyolojisini etkiler. Bu etkenlerin intoksikasyonu ve çekilmesi sırasında uyku latansını uzatma, uyku kalitesini azaltma ve yavaş dalga uykusunun oranını azaltma gibi semptomlarla GAU'ya yol açabileceği düşünülmektedir (192). Opioid türü maddelerin tıbbi amaçlı ya da kötüye kullanımında santral apnelere ve düzensiz solunum paternine yol açabileceği de akılda tutulmalıdır (159).

Aşırı uykululuk haline genellikle depresif belirtiler eşlik etmektedir. Bu ilaçlar özellikle yaşlılarda, çok sayıda medikal hastalığı olanlarda ya da kombinasyon olarak kullanıldığında aşırı uykululuğa yol açmaktadır. Neden olan ajan kesildiğinde semptomların ortadan kalkması ile tanı doğrulanır (Tablo 10).

Tanı

Maddenin kesilmesinden sonra semptomları kaybolması tanıyı desteklemektedir. Ek bir uyku hastalığı yoksa PSG gerekmez. Uyarıcı ilaçların kesilmesi ile gece PSG'si normal olabilir. ÇULT'de uyku latansı tipik olarak kısadır. Birden çok SOREMP de olabilir. İdrarda toksik madde açısından da tetkik yapılmalıdır (193).

Ayırıcı Tanı

Diğer hipersomni nedenleri mutlaka dışlanmalıdır. İH öncelikle ekarte edilmelidir. Birliktelikleri açısından USB ve PBH sorgulanmalıdır. Kronik yorgunluk sendromunda kalıcı ya da tekrarlayan ve uyku ya da dinlenmeyle geçmeyen yorgunluk yakınması olur. YUS'da GAU, konsantrasyon bozukluğu ve halsizlik olur, öyküden hastanın rutin uykusunun süresinin yetersiz olduğu anlaşılır (3,154).

Tablo 10. İlaç ya da madde kullanımına bağlı hipersomniye tanı kriterleri (3)

A-C kriterleri mutlaka bulunmalıdır.
A. Hastada, gündüz periyotlar halinde karşı konulamaz uyku gereksinimi veya uyku dönemleri olmalıdır.
B. Gündüz uykululuk hali ilaç veya madde kullanımı veya kesimi ile ilişki olmalıdır.
C. Belirtiler, başka bir uyku bozukluğu, tıbbi, nörolojik veya mental bozukluk açıklanamamalıdır (ICSD3)
ICSD3: Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması tanı kriterleri-3

Tedavi

Bir ilaca veya maddeye bağlı hipersomniye; uyku hali, sedatif özelliği olan bir ilacın kullanılmasına veya uyarıcı özelliği olan ilacın kesilmesine bağlı olarak meydana gelebilir. Bu durumda, etkene yönelik tedavi düzenlemesi yapılmalıdır (95).

Yetersiz Uyku Sendromu

Giriş

Aşırı gündüz uyuklamasının muhtemelen en sık rastlanan sebebi uyku eksikliğidir (99). Normal sağlıklı kişilerde bile sadece tek bir gecelik uyku eksikliğinden sonra bile uyku eksikliği semptomları meydana gelebilir (194,195).

Toplum bazlı çalışmalarda, erişkinlerin yaklaşık 1/3'ünden fazlasının hafta içi ya da iş günlerinde 7 saatten az uyudukları bildirilmiştir (196).

Sürekli olarak ihtiyaç duyulan süreden daha az uyuma sonucunda YUS oluşmaktadır. Genellikle hafta sonları ve tatillerde uyku süresinin belirgin olarak artması YUS tanısı için önemlidir (197).

Epidemiyoloji

Her yaşta ve her iki cinsiyette eşit görülmektedir. Genç erişkinlerde daha sık gözlenebilir (196). Yetersiz uyku nedenleri arasında kültürel özellikler, mesleki ve sosyal kaygılar ve kişisel tercihler (uyku saatini geciktirme eğilimi) yer almaktadır (196,197).

Klinik

Normal düzeylerde dikkat ve uyanıklığın sürdürülebilmesi için gerekli uyku miktarının sürekli olarak yetersiz kalması ile meydana gelmektedir. Hafta sonları veya tatillerde uyku süreleri uzun tutularak eksiklik giderilmeye çalışılır. Uyku paralizi, hipnogojik halüsinasyonlar gibi semptomlar da görülebilir. Hastalar gündüz kafein ve diğer uyarıcılar ile uyanıklık düzeyini artırmaya çalışırlar (3,196,197).

Uyku bölünmesine hassasiyet ya da direnç; demografik faktörlere, zeka katsayısına ya da uyku ihtiyacına bağlı görünmemektedir. Bunun yerine genetik bir predispozisyon olabileceği düşünülmektedir (197).

Tanı konulmasında zor olan durumlar fizyolojik olarak oldukça uzun süre uykuya ihtiyacı olanlarda YUS tanısı koymak özellikle zor olabilir. Normal kişilerde yapılan deneylerde hafif rutin bir uyku süresi azalmasının bile (6 saat) mesleki performansı azalttığı ve GAU'ya neden olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle normal sınırlar içinde uyku süresi olanlarda YUS tanısı koymak güç olabilir (Tablo 11) (3,196,197).

Bu duruma bağlı olarak GAU, uyanıklıkta azalma, irritabilite, yorgunluk, halsizlik, dikkat ve odaklanma güçlüğü gibi yakınmalar gelişebilir (3,196,197). Sağlıklı kişilerin uykusunu ardarda 14 gün boyunca gecede 6 saat ile sınırlayan çalışmalar nörobiyolojik fonksiyonların ciddi bir kümülatif bozulmasını göstermiştir (194). Sağlık çalışanlarında yapılan çalışmalarda, uyku bölünmesinin algı ve iş performansı üzerine potansiyel etkilerini desteklemektedir. Örneğin; stajyer doktorların sık 24 saat shiftlerle çalıştıklarında, daha kısa shiftlere göre daha fazla ciddi tanısız hata yaptıkları gösterilmiştir (198). Trafik kazaları, depresyon, irritabilite, uyarıcı ilaç kullanımı ve mesleki başarısızlıklar istenmeyen sonuçlardır (197).

Kısa uyku süresi, kesitsel ve küçük prospektif çalışmalarda çeşitli kardiyovasküler bozukluklarla ilişkili bulunmuştur. Bir çalışmada uyku süresinin 6 saatten kısa olduğunu bildiren 160.000'den fazla sağlıklı non-obez erişkin 18 yıl boyunca takip edilmiştir. Kısa uyku süresinin santral obezite, hiperglisemi, hipertansiyon, düşük HDL kolesterol, hipertrigliseridemi ve metabolik sendromla ilişkili olduğu saptanmıştır (199).

Tanı

Tanıda öykü önemlidir. Hastaların öncelikle uyku süresi artırılmaya çalışılmalı ve sonrasında tekrar değerlendirilmelidir. Eğer bu durumda ilgili semptomlar kaybolursa tanı YUS'dir. Fizik muayenede azalmış uyku süresine neden olabilecek neden bulunamaz. Başlangıçta PSG yapmak gerekli değildir (154,197). PSG incelemesinde uyku latansı kısadır, uyku etkinliği sıklıkla %90'ın üzerindedir. Uykunun makroorganizasyonu da normal bulunur. N1 fazı kısadır. N2 fazı uykunun %80'den fazlasını oluşturur (3,197).

Ayrırcı Tanı

ÇULT'de uyku latansının kısa olması ve birden fazla SOREMP bulunabilmesi nedeniyle özellikle adölesan ya da genç erişkinlerde narkolepsi ile karışabilir.

Ayrıca GAU ve gece uyku süresinin azalmasıyla giden çevresel faktörlere bağlı uyku bozukluğu, psikofizyolojik insomni, affektif bozukluk, USB ile karışabilir. YUS'de uzun süreli uyku ile semptomların belirgin şekilde gerilemesi tanı koydurucudur. Özellikle adölesanlarda uyku fazı kaymasından ayırt edilmelidir (154,197).

Tedavi

YUS, yaşa göre beklenen uyku miktarının sağlanamaması ile ortaya çıkan uyku hali olarak tanımlanmaktadır (3). Bu nedenle, öncelikle yetersiz uyku meydana gelmesine sebep olacak durumlar değerlendirilmeli ve hedefe yönelik düzenlemeler ile uyku süresinin uzatılması sağlanmalıdır (95).

Uzun Uyuyanlar

İzole semptomlar başlığı adı altındadır. Bu tabloda erişkin yaş için on saatin üstü olarak tanımlanmıştır. Çocuklarda ise yaş grubundaki normal uyku süresinden iki saat fazla uykunun bu

tanı için gerekli olduğu belirtilmiştir. Uzun uyuyan tanısı için uykunun süresi dışında normal dışı bir durumun olmaması gerekir. Yani uykunun yapısı ve mimarisi normal olmalıdır (3).

Hipersomniler, az görülmesi sebebi ile hekimlerin dikkatinden kaçabilen ve atlanabilen klinik tablolardır. Genel olarak doktorlar tarafından az bilinen bir konudur. Hipersomni ve gündüz aşırı uykululuğu kavramlarının birbirinden ayırt edilmesi önem taşımaktadır. Ayrıca GAU ile giden hastalıkların ayrırcı tanısında değerlendirilmeye alınması da önemlidir. Hipersomni, kişilerin akademik veya mesleki performansında etkilenmeye, yaşam kalitesinde, bilişsel fonksiyonlarında ve sosyal ilişkilerinde bozulmaya, yaşamı tehdit eden trafik veya iş kazalarının meydana gelmesine yol açmaktadır. Diğer hastalıklarla da birlikteliği söz konusu olup, bu hastalıklar psikiyatrik hastalıklardan, OUAS dahil neredeyse tüm nörolojik hastalıklara (epilepsi, baş ağrısı, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, otoimmün ensefalitler, nöromuskuler hastalıklar, miyotonik distrofi, inme, MS) kadar geniş yelpaze içermektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı her doktorun bu konu ve tedavisi hakkında fikir sahibi olması gerekmektedir.

Bu makale ile hipersomni kliniği, tedavisi, ayrırcı tanısı eşliğinde tüm yönleri ile ele alınarak bu konu ile ilgili farkındalık yaratılmak istenmiştir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.Y., Dizayn: A.K.A., H.Y., Veri Toplama veya İşleme: Y.I.G., Analiz veya Yorumlama: A.K.A., Literatür Arama: A.Ş.S., Y.I.G., Yazan: A.K.A., A.Ş.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Vaughn BV, D'Cruz O'NF. Cardinal Manifestations of sleep Disorders. In: Kryger M, Roth T, Dement W (eds). Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 2011;647-57.
2. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, Hazen N, Herman J, Adams Hillard PJ, Katz ES, Kheirandish-Gozal L, Neubauer DN, O'Donnell AE, Ohayon M, Peever J, Rawding R, Sachdeva RC, Setters B, Vitiello MV, Ware JC. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. Sleep Health 2015;1:233-43.
3. American Academy of Sleep Medicine (AASM). The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine 2014.
4. Friedman NS. Determinants and measurements of daytime sleepiness. In: Pagel JF, Pandi-Perumal SR, (eds). Primary Care Sleep Medicine: A Practical Guide. Totowa NJ, Humana Press, 2007;61-82.
5. Malhotra RK. Evaluating the sleepy and sleepless patient. Continuum (Minneapolis) 2020;26:871-89.
6. Ohayon MM. From wakefulness to excessive sleepiness: what we know and still need to know. Sleep Med Rev 2008;12:129-41.

Tablo 11. Yetersiz uyku sendromunun tanı kriterleri (3)
A-F kriterleri mutlaka bulunmalıdır.
A. Hastada, gündüz periyodlar halinde karşı konulamaz uyku gereksinimi veya uyku dönemleri olmalıdır.
B. Hastanın, kendisinden veya yakınlarından alınan öyküsüne, uyku günlüğüne veya aktigrafa göre belirlenen uyku süresi, yaşı için beklenenden daha kısadır.
C. Kısa uyku süresi en az üç aydır olmalıdır.
D. Kısa uyku süresi saat alarmı veya başka bir kişi tarafından uyandırılma gibi nedenlere bağlıdır ve bu nedenlerin olmadığı hafta sonu tatil gibi günlerde uyku süresi daha uzundur.
E. Uyku süresinin uzatılması semptomları ortadan kaldırır.
F. Belirtiler, başka bir uyku bozukluğu, tıbbi, nörolojik, psikiyatrik hastalık veya ilaç, madde etkisi ile açıklanamamalıdır (ICSD3).
ICSD3: Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması tanı kriterleri-3

7. Markowitz AJ, Rabow MW. Palliative management of fatigue at the close of life: "it feels like my body is just worn out". *JAMA* 2007;298:217.
8. Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, Steiropoulos P. The role of vitamin D in obstructive sleep apnoea syndrome. *Breathe (Sheff)* 2018;14:206-15.
9. Tonon C, Vetrugno R, Lodi R, Gallassi R, Provini F, Iotti S, Plazzi G, Montagna P, Lugaresi E, Barbilori B. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Brain Metabolism in Obstructive Sleep Apnoea Syndrome before and after Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *Sleep* 2007;30:305-11.
10. Türk Toraks Derneği. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Thorac J* 2012;13:1-44.
11. Kraus MA, Hamburger RJ. Sleep apnea in renal failure. *Adv Perit Dial* 1997;13:88-92.
12. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: Final report on 128 patients. *Sleep* 1999;22:217-23.
13. Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000;55:1002-7.
14. Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Awad Tageldin M, Boman G. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: A population-based study. *J Intern Med* 2001;249:153-61.
15. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005;99:1592-9.
16. Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 1995;50:683-9.
17. Mindy BC, Christian G. Obstructive sleep apnea syndrome. In: Sudhansu C (ed). *Sleep disorders medicine: Basic science, technical considerations and clinical aspects*. Butterworth-Heinemann, 1995;199-219.
18. Trois MS, Capone GT, Lutz JA, Melendres MC, Schwartz AR, Collop NA, Marcus CL. Obstructive sleep apnea in adults with Down syndrome. *J Clin Sleep Med* 2009;5:317-23.
19. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976;27:465-84.
20. Kales A, Cadieux RJ, Bixler EO, Soldatos CR, Vela-Bueno A, Misoul CA, Locke TW. Severe obstructive sleep apnea: I. Onset, clinical course, and characteristics. *J Chron Dis* 1985;38:419-25.
21. Coverdale SG, Read DJ, Woolcock AJ, Schoeffel RE. The importance of suspecting sleep apnea as a common cause of excessive daytime sleepiness: Further experience from the diagnosis and management of 19 patients. *Aust N Z J Med* 1980;10:284-8.
22. Hoffstein V, Szala JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16:118-22.
23. Hajduk IA, Strollo PJ Jr, Jasani RR, Atwood CW Jr, Houck PR, Sanders M. Prevalence and prediction of nocturia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: A retrospective study. *Sleep* 2003;26:61-4.
24. Krieger J, Laks L, Wilcox I, Grunstein RR, Costas LJ, McDougall JG, Sullivan CE. Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci (Lond)* 1989;77:407-11.
25. Ohayon MM, Li KK, Guilleminault C. Risk factors for sleep bruxism in the general population. *Chest* 2001;119:53-61.
26. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:279-89.
27. Colten HR, Altevogt BM. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem* Committee on Sleep Medicine and Research, 2006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19960/>
28. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:996-1004.
29. Edwards BA, Eckert DJ, Jordan AS. Obstructive sleep apnoea pathogenesis from mild to severe: Is it all the same? *Respirology* 2017;22:33-42.
30. Lee-Chiong T, Sateia M, Carskadon M (eds). *Sleep Medicine*. Philadelphia, Hanley & Belfus, 2002;639-6.
31. Chesson AL Jr, Ferber RA, Fry JM, Grigg-Damberger M, Hartse KM, Hurwitz TD, Johnson S, Kader GA, Littner M, Rosen G, Sangal RB, Schmidt-Nowara W, Sher A. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997;20:423-87.
32. No authors listed. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep* 1997;20:406-22.
33. Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T, Coleman J, Friedman L, Kapur V, Owens J, Pancer J, Swick T; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006;29:1031-5.
34. Chung JW, Enciso R, Levendowski DJ, Morgan TD, Westbrook PR, Clark GT. Treatment outcomes of mandibular advancement devices in positional and nonpositional OSA patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109:724-31.
35. Thurnheer R. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease -time to act! *Swiss Med Wkly* 2007;137:217-22.
36. Weaver T. Adherence to continuous positive airway pressure treatment and functional status in adult obstructive sleep apnea. In: Pack A (ed). *Sleep Apnea Pathogenesis Diagnosis and Treatment*. New York, Marcel Dekker, Inc, 2002;523-54.
37. Grunstein R, Sullivan C. Continuous positive airway pressure for sleep breathing disorders. In: Kryger M, Roth T, Dement W (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000;894-912.
38. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263-76.
39. Hirshkowitz M, Sarwar A, Sharafkhaneh A. Evaluating Sleepiness. In: Kryger M, Roth T, Dement W, (eds). *Principles and practice of sleep medicine*. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 2011;1624-31.
40. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008;12:161-8.
41. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
42. Scammell TE. Narcolepsy. *N Engl J Med* 2015;373:2654-62.
43. Gélineau JBE. De la narcolepsie. *Gazette des Hôpitaux* 1880;53:626-8.
44. Löwenfeld L. Über Narkolepsie. *Munch Med Wochenschr* 1902;49:1041-5.
45. Adie WJ. Idiopathic narcolepsy: A disease sui generis, with remarks on the mechanisms of sleep. *Brain* 1926;49:257-306.
46. Ohayon MM, Priest RG, Zully J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002;58:1826-33.
47. DelRosso LM, Hoque R. Central Nervous System hypersomnias. In: Malhotra RK (ed). *Sleepy or sleepless. Clinic approach to the sleep patient*. Switzerland, Springer International Publishing, 2015;53-8.

48. Aldrich MS. Narcolepsy and related disorders. *Medicine*. Oxford University Press, Net, 1999;152-74.
49. Okun ML, Lin L, Pelin Z, Hong S, Mignot E. Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups. *Sleep* 2002;25:27-35.
50. Schoch SF, Werth E, Poryazova R, Scammell TE, Baumann CR, Imbach LL. Dysregulation of Sleep Behavioral States in Narcolepsy. *Sleep* 2017. doi: 10.1093/sleep/zsx17
51. Trotti ML. Central Disorders of Hypersomnolence. *Continuum (Minneapolis)* 2020;26:890-907.
52. Bayer L, Eggermann E, Serafin M, Saint-Mieux B, Machard D, Jones B, Mühlenthaler M. Orexins (hypocretins) directly excite tuberomammillary neurons. *Eur J Neurosci* 2001;14:1571-5.
53. Sansa G, Iranzo A, Santamaria J. Obstructive sleep apnea in narcolepsy. *Sleep Med* 2010;11:93-5.
54. Ohayon MM. Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: a comparison with the general population. *Sleep Med* 2013;14:488-92.
55. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-85.
56. Inutsuka A, Yamanaka A. The regulation of sleep and wakefulness by the hypothalamic neuropeptide orexin/hypocretin. *Nagoya J Med Sci* 2013;75:29-36.
57. Ganjavi H, Shapiro CM. Hypocretin/orexin: a molecular link between sleep, energy regulation, and pleasure. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007;19:413-9.
58. Zhou J, Zhang J, Lam SP, Chan JW, Mok V, Chan A, Li SX, Liu Y, Tang X, Yung WH, Wing YK. Excessive daytime sleepiness predicts neurodegeneration in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2017. doi:10.1093/sleep/zsx041.
59. Arango MT, Kivity S, Shoenfeld Y. Is narcolepsy a classical autoimmune disease? *Pharmacol Res* 2015;92:6-12.
60. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
61. Nakayama J, Miura M, Honda M, Miki T, Honda Y, Arinami T. Linkage of human narcolepsy with HLA association to chromosome 4p13-q21. *Genomics* 2000;65:84-6.
62. Andlauer O, Moore H, Jouhier L, Drake C, Peppard PE, Han F, Hong SC, Poli F, Plazzi G, O'Hara R, Haffen E, Roth T, Young T, Mignot E. Nocturnal rapid eye movement sleep latency for identifying patients with narcolepsy/hypocretin deficiency. *JAMA Neurol* 2013;70:891-902.
63. Guilleminault C, Mignot E, Grumet FC. Familial patterns of narcolepsy. *Lancet* 1989;2:1376-9.
64. Jara CO, Popp R, Zully J, Hajak G, Geisler P. Determinants of depressive symptoms in narcoleptic patients with and without cataplexy. *J Nerv Ment Dis* 2011;199:329-34.
65. Sasai-Sakuma T, Kinoshita A, Inoue Y. Polysomnographic Assessment of Sleep Comorbidities in Drug-Naïve Narcolepsy- Spectrum Disorders--A Japanese Cross- Sectional Study. *PLoS One* 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0136988.
66. Koepsell TD, Longstreth WT, Ton TG. Medical exposures in youth and the frequency of narcolepsy with cataplexy: a population-based case-control study in genetically predisposed people. *J Sleep Res* 2010;19:80-6.
67. Johansen K, Brasseur D, MacDonald N, Nohynek H, Vandeputte J, Wood D, Neels P; Scientific Committee. Where are we in our understanding of the association between narcolepsy and onset the 2009 adjuvanted influenza A (H1N1) vaccines? *Biologicals* 2016;44:276-80.
68. Nalbantoğlu M, Benbir G, Karadeniz D, Altıntaş A, Savran Oğuz F. Cases of Narcolepsy-Cataplexy Syndrome Following H1N1 Vaccination. *Noro Psikiyatrisi* 2014;51:283-7.
69. 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;13:310-3.
70. Arii J, Kanbayashi T, Tanabe Y, Ono J, Nishino S, Kohno Y. A hypersomnolent girl with decreased CSF hypocretin level after removal of a hypothalamic tumor. *Neurology* 2001;56:1775-6.
71. Kandt RS, Emerson RG, Singer HS, Valle DL, Moser HW. Cataplexy in variant forms of Niemann-Pick disease. *Ann Neurol* 1982;12:284-8.
72. Jennun P, Thorstensen EW, Pickering L, Ibsen R, Kjellberg J. Morbidity and mortality of middle-aged and elderly narcoleptics. *Sleep Med* 2017;36:23-8.
73. Black J, Reaven NL, Funk SE, McGaughey K, Ohayon MM, Guilleminault C, Ruoff C. Medical comorbidity in narcolepsy: findings from the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study. *Sleep Med* 2017;33:13-8.
74. Peacock J, Benca RM. Narcolepsy: clinical features, co-morbidities & treatment. *Indian J Med Res*. 2010;131:338-49.
75. Didato G, Nobili L. Treatment of narcolepsy. *Expert Rev Neurother* 2009;9:897-910.
76. De la Herrán-Arita AK, García-García F. Current and emerging options for the drug treatment of narcolepsy. *Drugs* 2013;73:1771-81.
77. Baklan B. Narcolepsy and the Other Central Hypersomnias. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2010;3:65-75.
78. Husain AM, Yancy WS Jr, Carwile ST, Miller PP, Westman EC. Diet therapy for narcolepsy. *Neurology* 2004;62:2300-2.
79. Yılmaz H, Tuncel D. Uyku Bozukluklarında Tedavi Rehberi. *Türk Nöroloji Derneği*, Ankara, 2014.
80. Mitler MM, Shafor R, Hajdukovich R, Timms RM, Browman CP. Treatment of narcolepsy: objective studies on methylphenidate, pemoline, and protriptyline. *Sleep* 1986;9:260-4.
81. Schwartz JR, Feldman NT, Fry JM, Harsh J. Efficacy and safety of modafinil for improving daytime wakefulness in patients treated previously with psychostimulants. *Sleep Med* 2003;4:43-9.
82. Berry RB. *Fundamentals of Sleep Medicine*. Chapter 24: Hypersomnias of Central origin Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2012;451-79.
83. Lavault S, Dauvilliers Y, Drouot X, Leu-Semenescu S, Golmard JL, Lecendreau M, Franco P, Arnulf I. Benefit and risk of modafinil in idiopathic hypersomnia vs. narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med* 2011;12:550-6.
84. Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Alexoff D, Zhu W, Telang F, Wang GJ, Jayne M, Hooker JM, Wong C, Hubbard B, Carter P, Warner D, King P, Shea C, Xu Y, Muench L, Apelskog-Torres K. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: Clinical implications. *JAMA* 2009;301:1148-54.
85. Huang Q, Zhang L, Tang H, Wang L, Wang Y. Modafinil modulates GABA-activated currents in rat hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res* 2008;1208:74-8.
86. Billiard M. Narcolepsy: Current treatment options and future approaches. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:557-66.
87. No authors listed. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy: US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Neurology* 2000;54:1166-75.

88. Modafinil package insert. 2004; Available from: <https://www.modafinil.com/prescribe/index.html>.
89. Schwartz JR, Feldman NT, Bogan RK. Dose effects of modafinil in sustaining wakefulness in narcolepsy patients with residual evening sleepiness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:405-12.
90. Mamelak M, Black J, Montplaisir J, Ristanovic R. A pilot study on the effects of sodium oxybate on sleep architecture and daytime alertness in narcolepsy. *Sleep* 2004;27:1327-34.
91. Xyrem International Study Group. A double-blind, placebo-controlled study demonstrates sodium oxybate is effective for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2005;1:391-7.
92. Black J, Pardi D, Hornfledt CS, Inhaber N. The nightly administration of sodium oxybate results in significant reduction in the nocturnal sleep disruption of patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2009;10:829-35.
93. Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, Boehlecke B, Chesson AL Jr, Friedman L, Maganti R, Owens J, Pancer J, Zak R; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007;30:1705-11.
94. Black J, Houghton WC. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2006;29:939-46.
95. Trotti LM, Arnulf I. Idiopathic Hypersomnia and Other Hypersomnia Syndromes. *Neurotherapeutics* 2021;18:20-31.
96. Sunosi (solriamfetol) package insert. 2019; Available from: <https://sunosihcp.com>
97. Leu-Semenescu S, Nittur N, Golmard JL, Arnulf I. Effects of pitolisant, a histamine H3 inverse agonist, in drug-resistant idiopathic and symptomatic hypersomnia: a chart review. *Sleep Med* 2014;15:681-7.
98. Robert P, Schwartz JC. Hormonal Contraceptive and Pitolisant CYP3A4 Induction. *Neurology* 2019;92(Suppl 15):6-35.
99. Nittur N, Konofal E, Dauvilliers Y, Franco P, Leu-Semenescu S, Cock VC, Inocente CO, Bayard S, Scholtz S, Lecendreau M, Arnulf I. Mazindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants: a long-term chart review. *Sleep Med* 2013;14:30-6.
100. Mayer G, Ewert Meier K, Hephata K. Selegiline hydrochloride treatment in narcolepsy-a double-blind placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 1995;18:306-19.
101. Honda Y, Hishikawa Y. A long-term treatment of narcolepsy and excessive daytime sleepiness with pemoline (Bentanamin). *Curr Ther Res* 1980;27:429-41.
102. Alvarez B, Dahlitz M, Grimshaw J, Parkes JD. Mazindol in long-term treatment of narcolepsy. *Lancet* 1991;337:1293-4.
103. Ryan DH, Bray GA, Helmcke F, Sander G, Volaufova J, Greenway F, Subramaniam P, Glancy DL. Serial echocardiographic and clinical evaluation of valvular regurgitation before, during, and after treatment with fenfluramine or dexfenfluramine and mazindol or phentermine. *Obes Res* 1999;7:313-22.
104. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007;369:499-511.
105. Thorpy MJ. Cataplexy associated with narcolepsy: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2006;20:43-50.
106. Dauvilliers Y, Billiard M, Montplaisir J. Clinical aspects and pathophysiology of narcolepsy. *Clin Neurophysiol* 2003;114:2000-17.
107. Langdon N, Shindler J, Parkes JD, Bandak S. Fluoxetine in the treatment of cataplexy. *Sleep* 1986;9:371-3.
108. Abad VC, Guilleminault C. Emerging drugs for narcolepsy. *Expert Opin Emerg Drugs* 2004;9:281-91.
109. Mignot E, Nishino S. Emerging therapies in narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 2005;28:754-63.
110. Iijima S, Sugita Y, Teshima Y, Hishikawa Y. Therapeutic effects of mazindol on narcolepsy. *Sleep* 1986;9:265-8.
111. Chen W, Black J, Call P, Mignot E. Late-onset narcolepsy presenting as rapidly progressing muscle weakness: response to plasmapheresis. *Ann Neurol* 2005;58:489-90.
112. Hecht M, Lin L, Kushida CA, Umetsu DT, Taheri S, Einen M, Mignot E. Report of a case of immunosuppression with prednisone in an 8-year-old boy with an acute onset of hypocretin-deficiency narcolepsy. *Sleep* 2003;26:809-10.
113. Lecendreau M, Maret S, Bassetti C, Mouren MC, Tafti M. Clinical efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins near the onset of narcolepsy in a 10-year-old boy. *J Sleep Res* 2003;12:347-88.
114. Valko PO, Khatami R, Baumann CR, Bassetti CL. No persistent effect of intravenous immunoglobulins in patients with narcolepsy with cataplexy. *J Neurol* 2008;255:1900-3.
115. Mochizuki T, Arrigoni E, Marcus JN, Clark EL, Yamamoto M, Honer M, Borroni E, Lowell BB, Elmquist JK, Scammell TE. Orexin receptor 2 expression in the posterior hypothalamus rescues sleepiness in narcoleptic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:4471-6.
116. Weinhold SL, Seck-Hirschner M, Nowak A, Hallschmid M, Göder R, Baier PC. The effect of intranasal orexin-A (hypocretin-1) on sleep, wakefulness and attention in narcolepsy with cataplexy. *Behav Brain Res* 2014;262:8-13.
117. Roth B, Bruhova S. A clinical and polygraphic study of dreams in polygraphic and clinical data for 100 patients. *Sleep* 1981;4:23-37.
118. Öztura İ. İdiyopatik hipersomni. *Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları. Birinci Baskı, İçinde: Kaynak H, Ardiç S (editörler). İstanbul, Türk Uyku Tıbbı Yayını, Nobel Tıp Kitabevi, 2011;317-9.*
119. Billiard M, Besset A. Idiopathic hypersomnia. *Sleep: physiology, investigations, and medicine.* 1st ed. In: Billiard M (ed). Newyork, Kluwer Academic Plenum Publishers, 2003;429-35.
120. Trotti LM. Idiopathic hypersomnia. *Sleep Med Clin* 2017;12:331-44.
121. Vernet C, Arnulf I. Idiopathic hypersomnia with and without long sleep time: a controlled series of 75 patients. *Sleep* 2009;32:753-9.
122. Barateau L, Lopez R, Arnulf I, Lecendreau M, Franco P, Drouot X, Leu-Semenescu S, Jaussent I, Dauvilliers Y. Comorbidity between Central disorders of hypersomnolence and immune-based disorders. *Neurology* 2017;88:93-100.
123. Bassetti C, Aldrich MS. Idiopathic hypersomnia. A series of 42 patients. *Brain* 1997;120:1423-35.
124. Poirier G, Montplaisir J, Décary F, Momège D, Lebrun A. HLA antigens in narcolepsy and idiopathic Central nervous system hypersomnolence. *Sleep* 1986;9:153-8.
125. Faull KF, Thiemann S, King RJ, Guilleminault C. Monoamine interactions in narcolepsy and hypersomnia: reanalysis. *Sleep* 1989;12:185-6.
126. Dauvilliers Y, Evangelista E, Lopez R, Barateau L, Jaussent I, Cens T, Rousset M, Charnet P. Absence of γ -aminobutyric acid-a receptor potentiation in Central hypersomnolence disorders. *Ann Neurol* 2016;80:259-68.
127. Rye DB, Bliwise DL, Parker K, Trotti LM, Saini P, Fairley J, Freeman A, Garcia PS, Owens MJ, Ritchie JC, Jenkins A. Modulation of vigilance in the primary hypersomnias by endogenous enhancement of GABA A receptors. *Sci Transl Med* 2012. doi: 10.1126/scitranslmed.3004685.

128. Trotti LM, Saini P, Bliwise DL, Freeman AA, Jenkins A, Rye DB. Clarithromycin in γ -aminobutyric acid-Related hypersomnolence: A randomized, crossover trial. *Ann Neurol* 2015;78:454-65.
129. Billiard M, Sonka K. Idiopathic hypersomnia. *Sleep Med Rev* 2016;29:23-33.
130. Dauvilliers Y, Lopez R, Ohayon M, Bayard S. Hypersomnia and depressive symptoms: methodological and clinical aspects. *BMC Med* 2013;11:78.
131. Aldrich MS. The clinical spectrum of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *Neurology* 1996;46:393-401.
132. Aydın H. Uyku ve Bozuklukları. Ankara, HYB Basım Yayın, 2007;86-90.
133. Ali M, Auger RR, Slocumb NL, Morgenthaler TI. Idiopathic hypersomnia: clinical features and response to treatment. *J Clin Sleep Med* 2009;5:562-8.
134. Arnulf I, Lin L, Gadoth N, File J, Lecendreux M, Franco P, Zeitzer J, Lo B, Faraco JH, Mignot E. Kleine-Levin Syndrome: a systematic study of 108 patients. *Ann Neurol* 2008;63:482-92.
135. Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, Neidhart E, Peraita-Adrados R, Sonka K, Billiard M, Tafti M. Kleine-Levin syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. *Neurology* 2002;59:1739-45.
136. Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain* 2005;128:2763-76.
137. Lavault S, Golmard JL, Groos E, Brion A, Dauvilliers Y, Lecendreux M, Franco P, Arnulf I. Kleine-Levin syndrome in 120 patients: differential diagnosis and long episodes. *Ann Neurol* 2015;77:529-40.
138. Arnulf I, Rico TJ, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11:918-28.
139. Léotard A, Groos E, Chaumereuil C, Peter-Derex L, Rossetti AO, Leu-Semenescu S, Arnulf I. IV steroids during long episodes of Kleine-Levin syndrome. *Neurology* 2018;90:1488-92.
140. Rezvanian E, Watson NE. Kleine-Levin syndrome treated with clarithromycin. *J Clin Sleep Med* 2013;9:1211-2.
141. Trotti LM, Bliwise DL, Rye DB. Further Experience using Clarithromycin in Patients with Kleine-Levin Syndrome. *J Clin Sleep Med* 2014;10:457-8.
142. Carpenter S, Yassa R, Ochs R. A pathologic basis for Kleine-Levin syndrome. *Arch Neurol* 1982;39:25-8.
143. Aggarwal A, Garg A, Jiloha RC. Kleine-Levine syndrome in an adolescent female and response to modafinil. *Ann Indian Acad Neurol* 2011;14:50-2.
144. Huang YS, Lakkis C, Guilleminault C. Kleine-Levin syndrome: current status. *Med Clin North Am* 2010;94:557-62.
145. Muratori F, Bertini N, Masi G. Efficacy of lithium treatment in Kleine-Levin syndrome. *Eur Psychiatry* 2002;17:232-3.
146. Leu-Semenescu S, Le Corvec T, Groos E, Lavault S, Golmard JL, Arnulf I. Lithium therapy in Kleine-Levin syndrome: an open-label, controlled study in 130 patients. *Neurology* 2015;85:1655-62.
147. Damkier P, Broe A. First-Trimester Pregnancy Exposure to Modafinil and Risk of Congenital Malformations. *JAMA* 2020;323:374-6.
148. Crumley FE. Valproic acid for Kleine-Levin syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:868-9.
149. Mukaddes NM, Kora ME, Bilge S. Carbamazepine for Kleine-Levin syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:791-2.
150. Itokawa K, Fukui M, Ninomiya M, Yamamoto T, Imabayashi E, Tamura N, Matsuda H, Araki N. Gabapentin for Kleine-Levin Syndrome. *Intern Med* 2009;48:1183-5.
151. Billiard M, Guilleminault C, Dement WC. A menstruation-linked periodic hypersomnia. Kleine-Levin syndrome or new clinical entity? *Neurology* 1975;25:436-43.
152. Ortega-Albás JJ, Díaz JR, López-Bernabé R, Vera JF, Alós M, Serrano AL. Treatment of Kleine-Levin syndrome with sodium oxybate. *Sleep Med* 2011;12:730.
153. de Oliveira MM, Conti C, Prado GF. Pharmacological treatment for Kleine-Levin syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016. doi: 10.1002/14651858.CD006685.pub4.
154. Guilleminault C, Brooks SN. Excessive daytime sleepiness: a challenge for the practising neurologist. *Brain* 2001;124:1482-91.
155. Guilleminault C, Yuen KM, Gulevich MG, Karadeniz D, Leger D, Philip P. Hypersomnia after head-neck trauma: a medicolegal dilemma. *Neurology* 2000;54:653-9.
156. Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Kritikou I, Calhoun SL, Liao D, Bixler EO. Natural history of excessive daytime sleepiness: role of obesity, weight loss, depression, and sleep propensity. *Sleep* 2015;38:351-60.
157. Murray BJ. A Practical Approach to Excessive Daytime Sleepiness: A Focused Review. *Can Respir J* 2016. doi: 10.1155/2016/4215938.
158. Gandhi KD, Mansukhani MP, Silber MH, Kolla BP. Excessive Daytime Sleepiness: A Clinical Review. *Mayo Clin Proc* 2021;96:1288-301.
159. Pagel JF. Excessive Daytime Sleepiness. *Am Fam Physician* 2009;79:391-6.
160. Maestri M, Romigi A, Schirru A, Fabbrini M, Gori S, Bonuccelli U, Bonanni E. Excessive daytime sleepiness and fatigue in neurological disorders. *Sleep Breath* 2020;24:413-24.
161. Benjamin S. Sleep in Patients with Neurologic Disease. *Continuum (Minneapolis)* 2020;26:1016-33.
162. Ju YS, Videnovic A, Vaughn BV. Comorbid Sleep Disturbances in neurological disorders. *Continuum (Minneapolis)* 2017;23:1117-31.
163. Kingshott RN, Vennelle M, Coleman EL, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of residual excessive daytime sleepiness in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:918-23.
164. Roth T, White D, Schmidt-Nowara W, Wesnes KA, Niebler G, Arora S, Black J. Effects of armodafinil in the treatment of residual excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a 12-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study in nCPAP-adherent adults. *Clin Ther* 2006;28:689-706.
165. Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, Gotfried M, Chen D, Carter LP, Wang H, Lu Y, Black J, Malhotra A, Strohl KP; TONES 3 Study Investigators. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1421-31.
166. Sheng P, Hou L, Wang X, Wang X, Huang C, Yu M, Han X, Dong Y. Efficacy of modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0081802.
167. Trotti LM, Bliwise DL. Treatment of the sleep disorders associated with Parkinson's disease. *Neurotherapeutics* 2014;11:68-77.
168. Büchele F, Hackius M, Schreglmann SR, Omlor W, Werth E, Maric A, Imbach LL, Hägele-Link S, Waldvogel D, Baumann CR. Sodium Oxybate for Excessive Daytime Sleepiness and Sleep Disturbance in Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018;75:114-8.
169. Menn SJ, Yang R, Lankford A. Armodafinil for the treatment of excessive sleepiness associated with mild or moderate closed

- traumatic brain injury: a 12-week, randomized, double-blind study followed by a 12-month open-label extension. *J Clin Sleep Med* 2014;10:1181-91.
170. Annane D, Moore DH, Barnes PR, Miller RG. Psychostimulants for hypersomnia (excessive daytime sleepiness) in myotonic dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. doi: 10.1002/14651858.CD003218.
171. Billiard M, Dolenc L, Aldaz C, Ondze B, Besset A. Hypersomnia associated with mood disorders: a new perspective. *J Psychosom Res* 1994;38(Suppl):41-7.
172. Buysse DJ, Germain A, Nofzinger EA, Kupfer D. Mood disorders and sleep. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Mood Disorders*, 1st ed. In: Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF (eds). Arlington, American Psychiatric Publishing, 2006;717-37.
173. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4510-5.
174. Palagini L, Baglioni C, Ciapparelli A, Gemignani A, Riemann D. REM sleep dysregulation in depression: state of the art. *Sleep Med Rev* 2013;17:377-90.
175. Zee PC, Attarian H, Videnovic A. Circadian Rhythm Abnormalities. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19:132-47.
176. Vgontzas AN, Bixler EO, Kales A, Criley C, Vela-Bueno A. Differences in nocturnal and daytime sleep between primary and psychiatric hypersomnia: diagnostic and treatment implications. *Psychosom Med* 2000;62:220-6.
177. Gulec M, Ozcan H, Oral E, Selvi Y, Aydin A. The relationship between insomnia and major depressive disorder: a chicken and egg situation? *J Mood Disord* 2012;2:28-33.
178. Geoffroy PA, Hoertel N, Etain B, Bellivier F, Delorme R, Limosin F, Peyre H. Insomnia and hypersomnia in major depressive episode: Prevalence, sociodemographic characteristics and psychiatric comorbidity in a population-based study. *J Affect Disord* 2018;226:132-41.
179. Nofzinger EA, Thase ME, Reynolds CF 3rd, Himmelhoch JM, Mallinger A, Houck P, Kupfer DJ. Hypersomnia in bipolar depression: a comparison with narcolepsy using the multiple sleep latency test. *Am J Psychiatry* 1991;148:1177-81.
180. Dunlop BW, Crits-Christoph P, Evans DL, Hirschowitz J, Solvason HB, Rickels K, Garlow SJ, Gallop RJ, Ninan PT. Coadministration of modafinil and a selective serotonin reuptake inhibitor from the initiation of treatment of major depressive disorder with fatigue and sleepiness: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:614-9.
181. DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, Rosenthal MH, Fieve RR; Modafinil in Depression Study Group. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1057-64.
182. Schweitzer P. Drugs that disturb sleep and wakefulness. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000;1176-96.
183. Roehrs T, Bonahoom A, Pedrosi B, Zorick F, Roth T. Nighttime versus daytime hypnotic self-administration. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;161:137-42.
184. Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, Morin CM. Evaluation of chronic insomnia. *An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep* 2000;23:243-308.
185. Roehrs T, Roth T. Insomnia pharmacotherapy. *Neurotherapeutics* 2012;9:728-38.
186. Brower KJ, Perron BE. Sleep disturbance as a universal risk factor for relapse in addictions to psychoactive substances. *Med Hypotheses* 2010;74:928-33.
187. Brower KJ, Hoffmann R, Conroy DA, Arnedt JT, Armitage R. Sleep homeostasis in alcohol-dependent, depressed and healthy control men. *Eur Arch Psych Clin Neurosci* 2011;261:559-66.
188. Sharma R, Sahota P, Thakkar MM. Role of adenosine and the orexinergic perifornical hypothalamus in sleep-promoting effects of ethanol. *Sleep* 2014;37:525-33.
189. Thakkar MM, Sharma R, Sahota P. Alcohol disrupts sleep homeostasis. *Alcohol* 2014;49:299-310.
190. Armitage R, Hoffmann R, Conroy DA, Arnedt JT, Brower KJ. Effects of a 3-hour sleep delay on sleep homeostasis in alcohol dependent adults. *Sleep* 2012;35:273-8.
191. Gurubhagavatula I, Sullivan S, Meoli A, Patil S, Olson R, Berneking M, Watson NF. Management of obstructive sleep apnea in commercial motor vehicle operators: recommendations of the AASM Sleep and Transportation Safety Awareness Task Force. *J Clin Sleep Med* 2017;13:745-58.
192. Conroy DA, Arnedt JT. Sleep and substance use disorders: an update. *Curr Psychiatry Rep* 2014;16:487.
193. Young-McCaughan S, Miaskowski C. Measurement of opioid-induced sedation. *Pain Manag Nurs* 2001;2:132-49.
194. Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 2003;26:117-26.
195. Pagel JF. Sleep disorders in primary care: evidence-based clinical practice. In: Pagel JF, Pandi-Perumal SR (eds). *Primary Care Sleep Medicine: A Practical Guide*. Totowa, N.J, Humana Press, 2007;1-14.
196. Lauderdale DS, Knutson KL, Yan LL, Liu K, Rathouz PJ. Self-reported and measured sleep duration: how similar are they? *Epidemiology* 2008;19:838-45.
197. Young T, Silber MH. Hypersomnias of Central origin. *Chest* 2006;130:913-20.
198. Figueiro MG, Wood B, Plitnick B, Rea MS. The impact of light from computer monitors on melatonin levels in college students. *Neuro Endocrinol Lett* 2011;32:158-63.
199. Carney CE, Lajos LE, Waters WF. Wrist actigraph versus self-report in normal sleepers: sleep schedule adherence and self-report validity. *Behav Sleep Med* 2004;2:134-43.