

# Narkolepsi Sendromları

**Utku Oğan Akyıldız**

## **Narkolepsi Tip 1**

Alternatif olarak, hipokretin yetersizlik sendromu, narkolepsi-katapleksi veya katapleksili narkolepsi terimleri kullanılmaktadır. Tanı için A ve B mutlak karşılanmalıdır.

- A. Hastada gün içi önlenemez uyku ihtiyacı ya da gündüz uyku periyodlarının en az üç aydır olması
- B. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı
  1. Katapleksi ve ÇULT'da ortalama uyku latansının  $\leq 8$  dakika ve 2 ya da daha fazla SOREMP olması. Nokturnal PSG'de ortaya çıkan SOREM (uyku başlangıcından ilk 15 dakika içinde) ÇULT'daki bir SOREMP yerine geçer
  2. İmmunoreaktivite ile ölçülen BOS hipokretin-1 düzeyinin  $\leq 110$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  ya da normal deneklerden elde edilen değerlerin 1/3'ünden düşük olması

## **Narkolepsi Tip 2**

Alternatif olarak, katapleksisiz narkolepsi terimleri kullanılmaktadır. Tanı için A ve E mutlak karşılanmalıdır.

- A. Hastada gün içi önlenemez uyku ihtiyacı ya da gündüz uyku periyodlarının en az üç aydır olması
- B. ÇULT'da ortalama uyku latansının  $\leq 8$  dakika ve 2 ya da daha fazla SOREMP olması. Nokturnal PSG'de ortaya çıkan SOREM (uyku başlangıcından ilk 15 dakika içinde) ÇULT'daki bir SOREMP yerine geçer
- C. Katapleksi olmamalı
- D. BOS hipokretin-1 düzeyi ölçülmemiş ya da immunoreaktivite ile ölçülen BOS hipokretin-1 düzeyinin  $\geq 110$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  ya da normal deneklerden elde edilen değerlerin 1/3'ünden düşük olmaması
- E. Hipersomnolans ve/veya ÇULT bulguları yetersiz uyku, tıkayıcı uyku apne sendromu, gecikmiş uyku fazı bozukluğu ya da medikasyon/madde kullanımı/yoksunluğu ile açıklanamamalı

Narkolepsi tip 1, Amerika ve Batı Avrupa'da sıklığı %0,02-0,18'dir. İsrail'de en düşük sıklıktadır. Japonya'da ise daha sıktır (%0,16-0,18). Her iki cins eşit etkilenmekle birlikte erkeklerde biraz daha sıktır. Narkolepsi tip 2'nin tam olarak prevalansı bilinmemekle birlikte narkoleptik popülasyonun %15-25'i narkolepsi tip 2 olduğu düşünülmektedir.

Narkolepsi sendromları, HLA DR2/DRB1\*1501 ve DQB1\*0602 yakından ilişkilidir. DQB1\*0602 narkolepsi tip 1 ile yakından ilişkilidir. Hemen her kataplektik hastada izlenirken normal popülasyonda %12-38 görülür. DQB1\*0301 diğer bir antijendir. DQB1\*0501 ve DQB1\*0601 ise narkolepsi için koruyucu gibi durmaktadır. Genom çalışmalarında, T hücre reseptör alfa, TNF alfa-2 ve TNF reseptör 2 gibi purinerjik reseptör P2Y11 narkolepsi ile ilgili olduğu görülmektedir.

Narkolepsi tip 1'in patofizyolojisinde hipotalamustaki hipokretinerjik nöronların seçici kaybının olduğu bilinmektedir. Katapleksi hastalarının BOS incelemelerinde %90-95'inde hipokretin ya saptanmaz ya da  $\leq 100$   $\text{pg}/\text{mL}$ 'nin altındadır. Narkolepsi tip 2'de ise hipokretinerjik nöron kaybı daha azdır. Hem genetik hem çevresel faktörler patofizyolojide yer almaktadır.

Klinik başlangıç yaşı genellikle beş yaş ve üstüdür. Ama genellikle 10-25 yaşlar arasında daha sıktır. Başlangıç yaşı bimodal tepe özelliği göstermektedir. İlk tepe adolesan dönemde 15'li yaşlarda iken ikinci tepe 35 yaşlarındadır.

Narkolepsi temel olarak, artmış gündüz uykululuk ve REM-uyku ayrışması bulgularından oluşmaktadır. Artmış gündüz uykululuk kardinal semptomdur. Dizabilitenin de en sık nedenidir. Hastalar, gün içinde önlenemez ve tekrarlayan uyku ataklarından yakınır. Hastalar uyurlarsa dinlenmiş uyanırlar. REM-uyku ayrışması ile ilgili en tipik bulgu katapleksilerdir. Katapleksi atakları nadiren hekim tarafından gözlemlenir.

Birden daha fazla epizodda, genellikle bilateral ve simetrik, sıklıkla 2 dakikadan kısa süreli, bilinç kaybının eşlik etmediği ani kas tonusu kaybı olarak tanımlanır. Ataklar güçlü bir emosyonel uyarıcı ile tetiklenebilir. Hastalar atakların güçlü bir gülme ile tetiklendiğinden bahsedebilirler. Atak sırasında derin tendon refleksinin geçici kaybı önemli bir bulgudur. Eğer hasta antikatatapleksi ilacı kullanıyorsa ve aniden keserse ataklar süreklilik gösterip "status kataliptikus" olarak isimlendirilir. Birçok hastada gece uykuları bölünmüştür. Uykuya dalmalarında sorun olmasa da uykuyu sürdürmede sorun yaşarlar. Hastaların %33-80'inde hipnagogik halüsinasyonlar ve/veya uyku paralizileri görülebilir.

Hipnagogik halüsinasyonlar, uykuya dalarken canlı rüya benzeri deneyim olarak tariflenir. Uyku paralizileri, uykudan uyanmaya geçiş sırasında olup, kasların geçici paralizisi ile karakterizedir. Hasta uyanık ve bilinçli olmasında rağmen ekstremiteelerini hareket ettiremezler. Genellikle birkaç dakika sürer ve oldukça stresli bir durum oluşturur.

Tanıyı koymak ve tedaviyi değerlendirmek için objektif testler gerekmektedir. Bu nedenle hem BOS hipokretin-1 düzeyinin ölçümü hem de ÇULT kullanılabilir. ÇULT mutlaka nokturnal PSG'nin devamında yapılmalıdır.

Tedavide, gündüz aşırı uykululuk için Modafinil 100-400mg/gün, Armodafinil 100-250 mg/gün, Sodyum Oxybate 4,5-9 gr/gün, Metilfenidat 10-60 mg/gün, Pitolisant 18-36 mg/gün, amfetaminler, Mazindol kullanılabilir. Katapleksi tedavisi için ise Sodyum Oxybate 4,5-9 gr/gün, Venlafaksin 37,5-300 mg/gün, Fluoksetin 20-60 mg/gün, Sitopram 20-40 mg/gün, Reboksetin, Atomoksetin, Klomipramin 10-25 mg/gün kullanılabilir. Halisünasyon ve uyku paralizileri için Sodyum Oxybate ve Venlafaksin kullanılırken, bozulmuş gece uykusu için Sodyum Oxybate kullanılabilir. Klaritromisin, Flumazenil, Tiprolisant ve Hipokretin analogları araştırma aşamasındaki ilaçlardır.