



# İkincil Narkolepside Üç Farklı Etyolojileriyle Olgularımızın Literatür Eşliğinde Gözden Geçirilmesi

## Our Cases of Secondary Narcolepsy with Three Different Etiology: Review of the Literature

Yusuf Savrun, Aylin Bican Demir, Ali Özhan Sıvacı, İbrahim Bora, Mehmet Zarifoğlu

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

### Öz

Narkolepsi, gündüz aşırı uykululuk hali, katapleksi, bunlara eşlik eden hipnogojik/hipnopompik halüsinasyonlar ve uyku paralizisi ile şekillenen santral hipersomnolanslar grubunda yer alan nörolojik bir hastalıktır. Eşlik eden katapleksi bulgusuna göre iki ayrı tipi tanımlanmıştır. Otoimmün süreçte geliştiği düşünülen hastalığın patofizyolojisinde hipotalamusta üretilen hipokretin maddesinin eksikliği gösterilmiştir. Narkolepsi, genellikle genç nüfusta primer bir hastalık olarak görülür, fakat nadir de olsa; beyin damar hastalıkları, intrakraniyal tümörler, ensefalit, sarkoidoz, multipl skleroz gibi hastalıklar veya kafa travması, enfeksiyonlar, aşılardan sonra da sekonder olarak görülebilmektedir. Bu yazıda gün içinde aşırı uykululuk şikayeti ile başvuran ve medikal sebeplere bağlı tip 2 narkolepsi tanısı alan, Parkinson hastalığı (PH) olan, interferon kullanım öyküsü olan ve Langerhans hücreli histiositoza (LHH) bağlı hipotalamus tutulumu olan üç ayrı olgu sunulmuştur. PH ve benzeri hipotalamus-hipofiz sistem ile ilgili organik patolojilerde ya da ilaç kullanımı öyküsü olan hastalarda gün içi uykululuk şikayetlerinin iyi sorgulanması ve ikincil narkolepsinin akıldan tutulması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İkincil narkolepsi, Parkinson hastalığı, interferon, hipotalamus-hipofiz sistem, Langerhans hücreli histiositoz

### Summary

Narcolepsy is neurological disorder classified among central hypersomnolences group and characterized by excessive daytime sleepiness, cataplexy, associated symptoms like hypnogogic/hypnopompic hallucinations and sleep paralysis. It is divided into two types on the basis of accompanying cataplexy. In the pathophysiology of this disorder, which is accused an autoimmune process, hypocretin deficiency in the hypothalamus was shown. Narcolepsy is often seen as a primary disease in young population but may also occur with other disorders like cerebrovascular diseases, intracranial tumors, encephalitis, sarcoidosis, multiple sclerosis or after head trauma, infections, and vaccines; in which the disease is accepted as secondary narcolepsy. In this case report, patients presenting with excessive daytime sleepiness and diagnosed as having secondary narcolepsy due to medical causes, and who have Parkinson's disease (PD), history of interferon use and hypothalamic involvement associated with Langerhans cell histiocytosis (LCH) were reported. Daytime sleepiness complaints should be well questioned in organic pathologies related with hypothalamus-pituitary system such as PD and similar diseases or in patients with history of drug use and secondary narcolepsy should be beared in mind.

**Keywords:** Secondary narcolepsy, Parkinson's disease, interferon, hypothalamic-hypophyseal system, Langerhans cell histiocytosis

### Giriş

Narkolepsi çekirdek semptomlar olarak karşı konulmaz gündüz uykululuk hali, katapleksi, bunlara eşlik eden hipnogojik/hipopompik halüsinasyonlar ve uyku paralizisi ile karakterize santral hipersomnolans grubunda yer alan nörolojik bir hastalıktır (1). Uyku ataklarının en önemli özelliği, hastanın günlük işleri sırasında aniden ortaya çıkması, 10-20 dakika kadar sürmesi, uykunun dinlendirici karakterde olması fakat atağı takip eden 2-3 saat içinde hastanın tekrar karşı konulamaz uyku isteği

duymasıdır. Narkolepsi için güncel sınıflama değişmiş olup artık katapleksili ve katapleksisiz narkolepsi yerine tip 1 ve tip 2 narkolepsi şeklinde sınıflandırılması önerilmektedir (2). Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı çalışmalarda narkolepsinin uyku apne sendromu ve huzursuz bacaklar sendromundan sonra üçüncü sırada en sık görülen uyku bozukluğu olduğu ortaya konulmuştur (3). Ülkeler ve etnik gruplar arasında farklılık gösterse de narkolepsi prevalansı %0,03 ile %0,1 oranları arasında değiştiği bildirilmektedir. Erken çocukluk ve beşinci dekada yaşlarda

iki pik şeklinde bimodal dağılımı olduğu bilinmektedir (1). Hastalığın patofizyolojisinin, lateral hipotalamusta hipokretin (orexin) üreten hücrelerin kaybına bağlı otoimmün bir süreçte geliştiği düşünülmektedir. Özellikle tip 1 narkolepsinin genetik bir gösterge olan DQB1\*0602, HLA DR15, HLA DQ6 pozitif kişilerde görülmesi bu hipotezi desteklemektedir (4). Hastalığın kesin tanısı için klinik bulgular, Polisomnografi (PSG) ve Çoklu uyku latans testi (ÇULT) büyük bir önem taşımaktadır. Klinik olarak hemen her gün, en az üç ay olan gündüz aşırı uykuluk hali ile birlikte ani ve geçici epizotlar şeklinde duygulanım değişiklikleri ile tetiklenen kas tonus kaybı özellikle tip 1 narkolepside önemlidir. ÇULT'ta ortalama uyku latansı sekiz dakika ya da daha kısa olmalıdır ve en az altı saat (yeterli) gece uykusundan sonra iki veya daha fazla REM uyku evresiyle başlayan uyku atakları (Sleep-Onset REM, SOREM) izlenmelidir. Alternatif tanı yöntemi olarak beyin omirilik sıvısı (BOS) hipokretin düzeyleri 110 pg/ml veya daha düşük olmalı, ya da ortalama normal kontrol değerlerinin üçte biri ya da daha azı olmalıdır (2).

Özellikle genç popülasyonda narkolepsi sıklıkla primer bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. İkincil narkolepsi nadir görülmekle birlikte, tedavisi diğer narkolepsilerden farklı olması nedeniyle her zaman akılda tutulmalıdır. Genel bir kural olarak bu hastalarda hipotalamus ya da rostral orta beyin komşuluğunda bulunan görme yollarındaki etkilenmeye bağlı görme kayıpları, kortikospinal yol hasarına bağlı fonksiyonel kayıplar, hafıza güçlükleri ve hipofiz bezi fonksiyon bozukluğuna bağlı semptomlar görülebilir. Hipotalamik hasar sıklıkla hipokretin üreten nöronların ya da bu nöronların projeksiyon liflerinin hasarlanması sonucu BOS'ta düşük hipokretin seviyelerine sebep olmaktadır (5). Beyin damar hastalıkları, intrakraniyal tümörler, kafa travması, ensefalit, enfeksiyon/aşılardan sonrası ve sarkodiyoz, multipl skleroz gibi enflamatuvar süreçte hipotalamusta hasara neden olan hastalıklar ikincil narkolepsiye neden olabilir (2,6,7). Biz de bu olgu sunumunda, uyku polikliniğimize aşırı uykuluk şikayetiyle başvuran ve medikal sebeplere bağlı tip 2 narkolepsi tanısı alan üç ayrı olgu yardımıyla Parkinson hastalığı (PH) ve narkolepsi birlikteliği, interferon tedavisinde görülen narkolepsi ve lenfositik histiyositozun intrakraniyal tutulumuna bağlı narkolepsiyi tartışmak istedik.

## Olgu Sunumları

### Olgu 1

Yaklaşık on yıldır PH nedeniyle takipli 74 yaşındaki erkek hasta üç yıl önce uyku polikliniğimize gün içi uyku atakları nedeniyle başvurdu. Hastanın nörolojik muayenesinde maske yüz, sol elde belirgin istirahat tremoru ve hafif dişli çark bulgusu mevcuttu. Hastanın Epworth Uykuluk Skalası (Epworth Sleepiness Scale, ESS) puanı 16 olarak hesaplandı. Hasta tedavi olarak levodopa+benserazid 125 mg 5x1, pramipeksol 3 gr/gün, rasajilin 2 mg/gün ve modafinil 100 mg/gün alıyordu. Yapılan PSG'de uyku latansı 2,5 dakika olup uyku etkinliği %91 idi. Gece boyunca patolojik düzeyde anormal solunum olayına veya periyodik bacak hareketlerine rastlanılmadı. Ertesi gün yapılan ÇULT'da 2 SOREM gözlemlendi (Şekil 1). Ortalama uyku süresi 6 dakika idi. Kraniyal manyetik rezonansda (MR) hafif kortikal atrofi ve MR Spektroskopisinde hipotalamik bölgede yüksek kolin piki saptandı (Şekil 2a, 2b) Hastanın dopamin agonisti (pramipeksol) kesildi ve kullandığı modafinil dozu 400 mg/gün'e

kadar çıktı. ESS puanı 13 olan hastanın gün içi uykuluk hali azalmakla beraber devam etmekteydi. Hastaya sodyum oksibat (Xy) başlandı. Ancak yeterli etkinlik görülmemesi nedeniyle devam edilmedi. Hasta halen uyku polikliniğimize medikal sebeplere bağlı tip 2 narkolepsi ve Parkinson hastalığı tanıları ile takip edilmektedir.

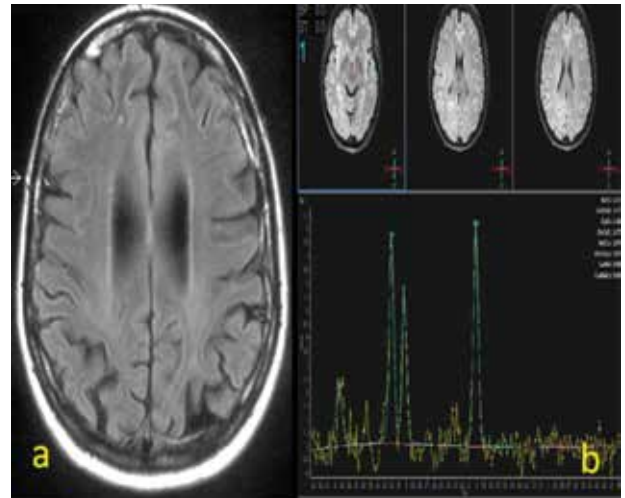
### Olgu 2

Kırk dört yaşında kadın hasta uyku polikliniğimize gün içi uyku atakları nedeniyle başvurdu. Öğretmen olan hastamız gün içinde öğrencilere ders verirken uykuya daldığını, öğrencilerin uyarılmasıyla uyandığını ve gün içinde defalarca bu şikayeti olduğunu belirtti. Nörolojik muayenesi normal olan hasta başvuru sırasında herhangi bir ilaç kullanmamaktaydı. Hasta, 2 yıl önce miyomektomi operasyonu sırasında kan transfüzyonu yapıldığını, sonrasında hepatit C enfeksiyonu geçirdiğini ve bir yıl süreyle alfa interferon tedavisi aldığını, şikayetlerinin de bu tedaviden 5-6 ay sonrasında başladığını belirtti. ESS'de 14 puan alan hastanın kraniyal MR'ı normal bulundu. MR spektroskopide pons, hipokampus, talamus, parieto-okspital korteks, frontal lob ve hipotalamik bölgede kolin piki yükselmiş olarak bulundu (Şekil 3a, 3b). Yapılan PSG'de uyku latansı 1 dakika, dakika uyku etkinliği %94 olarak ölçüldü ve gece uykusunun REM uykusuyla başladığı görüldü. Diğer uyku bozukluklarına dair patoloji gözlemlenmedi. Ertesi gün yapılan ÇULT'da 3 SOREM gözlemlendi ve ortalama uyku latansı 4 dakika idi (Şekil 4). Hastaya modafinil 200 mg/gün tedavisi başlandı ve ESS 9 olan hastanın uyku ataklarının belirgin olarak düzeldiği gözlemlendi.

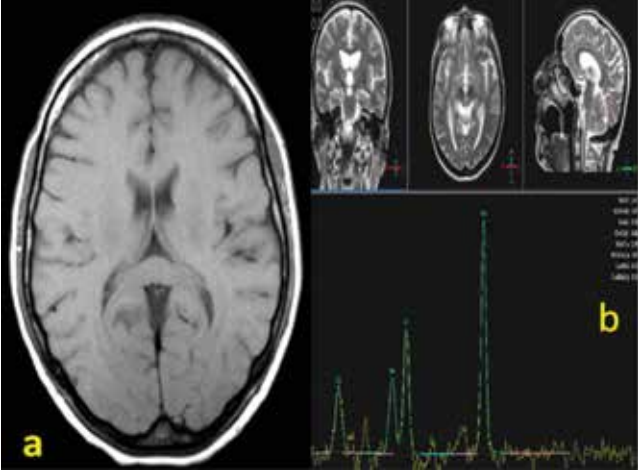
### MSLT'de 2 NAP SOREM



Şekil 1. Çoklu uyku latans testinde 2 REM uykusu

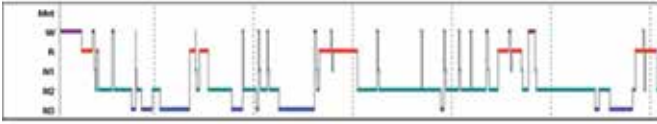


Şekil 2. a) Kraniyal manyetik rezonansda kortikal atrofi, b) manyetik rezonans spektroskopide hipotalamik bölgede kolin piki



Şekil 3. Normal Kranial manyetik rezonansda, manyetik rezonansda spektroskopide pons, hipocampus, talamus, parietookspital korteks, frontal lob'da ve hipotalamik bölgede kolin piki yüksek bulunmuştur

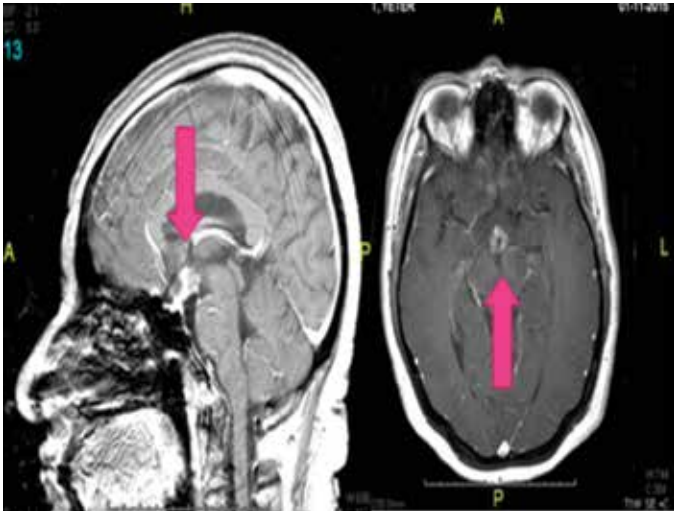
#### Tanısal PSG'de SOREM



#### Multipl uyku latans test (MSLT)'de 3 NAP SOREM



Şekil 4. Polisomnografide REM uykusu ile başlangıç ve çoklu uyku latans testinde 3 REM



Şekil 5. Kranial manyetik rezonansda hipotalamo-hipofiziyal aks boyunca hipotalamusa doğru uzanım gösteren 2,5 cm çapında kontrastlı imajlarda belirgin kontrast tutan lezyon

Hastanın romatolojik tetkiklerinde ANA pozitif (1/100), nRNP/Sm, Sm, SS-A, SS-A, Scl-70, Scl-70, Jo-1, Sentromer B, dsDNA, Nükleozom, AMA-M2, PCNA, C3c ve C4 negatif idi. Ro-52, Histon pozitif olup, HLADQB10602 zayıf pozitif idi. Hasta romatoloji bölümünde serolojik açıdan yakın takip edilmekte ve herhangi bir ilaç kullanmamaktadır.

#### Olgu 3

Kırk yaşında kadın hasta uyku polikliniğimize onkoloji hastalıkları bölümünden gün içi uyku atakları nedeniyle yönlendirilmiştir. Hastanın Langerhans hücreli histiostoz (LHH) tanısına bağlı olarak hipotalamo-hipofiziyal aks boyunca hipotalamusa doğru uzanım gösteren 2,5 cm çapında kontrastlı imajlarda belirgin kontrast tutan lezyonu olduğu ve bu nedenle radyoterapi ve kemoterapi tedavileri aldığı öğrenildi (Şekil 5). Hasta uyku ataklarının son 3 aydır ortaya çıktığını ve yemek yerken bile uyuma isteği olduğunu belirtti. Hastanın ESS puanı 14 idi. Yapılan PSG'sinde uyku latansı 3 dakika olup, uyku etkinliği %89 idi. Hastanın gece uykusunda zaman zaman fragmantasyonu olduğu ve bu dönemlerde sık sık idrara çıktığı gözlemlendi. Patolojik düzeyde anormal solunum olayı ya da başka primer uyku bozukluğuna dair patoloji saptanmadı. Ertesi gün yapılan ÇULT'da 3 SOREM gözlemlendi ve uyku latansı 4 dakika idi. Hastanın onkoloji hastalıklarında primer hastalığının tedavisine ek olarak modafinil 200 mg/gün başlandı ve ESS 10 olarak değerlendirildi. Hasta uykululuk halinin kısmen azaldığını ifade etti. Tedavinin dördüncü ayında halen uyku polikliniğinde medikal sebeplere bağlı tip 2 narkolepsi olgusu olarak takip edilmektedir.

#### İkincil Narkolepsi ve İnterferon Tedavisi

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasının üçüncü baskısında (2) medikal bir hastalığa bağlı hipersomnolans veya narkolepsiye ayrı bir başlık altında yer verilmiştir. Yeni sınıflamada, bu konuda hali hazırda yapılan çalışmaların yeterli olmadığı, çok sayıda karmaşık, nörolojik, endokrin, metabolik ve olası ilaç ile ilgili etkileşimlerin olduğu özellikle belirtilmiştir. Buna göre, mevcut tanı kriterlerini karşılayan uyku bozuklukları ile eş zamanlı tanı konulan diğer hastalıklar arasındaki karşılıklı ilişki henüz tam anlamıyla araştırılmayı beklemektedir. Bilindiği üzere narkolepsi hastalarında gündüz uykululuk ve gece uyanıklık hali, REM uykusu regülasyon bozukluğu, katapleksi, uyku paralizi ve hipnagogik/hipnopompik halüsinasyonlar görülen başlıca semptomlardır (1). İlk olgumuzda bir örneğini sunduğumuz üzere, PH'da motor dışı belirtiler arasında gösterilen, uyku uyanıklık dönemlerinde düzensizliklerle seyreden tablolar oldukça sık görülmekte ve narkolepsi ile ortak semptomatolojiyi içermektedir. Gündüz ani başlayan REM uykusu (SOREM) rastgele örneklenmiş PH'nın %14-15'inde (8,9) uykusuzluk %27-40'ında ve halüsinasyonlar %60'ında görülmektedir (10). Finlandiya kaynaklı, 1500 PH hastasında narkolepsi benzeri semptomların araştırıldığı bir çalışmada (11) yaklaşık %11 hastada narkolepsi ve %14 hastada şüpheli narkolepsi semptomları saptanmıştır. Yine PH hastalarında görülen narkolepsinin erken tanı prevalansının da %0,32 olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda narkolepsi ve narkolepsi semptomlarının görülme olasılığının PH'da genel nüfusa oranla yaklaşık on kat daha fazla olduğu ortaya konulmuştur. Bu durumun, nörodejeneratif bir hastalık olan PH'da dopaminerjik nöronlarla birlikte hipokretin salgılayan

nöronların da kaybının sonucu olduğu düşünülmektedir (12). PH ve hareket bozuklukları polikliniğinde takip edilen hastaların motor dışı semptomlarının iyi sorgulanması, ikincil narkolepsi açısından dikkat edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

İnterferonlar doğal protein olup bakteri, virüs, parazit ve tümör hücrelerine karşı cevap olarak immün sistem hücreleri tarafından oluşturulurlar. Günümüzde multipl skleroz, kronik hepatit B ve hepatit C tedavisinde kullanımı mevcuttur (13-15). İnterferonların nöropsikiyatrik yan etkileri olarak majör depresyon başta olmak üzere, huzursuzluk, anksiyete, duygusal dalgalanmalar, saldırganlık, duygu durum değişiklikleri ve panik atak bildirilmiştir (16). İnterferon kullanan hastalarda uyku problemlerinin eşlik eden, olası majör depresyona bağlı olup olmadığı net ayırt edilememektedir. Bununla birlikte interferon kullanımına bağlı uyku bölünmeleri, insomni gibi uyku bozukluklarının olabileceği öne sürülmüştür (17). Bizim görebildiğimiz kadarıyla literatürde interferon kullanımına bağlı insomni olguları bildirilmekle birlikte, narkolepsi olgusu bildirilmemiştir. Her ne kadar bu olguda interferon kullanımına bağlı gelişen narkolepsiden bahsetmek mümkünse de, kurulabilecek neden-sonuç ilişkisi kesin değildir.

Üçüncü olgumuzda nadir görülen bir hastalık olan LHH'nin hipotalamik tutulumuna bağlı gelişen bir sekonder narkolepsi tablosunu sunmak istedik. LHH, atipik histiyositik hücrelerin kemik, akciğer, hipotalamus, karaciğer, lenf nodları, mukokütanöz dokular ve endokrin organlar gibi çeşitli dokuların bir ya da birkaçında birikmesi sonucunda hasara neden olan, idiyopatik klonal, pleomorfik, neoplastik karakterde bir hastalıktır (18-21). LHH çalışma grubunun organ tutulumuna göre yaptığı sınıflamada ise tek sistem tutulumlu ve multisistem tutulumlu hastalık olarak 2 ana grupta incelenmiştir (22). Bizim olgumuzda multisistem tutulumlu olarak kabul edilmiştir.

LHH her yaş grubunda görülmekle beraber özellikle 1-3 yaş aralığında sık rastlanır ancak erişkinlerde iyi tanımlanamayan nadir olgular şeklinde görülür. Yıllık insidansı 5.4/1,000,000'dur ve genellikle erkeklerde daha sık görülür. Etiyolojisi bilinmeyen bu hastalıkta olguların %60'ında izole akciğer tutulumu, %20'sinde kemik tutulumu ve %20'sinde de birden fazla organ tutulumu izlenir (23-26).

Bican ve ark.'nın (27) 10 narkolepsi hastasına kontrol grubunda yaptıkları MR Spektroskopi çalışmasında narkoleptik hastaların hipotalamustaki N-asetil aspartat/kolin oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu, yine narkoleptik hastaların pons'dakolin/kreatin oranının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmayla narkolepsinin patofizyolojik sürecinde nöroradyolojik ileri değerlendirmenin önemine dikkati çekmişlerdir. Bizde birinci ve ikinci olgumuzda MR spektroskopik çalışma yaparak rutin MR incelemesinde tespit edemediğimiz, özellikle hipotalamik bölgedeki nöron hasarını belirlemeyi hedefledik. Bu olgu sunumumuzda, günüçi uykululuk semptomu nedeniyle başvuran 3 olgumuzda saptanan farklı etiyojileri literatür eşliğinde tartışmak istedik. Uyku polikliniğine gündüz uyku atakları nedeniyle başvuran her olgunun özgeçmişlerinin, eşlik eden hastalıklarının ve başka hastalıklar nedeniyle kullanılan ajanların irdelenmesinin önemine böylelikle dikkat çekmek istedik.

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Aylin Bican Demir, **Dizayn:** Aylin Bican Demir, **Veri Toplama veya İşleme:** Aylin Bican Demir, Yusuf Savrun, Ali Özhan Sıvacı, Analiz veya **Yorumlama:** Aylin Bican Demir, Ibrahim Bora, Mehmet Zarifoğlu, **Literatür Arama:** Aylin Bican Demir, **Yazan:** Aylin Bican Demir, Yusuf Savrun, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Liblau RS, Vassalli A, Seifinejad A, Tafti M. Hypocretin (orexin) biology and the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy. *Lancet Neurol* 2015;14:318-28.
2. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
3. Wurtman RJ. Narcolepsy and the hypocretins. *Metabolism* 2006;55:36-9.
4. De la Herrán-Arita AK, García-García F. Narcolepsy as an immune-mediated disease. *Sleep Disord* 2014;2014:792687.
5. Nuñez A, Rodrigo-Angulo ML, Andrés ID, Garzón M. Hypocretin/Orexin neuropeptides: participation in the control of sleep-wakefulness cycle and energy homeostasis. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:50-9.
6. Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev* 2005;9:269-310.
7. Nalbantoğlu M, Benbir G, Karadeniz D, Altıntaş A, Oğuz FS. H1N1 (Domuz gribi) aşısını takiben ortaya çıkan narkolepsi-katapleksi sendromu olguları. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2014;51283-7.
8. Baumann C, Ferini-Strambi L, Waldvogel D, Werth E, Bassetti CL. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness-a narcolepsy-like disorder? *J Neurol* 2005;252:139-45.
9. Monaca C, Duhamel A, Jacquesson JM, Ozsancak C, Destée A, Guieu JD, Defebvre L, Derambure P. Vigilance troubles in Parkinson's disease: a subjective and objective polysomnographic study. *Sleep Med* 2006;7:448-53.
10. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani B, Seilhean D, Derenne JP, Agid Y. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology* 2000;55:281-8.
11. Ylikoski A, Martikainen K, Sarkanen T, Partinen M. "Parkinson's disease and narcolepsy like symptoms. *Sleep Medicine* 2015;16:540-4.
12. Wienecke M, Werth E, Poryazova R, Baumann-Vogel H, Bassetti CL, Weller M, Waldvogel D, Storch A, Baumann CR. Progressive dopamine and hypocretin deficiencies in Parkinson's disease: is there an impact on sleep and wakefulness? *J Sleep Res* 2012;21:710-7.
13. Shirani A, Zhao Y, Petkau J, Gustafson P, Karim ME, Evans C, Kingwell E, van der Kop ML, Oger J, Tremlett H. Multiple sclerosis in older adults: the clinical profile and impact of interferon Beta treatment. *Biomed Res Int* 2015;2015:451912.
14. Huang F, Lu MH, Gong HY, Xiong ZP. Changes in peripheral blood natural killer T cells in hepatitis B-e antigen-positive chronic hepatitis B patients and efficacy prediction after pegylated interferon therapy. *Genet Mol Res* 2015;14:4932-8.
15. Lens S, Calleja JL, Campillo A, Carrión JA, Broquetas T, Perello C, de la Revilla J, Mariño Z, Londoño MC, Sánchez-Tapias JM, Urbano-Ispizua Á, Forns X. Aplastic anemia and severe pancytopenia during treatment with peg-interferon, ribavirin and telaprevir for chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2015;21:5421-6.

16. Fontana RJ. Neuropsychiatric toxicity of antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Dig Dis* 2000;18:107-16.
17. Zhang X, Daucher M, Armistead D, Russell R, Kottlilil S. MicroRNA expression profiling in HCV-infected human hepatoma cells identifies potential anti-viral targets induced by interferon- $\alpha$ . *PLoS One* 2013;8:e55733.
18. Lipton JM. Histiocytic disorders. In: Hoofman R, Benz EJ, Shattil SJ (eds). *Basic Principles and Practice*. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 2000:783-93.
19. Akdemir O, Çolak A. Langerhans hücresi histiositozisi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3:1-4.
20. Aydoğan K, Tunalı S, Koran Karadogan S, Balaban Adım S, Turan H. Adult-onset Langerhans cell histiocytosis confined to the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:890-2.
21. Aricò M, Girschikofsky M, Génereau T, Klersy C, McClain K, Grois N, Emile JF, Lukina E, De Juli E, Danesino C. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the international Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003;39:2341-8.
22. James WD, Berger TG, Elston DM. Macrophage and monocyte disorders. In: William D James, Timothy G Berger, Dirk M Elston, Richard B Odom (eds). *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. 10th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006:714-24.
23. Tun K, Türkoğlu ÖF, Okutan Ö, Yeşilkılıç Ş, Beşkonaklı E, Özen Ö. Eosinophilic granuloma in the young adult patient: A Case Report. *J Neurol Sci Turk* 2005;22:421-4.
24. Çetinkaya E, Turna A, Gençoğlu A, Ürer N, Altın S, Bedirhan MA, Yişmazbayhan D. Pulmoner langerhans hücreli histiositozis. *Toraks Dergisi* 2003;4:186-90.
25. Arslan S, Baran A, Bayramgüllerr B, Çelik O, Akçiçek F, Güneylüoğlu D, Tahaoğlu C. A Case of pulmonary histiocytosis X and diabetes insipidus. *Turkish Respiratory Journal* 2001;2:47-50.
26. Ouzidane L, Benjelloun A, Saaidi B, Ksiyer M. Radiological aspects of histiocytosis X. *J Radiol* 1993;74:629-40.
27. Bican A, Bora I, Algin O, Hakyemez B, Ozkol V, Alper E. Neuroimaging in narcolepsy. *Sleep Med* 2010;11:225-6.