



# Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluklarında Hipersomni Varlığı

## Hypersomnia in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders

Hasan Can Güdek, Özdem Ertürk Çetin, İpek Güngör Doğan, Damla Çetinkaya Tezer, Serkan Demir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

Hipersomnolans veya narkolepsi, nöromiyelitis optika spektrum bozukluklarında (NMOSD) ilk başlangıç bulgusu olabilmekte, bu nedenle klinik değerlendirmede önem taşımaktadır. Aquaporin 4 (AQP4), hipokretinin yoğun olduğu hipotalamusun periventriküler bölgesinde yoğun olarak yer almaktadır. Dolayısıyla, NMOSD'de söz konusu olan anti-AQP4 antikorları bu bölgede hasara yol açarak, hipokretinde azalma ve hipersomni veya narkolepsiye neden olabilmektedir. Çalışmamızda klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile tanı konmuş 10 NMOSD hastası kontrol grubu olarak seçilen 22 multipl skleroz hastası ve 22 sağlıklı kişi ile Epworth uykululuk ölçeği ve Stanford uykululuk ölçeği kullanılarak gündüz aşırı uykululuk skorları karşılaştırılmıştır. Çalışmamız NMOSD grubunda hipersomnolansın diğer uykuya eğilim oluşturabilecek faktörlerden bağımsız olarak daha yüksek olduğunu destekler niteliktedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipersomnolans, NMOSD, narkolepsi, GAU

### Abstract

Hypersomnolence or narcolepsy may be the initial finding in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD); therefore, it is important in clinical evaluation. Aquaporin 4 (AQP4) is densely located in the periventricular zone of the hypothalamus, where hypocretin is concentrated. Therefore, anti-AQP4 antibodies in NMOSD may cause damage to this zone, resulting in decreased hypocretin and hypersomnia or narcolepsy. In our study, 10 NMOSD patients diagnosed with clinical, radiological, and laboratory findings were compared with 22 multiple sclerosis patients selected as the control group and 22 healthy individuals. The Epworth sleepiness scale and the Stanford sleepiness scale were used to assess excessive daytime sleepiness. Our study supports the fact that hypersomnolence is higher in the NMOSD group, independent of other factors that may cause the tendency to sleep.

**Keywords:** Hypersomnolence, NMOSD, narcolepsy, EDS

### Giriş

Nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları (NMOSD) başlıca optik sinirler ve medulla spinalisi tutan inflamatuvar lezyonlar ile karakterize santral sinir sisteminin immün aracılı inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. İnsidansı ve prevalansı sırasıyla 100,000'de 0,037-0,73 ve 0,7-10 arasında değişmektedir.<sup>1</sup>

NMOSD'nin astrositleri hedefleyen antikor aracılı hümmoral immün sistemin bir bozukluğu olduğu kabul edilmektedir. Kanda aquaporin 4 (AQP4)-immünooglobulin-G varlığı NMOSD'nin ana patojenik faktördür.<sup>2</sup> Hedef olan AQP4, optik sinir, medulla spinalis, hipotalamusun supraoptik çekirdeği, area postrema ve lamina terminalisin vasküler organı gibi periventriküler yapılarda bulunur. Bu yaygın yerleşim uygunsuz antidiüretik hormon

salınımı, narkolepsi, hipersomni, hipotermi, anhidroz, hiperfaji, hipotansiyon, galaktore ve davranış değişiklikleri gibi semptomlara neden olabilmektedir.<sup>3</sup> Gündüz aşırı uykululuk (GAU) veya hipersomnolans gün içerisinde uyanık kalınması gereken zaman diliminde kontrolü kaybederek uyumanın engellenememesi durumudur. Hipersomni ise hipersomnolansı kapsamakla birlikte 24 saatlik zaman diliminde artmış uyku süresini ifade eder.<sup>4</sup> GAU'yu ölçmek için en sık kullanılan ölçekler Epworth uykululuk skalası, Stanford uykululuk skalası ve Karolinska uykululuk skalasıdır. GAU'ya neden olan en sık sebepler; obstrüktif veya santral uyku apne sendromları, narkolepsi veya Klein-Levin gibi santral bozukluklar, sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları, travmatik beyin hasarı, enfeksiyonlar, parkinson, hipotiroidizm, depresyon, ağrı, benzodiazepin veya opioid gibi ilaçların

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Asst. Dr. Hasan Can Güdek, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 541 372 12 62 E-posta: hasangudek95@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-1196-4177

Geliş Tarihi/Received: 27.04.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 11.08.2023

Bu çalışma 2022 yılında Ulusal Uyku Tıbbı Kongresi sözel bildiri olarak sunulmuş ve kongre kitapçığında tam metin olarak yer almıştır.



kullanımı olarak sıralanabilir.<sup>5</sup> Hipersomnolans veya narkolepsi, NMOSD'de nadiren ilk başlangıç bulgusu olabilmekte, bu nedenle klinik değerlendirmede önem taşımaktadır. AQP4, hipokretinin yoğun olduğu hipotalamusun periventriküler bölgesinde yoğun olarak yer almaktadır. Dolayısıyla, NMOSD'de söz konusu olan anti-AQP4 antikoru bu bölgede hasara yol açarak, hipokretinde azalma ve hipersomni veya narkolepsiye neden olabilmektedir. Ayrıca NMO'daki diensefalik tutulumda, lateral hipotalamustaki hem hipokretin, hem de histamin içeren nöronların hasarı sonucu narkolepsi veya hipersomniye neden olabileceği tartışılmıştır.<sup>6</sup>

Multiple skleroz (MS) santral sinir sisteminin en sık görülen inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. MS'de normal popülasyona göre yaklaşık 4 kat daha sık uyku bozuklukları görülür. Bunların önemli bir kısmı depresyon, ağrı ve yorgunluk gibi MS semptomlarına bağlı olmakla birlikte, uyku ile ilgili biyolojik ağları bozan MS lezyonları ilişkili uyku bozuklukları da az değildir. Örneğin; pontin tegmentum ve dorsal medulla lezyonlarında uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, spinal kord lezyonlarında huzursuz bacak sendromu, dorsal pontin tegmentum lezyonlarında hızlı göz hareketi (*rapid eye movement*) uykusu davranış bozuklukları ve iki yanlı lateral hipotalamus lezyonlarında narkolepsi görülebilmektedir.<sup>5</sup>

MS ve özellikle NMO'da normal popülasyona göre hipersomnolansa eğilimin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Narkolepsiyle prezente olan MS hastalarında genelde bilateral hipotalamik lezyonlar görülmüştür. Hipotalamik lezyonları olmayanların ise narkolepsinin aksine insomnia ve parasomnia gibi uyku problemleri daha sıktır. Bu sebeple narkolepsiyle prezente olan MS hastalarında hipotalamusta lokalize hipokretin nöronlarının kaybı olduğu düşünülmüştür.<sup>7</sup>

NMO ise zaten sinir sistemi boyunca periakvaduktal ve periventriküler bölgede su moleküllerinin geçişini sağlayan AQP4'e karşı gelişen antikor sebebiyle meydana gelen bir hastalık spektrumudur. Lokalizasyon itibarıyla hipotalamus çevresi ve periventriküler bölgeyi tutma eğilimindedir. Bundan başka AQP4'ün, kendisi gibi astrositte eksprese edilen eksitator aminoasit transporter ile fiziksel bağlantısı; atak sırasında bu taşıyıcının da hasar görmesine ve glutamatın hücre dışında serebrospinal sıvıda kalmasına neden olur. Bunun eksitotoksite ile ikincil demiyelinizasyona neden olması muhtemeldir. Bu haliyle demiyelinizan hastalık grubunda NMO'da hipersomnolansın daha yaygın olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>2</sup>

Bu çalışmada; NMOSD'de GAU varlığını araştırılarak, nadir görülen bu hastalık grubunda GAU varlığını sorgulamanın önemine dikkat çekilmek istenmiştir.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniği demiyelinizan hastalıklar polikliniğinde takipli; klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile tanı konmuş 10 NMOSD bozukluğu hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak, yaş ve cinsiyet uyumlu 22 MS hastası ve 22 sağlıklı kişi alınmıştır. Genişletilmiş engellilik durumu ölçeği/*expanded disability status*

*scale* (EDSS) skorları 1-4 arasında olan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. GAU varlığını taramak için Epworth uykululuk ölçeği ve Stanford uykululuk ölçeği uygulanmıştır. GAU yapabilecek diğer hastalıklardan uyku apne sendromu varlığını taramak için Berlin uyku anketi, depresyon varlığını araştırmak için Beck depresyon ölçeği uygulanmıştır. Hastalar ayrıca, uyku bozukluğuna olası etkilerinden dolayı; uykuya eğilim oluşturabilecek ilaç kullanımı, hipotirodi ve demir eksikliği anemisi açısından sorgulanmıştır.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için number cruncher statistical system (NCSS) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların yanısıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin üç ve üzeri grubun karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi; iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Nicel veriler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,01$  ve  $p < 0,05$  düzeylerinde değerlendirildi. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır. Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onaylanmıştır (karar numarası: E-46059653-020, tarih: 12.10.2022).

## Bulgular

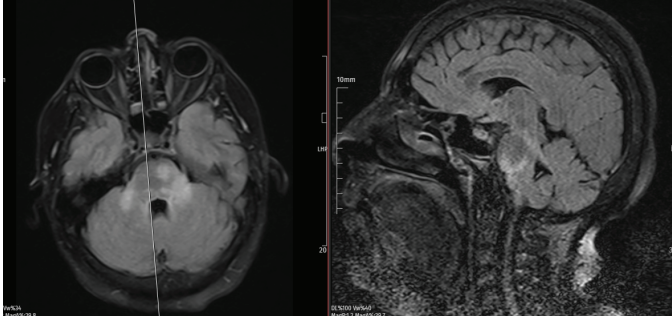
Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Yüksek EDSS değerlerinde yorgunluk da GAU'ya neden olabileceğinden, çalışmamıza düşük EDSS skorlu hastalar dahil edilmiştir. Hastaların EDSS skorları Tablo 1'de özetlenmiştir. NMOSD hastalarından 2 tanesi immünmodülatör tedavi (İMT) kullanmazken geriye kalan 8 tanesinde rituksimab tedavisi uygulandı. MS kontrol grubunda dört hastamiz 2. basamak İMT kullanırken (ocrelizumab, kladribin, fingolimod) geriye kalan bütün hastalar 1. basamak İMT kullanmaktaydı (dimetilt fumarat, teriflunamid, peginterferon, glatiramer asetat). MS kontrol grubunda ortalama hastalık süresi 2,5 yıl NMO grubunda ise 3 yıl olarak hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,23$ ).

NMO grubunda Beck depresyon ölçeği skorları anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,019$ ;  $p < 0,05$ ) (Tablo 1). Yaş ile Beck depresyon, Epworth ve Stanford skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

Gruplara göre Epworth uykululuk ölçeği değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ( $p=0,049$ ;  $p < 0,05$ ). NMO grubunun Epworth skorları MS ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ( $p=0,001$ ;  $p < 0,05$ ) (Tablo 2). Gruplara göre Stanford uykululuk ölçeği skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ( $p=0,009$ ;  $p < 0,05$ ). NMO grubunun Stanford skorları MS ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir ( $p=0,001$ ;  $p < 0,05$ ) (Tablo 2).

NMOSD grubunda altı hastanın Epworth uykululuk ölçeği 10'un üzerinde saptanmıştır. Bu hastaların dört tanesinde kanıyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularına bakıldığında periventriküler ve periakvaduktal tutulumlarının daha yaygın olduğu görülmüştür (Şekil 1). Serebellar su

kanalları çevresinde yaygın tutulumu olan bir hastamızın ise Epworth skoru 20, Stanford skoru 4 olarak hesaplanmıştır. Epworth uykululuk ölçeği 10'un altında olanlar daha ziyade optik nörit atakları veya uzun segment miyelit atakları ile seyrederken 10'un üzerinde olanlarda periakuaduktal ve periventriküler tutulum daha yaygın olarak izlenmiştir. MS hasta grubunda ise iki hastanın Epworth uykululuk ölçeği 10'un üzerindedir. Bu hastaların birinde MRG'de hipotalamik tutulum izlenmiştir. Üç



**Şekil 1.** NMO tanılı hastada MRG flair kesitlerde periakuaduktal bölgede hiperintensite  
NMO: Nöromiyelitis optika spektrum, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

hasta baklofen ve gabapentin kullanıyordu ancak bu hastaların Epworth skoru 10'un altında ölçüldü. Baklofen ve pregabalin kullanan bir hastamızın Epworth skoru 12, Stanford skoru 2 olarak hesaplandı.

## Tartışma

Çalışmamızda NMOSD grubunda hipersomnolansı, sağlıklı kontrollere ve MS hasta grubuna göre daha yüksek oranda bulduk.

Literatürde de GAU ve NMOSD bozukluklarında arasındaki ilişkiyi bildiren çalışmalar mevcuttur, ancak olgu sayıları sınırlıdır. Narkolepsi, NMOSD de prezentasyon bulgusu olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Nishino ve Kanbayashi<sup>8</sup> 116 sekonder narkolepsiyi içeren çalışmalarında hastaların %9'unda etiyojide demyelinizan hastalık saptanmıştır. Stavrou ve ark.'nın<sup>9</sup> yürüme gücünü ve konuşma bozukluğunu takiben gelişen ağır hipersomni ile prezente olan ve NMOSD teşhisi alan olgu sunumu literatürdeki NMOSD-GAU ilişkisine örnektir. Daida ve ark.'nın<sup>10</sup> ciddi somnolansla başvuran, ilk baştaki MR'leri normal görülen ancak daha sonrasında hipotalamusta lezyonları izlenen ve NMOSD teşhisi konan hasta yine bir başka örnektir. Bu hastanın bosoreksin düzeyleri de düşük saptanmış olup hipersomnolansı immünsüpresif ve metilfenidat ile tedavi edilebilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri

	NMOSD (n=10)	MS (n=22)	Sağlıklı (n=22)
Yaş	39,9±13,4	35,73±7,65	35,64±9,56
Cinsiyet (K/E)	9/1	13/9	13/9
Hipotirodi	1/10	1/22	2/22
Demir eksikliği anemisi	2/10	3/22	3/22
Beck depresyon ölçeği	17,6±10,41	11,14±8,13	7,45±5,1
Berlin uyku anketi			
Düşük risk	9 (%90)	21 (%95,5)	18 (%81,8)
Yüksek risk	1 (%10)	1 (%4,5)	4 (%18,2)
EDSS	2 (1-4)	1,25 (1-3)	-
Hastalık süresi (yıl)	2,5±1,63	3±1,68	-
İMT			
1. Basamak	0	18	-
2. Basamak	8	4	-

K/E: Kadın/erkek, NMOSD: Nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları, MS: Multipl skleroz, EDSS: Genişletilmiş engellilik durumu ölçeği/*expanded disability status scale*, İMT: İmmünmodülatör tedavi

**Tablo 2.** Gruplara göre Epworth ve Stanford uykululuk ölçek skorlarının karşılaştırılması

	Grup	n	Ort ± SS	Min-maks	p
Epworth	NMO	10	10,5±5,62	2-20	0,049
	MS	22	5,91±4,3	0-19	
	Sağlıklı	22	6,09±3,24	1-11	
Stanford	NMO	10	4±1,63	1-6	0,009
	MS	22	2,27±1,55	1-6	
	Sağlıklı	22	2,05±1,17	1-6	

NMO: Nöromiyelitis optika spektrum, MS: Multipl skleroz, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min-maks: Minimum-maksimum

Hipersomniyle iki ana nörotransmitter arasındaki ilişki net olarak anlaşılmıştır. Bunlar hipokretinler ve prostaglandin D2'dir.<sup>11</sup> Bunun yanı sıra narkolepsi HLA DR2 DR B1 \*1501 ve HLA DQB1\*0602 genleri ile de yakın ilişkide bulunmuştur. Bu güçlü ilişki, otoimmünitenin olası bir etiyolojik mekanizma olduğu ve hipotalamustaki seçici nöral yıkımı potansiyel olarak açıkladığı hipotezine yol açmıştır.<sup>12</sup> AQP4 en fazla periaquaduktal ve periventriküler bölgede bulunan astrositlerde su moleküllerinin taşınması işlevini gerçekleştirmek üzere bulunur. Olası genetik ve çevresel faktörlerin birleşimi ile bu su kanallarına karşı gelişen antikolar; su kanallarının bulunduğu lokalizasyon itibari ile lezyonlarında hipersomniye eğilim yaratmaktadır.

GAU saptanan hastalarımızda MR bulguları periaquaduktal tutulum daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu durum literatür verileriyle de uyumludur.

NMO grubunda Beck depresyon ölçeği skorları MS ve sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Bu durum, NMO'da hipersomnolansa sebep olabilecek ayrı bir faktör olarak göz ardı edilmemelidir. Demiyelinizan hastalık grubu, kronik karakteri gereği ve engellilik yaratma potansiyeli nedeniyle, tanı sonrasında hastalarda reaktif depresyon gelişmesine de sıklıkla yol açabilen bir hastalık grubudur. Aynı zamanda bu hastalarda, kronik ağrı da uyku kalitesini etkileyebilmektedir. Bu nedenle, NMO ve MS hastalarında çeşitli uyku bozuklukları sık görülebilmektedir. Hastaların klinik değerlendirilmesinde bu durumun da göz önünde bulundurulması gerekmektedir; hipersomni varlığında NMOSD açısından klinik değerlendirme önem taşımaktadır.

Nöroinflamatuvar hastalıkların karakteri gereği ağrı ve spastisite çok sık karşımıza çıkabilmektedir. Ağrı palyasyonu için kullanılan ilaçların bir kısmı hipersomnolansa neden olabilmektedir. Bizim takibimizdeki hastalar da pregabalin, gabapentin ve baklofen gibi hipersomnolansa eğilim oluşturabilecek ilaçlar kullanmakta idi. Çalışmamızda üç NMO hastası baklofen ve gabapentin kullanıyordu ancak bu hastaların Epworth skoru 10'un altında ölçüldü. Baklofen ve pregabalin kullanan bir hastamızın Epworth skoru 12, Stanford skoru 2 olarak hesaplandı. MS grubunda sadece 1 hastanın gabapentin kullanımı mevcut idi. Onun da Epworth uykuluk ölçeği 8, Stanford uykuluk ölçeği 4'tü. Hipersomnolansa eğilim oluşturan ilaç kullanan hastaların çoğunda Epworth skorlarının düşük olması bizim hastalarımızda ilaçlardan bağımsız hastalığın etyopatogeneziyle ilgili GAU oluşturduğunu destekler niteliktedir.

NMOSD ilişkili hipersomni semptomlarında, tedavi sonrasında düzelmeye görülmektedir. Çalışmamızdaki hastaların hepsinin değerlendirilmesi tedavi altında yapılmıştır. Ancak buna rağmen GAU skorları yüksek saptanmıştır. Bu durum, tedavi altında olsa bile NMOSD hipersomninin daha yüksek oranda izlenebileceğini düşündürmektedir.

NMOSD nadir görülen bir hastalık spektrumu olduğu için, hasta sayıları sınırlıdır. Daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalar, daha güvenilir sonuçlara ulaşmamızı sağlayacaktır. MS ve NMOSD hastalarında özürüllük, ilaç kullanımı ve depresyon varlığı da GAU'yu etkileyebilecek faktörlerdendir. Bunlar çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

## Sonuç

GAU; halsizlik, depresyon, yorgunluk-*fatigue* gibi terimlerle karışabilen ancak onlardan ayrılan bunlarla birlikte pek çok yerde de iç içe geçebilen bir terimdir. GAU, hasta tarafından da farklı şekilde ifade edilebilir. Bu noktada klinisyenler için GAU araştırması yapmanın değişik zorlukları vardır. Epworth uykuluk skalası gibi ortak uyku ölçeklerinin yaygın kullanılması daha objektif sonuçlar sunmamıza yardımcı olmaktadır. Bu çalışmamızda demiyelinizan hastalık grubu içerisinde daha nadir olarak görülen NMOSD'nin diğer uykuya eğilim oluşturan durumlardan bağımsız olarak hipersomniye eğilim oluşturabileceğini; bu nedenle demiyelinizan hastalık grubunda hipersomni sorgulamanın klinik önemine dikkat çekmek istedik.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onaylanmıştır (karar numarası: E-46059653-020, tarih: 12.10.2022).

**Hasta Onayı:** Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: İ.G.D., D.Ç.T. S.D., Konsept: Ö.E.Ç., İ.G.D., D.Ç.T., S.D., Dizayn: H.C.G., Ö.E.Ç., Veri Toplama veya İşleme: H.C.G., İ.G.D., D.Ç.T., S.D., Analiz veya Yorumlama: H.C.G., Ö.E.Ç., Literatür Arama: H.C.G., Ö.E.Ç., Yazan: H.C.G., Ö.E.Ç.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir finansal destek almadıklarını bildirmişlerdir.

## Kaynaklar

1. Papp V, Magyari M, Aktas O, et al. Worldwide incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review. *Neurology*. 2021;96(2):59-77.
2. Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:412-418.
3. Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes. *Biomedicines*. 2019;7(2):42.
4. Kısabay Ak A, Sarıtaş AŞ, İnalkaç Gemici Y, Yılmaz H. Clinical Approach Hypersomnia of Central Origin and Differential Diagnosis. *J Turk Sleep Med*. 2022;9(2):95-114.
5. Oğan U, Benbir Şenel G. Uyku Nörofizyolojisi ve Hastalıkları. *Emsal Matbaa*. Ankara: Bayçınar Tıbbi Yayıncılık; 2022.
6. Deguchi K, Kono S, Deguchi S, et al. A patient with anti-aquaporin 4 antibody presenting hypersomnolence as the initial symptom and symmetrical hypothalamic lesions. *J Neurol Sci*. 2012;312(1-2):18-20.
7. H He D, Zhang A, Li Y, Cai G, Li Y, Guo S. Autoimmune aquaporin-4 induced damage beyond the central nervous system. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;18:41-46.
8. Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev*. 2005;9(4):269-310.

9. Stavrou M, Francis L, Tshuma N, Schmierer K. Neuromyelitis optica spectrum disorder presenting as rhomboencephalitis. *BMJ Case Rep.* 2018;2018: bcr2017222255.
10. Daida K, Ogaki K, Hayashida A, et al. Somnolence Preceded the Development of a Subthalamic Lesion in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Intern Med.* 2020;59(4):577-579.
11. Bollu PC, Manjamalai S, Thakkar M, Sahota P. Hypersomnia. *Mo Med.* 2018;115(1):85-91.
12. KKanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, et al. Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: new neurochemical and immunological implications. *Arch Neurol.* 2009;66(12):1563-1566.