



H1N1 (Domuz Gribi) Aşısını Takiben Ortaya Çıkan Narkolepsi-Katapleksi Sendromu Olguları

Cases of Narcolepsy-Cataplexy Syndrome Following H1N1 Vaccination

Mecbure NALBANTOĞLU¹, Gülçin BENBİR¹, Derya KARADENİZ¹, Ayşe ALTINTAŞ¹, Fatma SAVRAN OĞUZ²

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Narkolepsi-Katapleksi sendromu, insan lökosit antijenleri (HLA-DQB1/0602) ile ilişkili, uyanıklıktan sorumlu hipokretin peptit eksikliğine bağlı gelişen nadir bir uyku hastalığıdır. H1N1 domuz gribi aşısı sonrasında Avrupa ülkelerinde narkolepsi-katapleksi endemisinin ortaya çıkması dikkatleri çekmiştir. Türkiye’de H1N1 aşısına bağlı ortaya çıkan Narkolepsi-Katapleksi sendromu olgusu henüz bildirilmemiştir. İlk olgumuz, 9 yaşında erkek hasta domuz gribi aşısını takiben 1,5 ay içinde ortaya çıkan gün içi aşırı uykululuk hali, gülerken üst ekstremitelerde güçsüzlük, hipnopompik halüsinasyonlar ve kabuslar nedeniyle başvurdu. İkinci olgumuz 50 yaşında erkek hastada, domuz gribi aşısından 4 ay sonra uyku paralizisi ve REM uykusu davranış bozukluğu, 6 ay sonra gündüz aşırı uykululuk hali, 8 ay sonra güllünce/ağlayınca ortaya çıkan düşme/hareket edememe şikayetlerinin ortaya çıkması üzerine başvurdu. Hastalarımıza, Polisomnografinin (PSG) ardından Çoklu Uyku Latans Testi (ÇULT) yapılarak Narkolepsi-Katapleksi sendromu tanısı konuldu. Her iki hastamıza yüksek çözünürlüklü PCR-SSP (Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Primer) tekniği ile HLA-DRB1/DQB1 lokus incelemesi yapıldı. İlk olguda HLA-DQB1/0602.47 ve DQB1/03.01 heterozigot lokus; ikinci hastamızda HLA-DQB1/0602.47 ve DQB1/02.01 heterozigot lokus saptandı. Sunduğumuz iki olgu, Türkiye’de H1N1 aşısıyla ilişkili olarak bildirilen ilk olgulardır. Özgün göstergelerin olmamasına karşın, aşı ve hastalık şikayetleri arasındaki zamansal ilişki, olası neden-sonuç ilişkisini akla getirmekte; altta yatan genetik yatkınlık varlığında H1N1 aşısının Narkolepsi-Katapleksi sendromunu tetikleyebileceği düşünülmektedir. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2014; 51: 283-287*)

Anahtar kelimeler: H1N1 aşısı, domuz gribi, narkolepsi, katapleksi

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

ABSTRACT

Narcolepsy-Cataplexy syndrome is a rare sleep disorder related with human leukocyte antigens (HLA-DQB1*0602) caused by the loss of hypothalamic hypocretin/orexin producing neurons. Recently, in European countries, Narcolepsy-Cataplexy syndrome developing following H1N1 vaccination has attracted attention. Our first patient was a 9-year-old boy, who was referred to our clinic with the complaint of daytime sleepiness developed 1.5 month after H1N1 vaccination. After a couple of weeks, weakness of the upper extremities while laughing was added to the clinical picture. He also developed hypnopompic hallucinations and nightmares. Multiple sleep latency test (MSLT) following full-night polysomnography (PSG) showed that the mean sleep latency was 0.6 minutes; and all of the naps had sleep-onset REM periods. Our second patient was a 50 year-old-man, who presented to our clinic complaining of sleep paralysis and REM sleep behavior disorder developed 4 months after H1N1 vaccination. He developed daytime sleepiness 6 months after and cataplexy 8 months after H1N1 vaccination. He was also diagnosed as having Narcolepsy-Cataplexy syndrome upon PSG and MSLT. We investigated HLA-DRB1/DQB1 locus with Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Primer technique. The first patient had HLA-DQB1*0602.47 and DQB1*03.01 heterozygous loci; and the second patient had HLA-DQB1*0602.47 and DQB1*02.01 heterozygous loci. These patients are the first reported cases of Narcolepsy-Cataplexy syndrome related with H1N1 vaccination in Turkey. Although there is no specific marker, temporal relationship between vaccination and onset of disease symptoms suggests a possible causal relationship. In the presence of an underlying genetic predisposition, it was thought that H1N1 vaccination could trigger Narcolepsy-Cataplexy syndrome. (*Archives of Neuropsychiatry 2014; 51: 283-287*)

Key words: H1N1 vaccination, swine flu, narcolepsy, cataplexy

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

Giriş

Narkolepsi sendromu katapleksinin eşlik ettiği ya da etmediği, aşırı gündüz uykululuk ile şekillenen bir hastalıktır. Gündüz aşırı uykululuk (GAU) ve katapleksiye ek olarak bozulmuş gece uykusu, uyku paralizisi, hipnopompik/hipnagojik halüsinasyonlar gibi REM uyku evresine ait bulgular eşlik edebilmektedir.

Hastaların tümüne yakınında ilk şikayet gündüz karşı konulmaz uyku ataklarıdır. Uyku ataklarının süresi birkaç saniyeden, birkaç dakikaya olmak üzere değişebilmekte ve yemek yeme veya araba kullanma gibi uygun olmayan ortamlarda da ortaya çıkabilmektedir. Uyku atakları kısa süreli olmasına karşın dinlendiricidir. Katapleksi ise kahkaha, korku, şaşkınlık gibi emosyonel uyaranlarla tetiklenen, ani, geri dönüşümlü, çizgili

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Dr. Mecbure Nalbantoğlu, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 632 96 96 E-posta: mecbure03@hotmail.com **Geliş tarihi/Received:** 30.01.2013 **Kabul tarihi/Accepted:** 22.03.2013
© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing.

kas tonusu azalması veya kaybı olarak tanımlanmaktadır. Bu ataklar sırasında bilinç kaybı olmamaktadır (1,2).

Narkolepsi sendromunun sporadik ve ailesel formları bildirilmiş olmakla birlikte %95 oranında sporadik olarak görülmektedir (3). Farklı ülke ve etnik gruplarda yapılan çalışmalarda Narkolepsi-Katapleksi sendromunun toplumların %0,03'ünü etkilediği gösterilmiştir. Katapleksisiz Narkolepsi'nin prevalansı daha belirsiz olup, narkolepsili olguların %20-50'sini oluşturduğu kabul edilmektedir. Hastalık patofizyolojisinde, otoimmün bir sürecin neden olduğu hipokretin (oreksin) üreten hipotalamik nöronların kaybı gösterilmiştir (4). Narkolepsi sendromu olan hastalarda insan lökosit antijenleri (HLA) ve T-hücre reseptörleri (TCR) ile ilişkili polimorfizminlerin gösterilmesi de, otoimmün bir sürecin, hipokretin/oreksin üreten hücrelerin HLA-TCR bağlantılarındaki bir peptidi hedef aldığını desteklemektedir. HLA DQB1*0602 ve DQA1*0102 alelleri ile arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (5,6).

Narkolepsi sendromu diğer medikal hastalıkların bir parçası olarak da görülebilmektedir. Ender olarak, intrakraniyal tümör, multipl skleroz, ensefalit veya kafa travması sonrası ortaya çıkan vakalar bildirilmiştir (7). Daha sık olarak, streptokokal üst solunum yolu enfeksiyonları ile Narkolepsi sendromunun tetiklenebildiği bilinmektedir (8). Son yıllarda, H1N1'e bağlı gribal enfeksiyonlar ya da H1N1 aşısı sonrasında da Narkolepsi sendromunun tetiklenebildiği dikkati çekmiştir (9,10,11,12,13,14). Ülkemizde, H1N1 aşısına bağlı Narkolepsi-Katapleksi vakası henüz bildirilmemiştir. Burada, H1N1 aşısı sonrasında ortaya çıkan Narkolepsi-Katapleksi sendromu bulguları ile takip ettiğimiz iki olguyu sunmaktayız.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Dokuz yaşında erkek hasta domuz gribi aşısını takiben 1,5 ay sonra ortaya çıkan gün içinde aşırı uykululuk hali nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Aynı dönemde ailenin belirttiği içe kapanma, konuşmada azalma, iştahsızlık ve isteksizlik şikayetlerinin geliştiği öğrenildi. Bu nedenle okul başarısında da düşme olduğu belirtildi. Gün içi uyku atakları, gün içinde 6-7 kez tekrarlamakta ve yaklaşık 30-60 dakika sürmekteydi. Gündüz uyku ataklarının başlamasından 4 ay sonra klinik tabloya, gülerken ortaya çıkan üst ekstremitelerde güçsüzlük, göz kapaklarında ve başında düşme şikayetlerinin de eklendiği öğrenildi. Uyku paralizi tarif edilmemekteydi. Aşırı takiben yaklaşık 6 ay sonra ise, uykuya dalarken yürüyen ağaçlar veya korkunç yüz şekilleri görme, uykudan uyanırken ise sesler duyma şeklinde sık hipnagogik ve hipnopompik halüsinasyonların başladığı öğrenildi. Uykunun sık bölündüğü, hastanın sık sık kabus gördüğü ve uykuda mırıldanması olduğu da belirtildi.

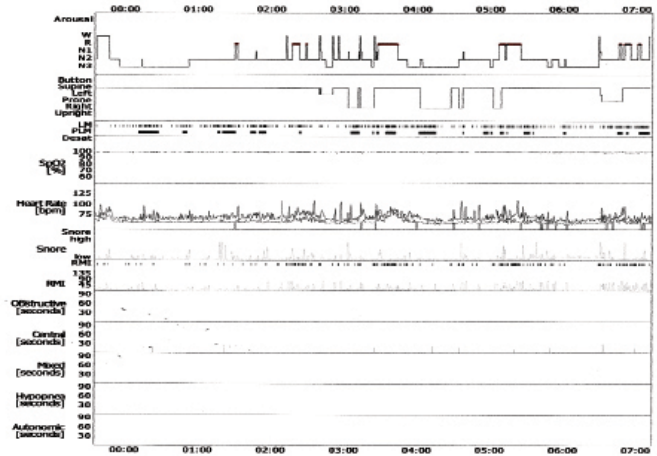
Özgeçmişinde perinatal ve yenidoğan döneminin komplikasyonsuz geçtiği öğrenildi, adjuvanı bilinmeyen H1N1 aşısı dışında risk faktörü yoktu. Motor ve mental gelişim basamakları normal olarak izlendi. Nörolojik muayenesi normaldi. Soygeçmişinde özellik bulunmamaktaydı. Polisomnografi (PSG) tetkiki normal olarak izlendi (Şekil 1). Ertesi gün yapılan Çoklu Uyku Latans Testinde (ÇULT) ortalama uyku latansı 0,6 dakika olarak hesaplandı ve 3 testin hepsinde uykunun REM uyku evresi

ile başladığı görüldü (Şekil 2). Narkolepsi-Katapleksi sendromu tanısı konulan hastaya modafinil (200 mg/gün) ve venlafaksin (37,5 mg/gün) tedavileri başlandı. İki ay sonra yapılan kontrol muayenesinde hastanın şikayetlerinin büyük ölçüde kontrol altına alındığı izlendi.

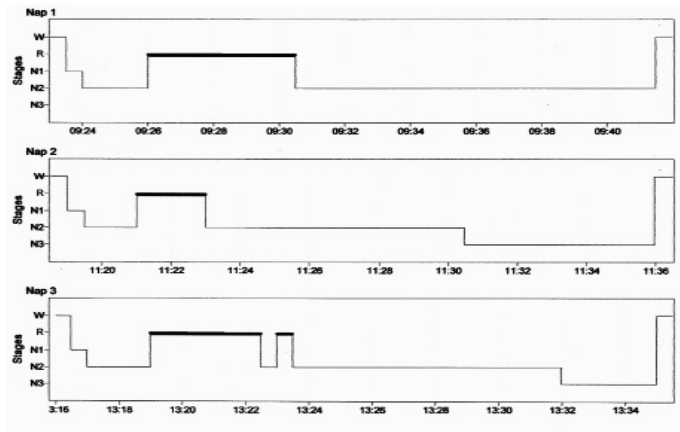
Olgu 2

Elli yaşında erkek hastada, domuz gribi aşısı uygulandıktan 4 ay sonra uyku paralizi ve uykuda konuşma ve rüyaları yaşama ile şekillenen REM uykusu davranış bozukluğunun ortaya çıktığı öğrenildi. Aşırı takiben 6 ay sonra ise, gündüz aşırı uykululuk halinin tabloya eklendiği belirtildi; hasta günde 5-6 kez yaklaşık 30-60 dakika süreli uyku ataklarına karşı koyamadığını ve sonrasında dinlenmiş olarak kalktığını belirtti. Aşırı takiben 8 ay sonra ise sinirlenince, gülünce veya ağlayınca ortaya çıkan düşme, felç gibi olma ve hareket edememe şikayetlerinin ortaya çıkması üzerine hasta polikliniğimize başvurdu.

Özgeçmişinde hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi tanıları nedeniyle tedavi altında olduğu öğrenildi. Narkolepsi gelişimi açısından adjuvanı bilinmeyen H1N1 aşısı dışında risk faktörü yoktu. Nörolojik muayenesi normaldi. Soygeçmişinde annesinde demans ve ailesel hipertansiyon dışında özellik yoktu. Elektroensefalografi ve kranyal görüntülemesi normal olarak saptandı. PSG tetkikinde Obstrüktif Uyku Apne sendromu (OUAS),

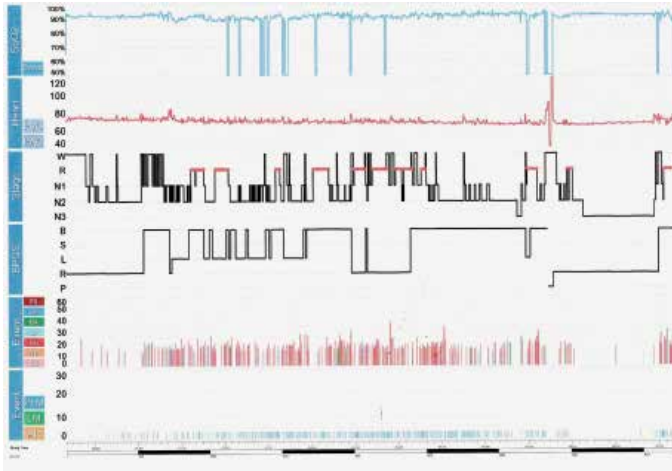


Şekil 1. Olgu 1'in polisomnografi tetkikine ait hipnogram



Şekil 2. Olgu 1'in Çoklu Uyku Latans Testine ait hipnogram

anormal solunum olayı indeksi 55/saat) (Şekil 3) ve atonizis REM varlığı (Şekil 4) izlendi. Ertesi gün yapılan ÇULT tetkikinde ortalama uyku latansı 2,5 dakika olarak hesaplandı, ancak 4 testin hiçbirinde REM uyku evresi ile başlayan uyku epizodu izlenmedi (Şekil 5). Obstrüktif Uyku Apne sendromu açısından otomatik CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) tedavisi başlanan hastada, etkin tedaviye karşın aşırı gündüz uykululuk halinin devam etmesi nedeniyle, eşlik eden diğer şikayetleri de göz önünde bulundurularak, Narkolepsi-Katapleksi sendromu tanısı konuldu. Otomatik CPAP tedavisine ek olarak, modafinil (400 mg/gün), venlafaksin (150 mg/gün) ve klonazepam (1 mg/gün) tedavisi başlanan hastanın tüm şikayetleri büyük ölçüde kontrol altına alındı. En son tedavisinin onuncu ayında kontrol muayenesine gelen hastanın otomatik CPAP ve ilaç tedavileri altında halen şikayetlerinin kontrol altında olduğu görüldü.

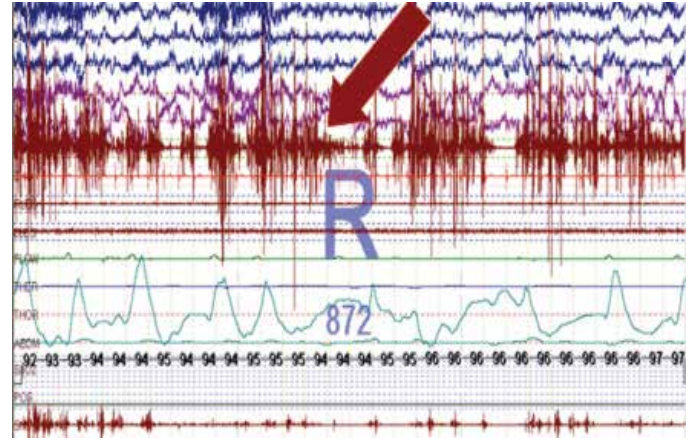


Şekil 3. Olgu 2'nin polisomnografi tetkikine ait hipnogram

Her iki hastamıza da, Avrupa İmmünojenetik Federasyonu tarafından onaylanmış olan, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek çözünürlüklü PCR-SSP (Polimerase Chain Reaction-Sequence-Specific Primer) tekniği ile HLA- DRB1 ve DQB1 lokus incelemesi yapıldı. PCR metodu, 9700 termal siklusta, PE Biosystems, CA cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Dokuz yaşındaki erkek hastamızda HLA DQB1 0602/47 ve DQB1 03/01 heterozigot lokus varlığı; 50 yaşındaki erkek hastamızda ise HLA DQB1 0602/47 ve DQB1 02/01 heterozigot lokus varlığı saptandı.

Tartışma

Burada, H1N1 aşısına bağlı olarak Narkolepsi-Katapleksi sendromu geliştiği düşünülen iki olgu, Türkiye'de bildirilen



Şekil 4. Olgu 2'de izlenen atonizis REM örneği (Büyük ok ile gösterildiği üzere, çene elektromiyografi kayıtlarında artmış fazik aktivite)

Tablo 1. H1N1 aşısını takiben narkolepsi-katapleksi sendromu gelişen iki olgunun klinik özeti

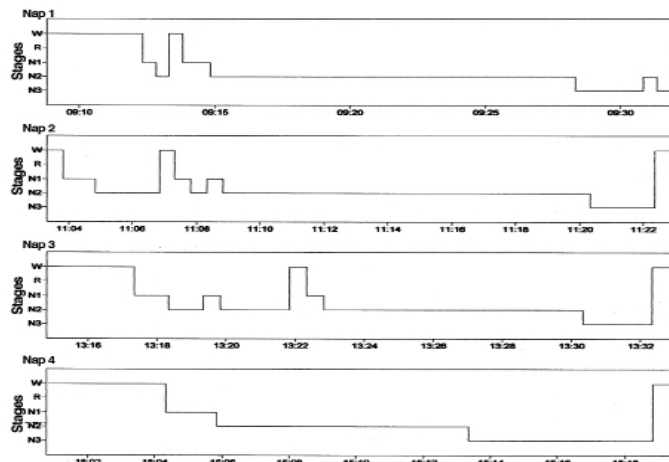
Klinik özellikler	Olgu 1	Olgu 2
Yaş (yıl)	9	50
Cinsiyet	Erkek	Erkek
Aşı tipi	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Aşı ile şikayetler arasında geçen süre (ay)	1,5	4
Narkolepsi (ani uyku atakları)	Var	Var
Katapleksi	Var	Var
Uyku paralizisi	Yok	Var
Uyku ile ilişkili halüsinasyonlar	Var	Var
Eşlik eden uyku hastalıkları	Kabus bozukluğu	REM uykusu davranış bozukluğu, OUAS
PSG bulguları	Normal	OUAS (AHI:55/saat), Atonizis REM
ÇULT bulguları	Uyku latansı 0,6 dakika; 3 SOREM	Uyku latansı 2,5 dakika
HLA tayini	DQB1*0602/47 ve DQB1*03/01 heterozigot	DQB1*0602/47 ve DQB1*02/01 heterozigot
Tedavi	Modafinil (200 mg/gün), Venlafaksin (37,5 mg/gün)	Oto-CPAP tedavisi, Modafinil (400 mg/gün), Venlafaksin (150 mg/gün), Klonazepam (1 mg/gün)

OUAS=Obstrüktif uyku apne sendromu; PSG=Polisomnografi; AHI=Apne-Hipopne İndeksi; ÇULT=Çoklu Uyku Latans Testi; SOREM=Sleep Onset REM (Uykunun REM uyku evresi ile başlaması); HLA=Human Lökosit Antijeni

ilk olgulardır (Tablo 1). Kesin neden-sonuç ilişkisini ispat edecek özgün göstergelerin olmamasına karşın, grip aşısı ile hastalık şikayetlerinin başlaması arasındaki zamansal ilişki, olası bir neden-sonuç ilişkisini akla getirmekte ve altta yatan genetik yatkınlık varlığında H1N1 aşısının Narkolepsi-Katapleksi sendromunu tetiklemesine neden olabileceğini düşündürmektedir. İkinci olgumuzda eşlik eden OUAS varlığı gündüz aşırı uyukluluk şikayetine ek katkıda bulunmaktadır; ancak Narkolepsi sendromuna eşlik eden Katapleksi, uyku paralizi ve uyku ile ilişkili halüsinasyonların olması, bu hastada muhtemelen daha önceden var olan OUAS zemininde, H1N1 aşısı ile tetiklenen Narkolepsi-Katapleksi sendromunu desteklemektedir. Benzer şekilde, narkolepsi hastalarının dörtte birinde izlenen REM uykusu davranış bozukluğu da bu hastada H1N1 aşısı ile tetiklenen bir nörodejenratif süreci düşündürmektedir.

Narkolepsi sendromu ile H1N1 aşısı arasındaki neden-sonuç ilişkisinde iki mekanizmanın varlığından bahsedilmektedir (9,10). Birinci hipoteze göre, H1N1'e karşı spesifik bir immün yanıt, çapraz reaksiyon oluşturarak hipokretinerjik nöronları hedef almakta ve nöron kaybına neden olmaktadır. İkinci hipotezde ise, aşının immün sistemi jeneralize olarak uyardığı ve buna bağlı Narkolepsi sendromunu tetiklediği öne sürülmektedir.

H1N1 aşısı sonrası gelişen Narkolepsi-Katapleksi olguları ilk kez İsviçre Medikal Malzeme Ajansı tarafından altı hastada tanımlanmıştır (10). Daha sonra, İsviçre'den yayınlanan araştırmada, 2009-2010 yılları arasında Narkolepsi-Katapleksi sendromu tanısı alan 19 yaş ve altındaki 87 hastanın 69'unda, semptom başlangıcından önce, H1N1 aşı öyküsü saptanmıştır. Aşılardan vakalarda yıllık insidans 100,000'de 4,2 iken, aşı olmayanlarda ise 100,000'de 0,64 olarak bulunmuştur (11,12). H1N1 ile tetiklenen Narkolepsi-Katapleksi sendromu vakalarının yayınlanmasıyla birlikte, akut başlangıçlı vakalarda H1N1 hastalık ve aşı öyküsü sorgulanır hale gelmiştir. Çin'de 1998-2010 yılları arasında narkolepsi tanısı alan %86'sı çocuk 629 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada ise, narkolepsi başlangıcının mevsimsel özellik gösterdiği (en sık Nisan başlangıçlı, en seyrek Kasım başlangıçlı) ve H1N1 grip enfeksiyonu da dahil olmak üzere üst solunum yolları enfeksiyonu ile ilişkili olduğu izlenmiş; buna karşın, H1N1 aşısı ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bununla birlikte, Çin



Şekil 5. Olgu 2'nin Çoklu Uyku Latans Testi'ne ait hipnogram

hükümeti istatistiklerine göre, ani narkolepsi başlangıcının H1N1 pandemiden 6 ay sonra geliştiği bilgisi de dikkati çekmiştir (13).

Akla gelen bir başka soru ise aşı tipleri ile aşı sonrası Narkolepsi-Katapleksi gelişimi arasında bir fark olup olmadığıdır. Bir çalışmada, 2010 yılında MF59-adjvanlı grip aşısı olan vakalar, aşı sonrası 1 hafta ile 3 aylık süre boyunca semptom gelişimi açısından takip edilmiş, ancak hiçbir hastada Narkolepsi gelişimi veya uyku ile ilişkili yan etki gözlenmemiştir (15). Finlandiya'dan yayınlanan bir diğer çalışmada ise, 1991-2005 yılları arasında doğan (4-19 yaş) çocuk ve gençlerden oluşan popülasyon 2009-2010 yılları arasında retrospektif olarak taranmış, bu popülasyonun %75'inin, daha yüksek oranda skualen ve alfatokoferol ihtiva eden AS03-adjvanını içeren H1N1 aşısı uygulandığı saptanmıştır. Aynı dönemde, Narkolepsi sendromu tanısı alan toplam 67 hastanın 46'sının AS03-adjvanını içeren H1N1 aşısı olduğu ve sadece 7 hastanın aşı olmadığı kaydedilmiştir. Bir diğer deyişle, narkolepsi insidansı, aşı olan grupta 100,000'de 9 olarak bulunurken, aşı olmayan grupta 0,7'de kalmıştır. Buna göre, 4-19 yaş grubunda AS03-adjvanını içeren H1N1 aşısı sonrası yaklaşık 8 aylık süreçte 12,7 kat artmış narkolepsi riski gösterilmiş ve aşı ile ilişkilendirilen narkolepsi riski 1:16000 olarak hesaplanmıştır (14). Ülkemizde, hem AS03 hem de MF-59 adjvanlarını içeren H1N1 aşıları kullanılmakta olup, burada sunulan hastalarımızda hangi tip aşının kullanıldığı bilgisine ulaşılamamıştır (16,17). Bu iki hasta, Türkiye'de aşı sonrası gelişen ilk narkolepsi olguları olarak bildirilmelerine karşın, H1N1 aşısına bağlı gelişen Narkolepsi-Katapleksi vakalarının ülkemizde de daha sık olması muhtemeldir. Bu nedenle, özellikle akut gelişen ve atipik seyir gösteren vakalarda, diğer tetikleyici faktörler ile birlikte, H1N1 aşı öyküsü sorgulanmalıdır. Ülkemize dair epidemiyolojik verilerin oluşturulması, aşı uygulanan ve uygulanmayan geniş popülasyonlarda, Narkolepsi-Katapleksi sendromunun, retrospektif ve prospektif olarak değerlendirilmesi ile ortaya konulmayı beklemektedir.

Kaynaklar

1. Thorpy MJ. Cataplexy associated with narcolepsy: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2006; 20:43-50.
2. Öztura İ. Narkolepsi. Kaynak H, Ardıç S, editörler. *Uyku fizyolojisi ve hastalıkları* içinde. Nobel Tıp Kitabevi; 2011; s. 309-315.
3. Mignot E, Wang C, Rattazzi C, Gaiser C, Lovett M, Guilleminault C, Dement WC, Grumet FC. Genetic linkage of autosomal recessive canine narcolepsy with a mu immunoglobulin heavy-chain switch-like segment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:3475-3478.
4. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, Cornford M, Siegel JM. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27:469-474.
5. Mignot E, Lin L, Rogers W, Honda Y, Qiu X, Lin X, Okun M, Hohjoh H, Miki T, Hsu S, Leffell M, Grumet F, Fernandez-Vina M, Honda M, Risch N. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 2001; 68:686-699.
6. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, Hesselson S, Winkelmann J, Kawashima M, Mayer G, Plazzi G, Nevsimalova S, Bourgin P, Hong SC, Honda Y, Honda M, Högl B, Longstreth WT Jr, Montplaisir J, Kemlink D, Einen M, Chen J, Musone SL, Akana M, Miyagawa T, Duan J, Desautels A, Erhardt C, Heslar PE, Poli F, Frauscher B, Jeong JH, Lee SP, Ton TG, Kvale M, Kolesar L, Dobrovolná M, Nepom GT, Salomon D, Wichmann HE, Rouleau GA, Gieger C, Levinson DF, Gejman PV, Meitinger T, Young T, Peppard P, Tokunaga K, Kwok PY, Risch N, Mignot E. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet* 2009; 41:708-711.
7. 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.

8. Aran A, Lin L, Nevsimalova S, Plazzi G, Hong SC, Weiner K, Zeitzer J, Mignot E. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009; 32:979-983.
9. Kornum BR, Faraco J, Mignot E. Narcolepsy with hypocretin/orexin deficiency, infections and autoimmunity of the brain. *Curr Opin Neurobiol* 2011; 21:897-903.
10. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Cochen V, Desautels A, Einen M, Lin L, Kawashima M, Bayard S, Monaca C, Tiberge M, Filipini D, Tripathy A, Nguyen BH, Kotagal S, Mignot E. Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 2010; 33:1428-1430.
11. Swedish Medical Products Agency. Swedish medical products agency publishes report from a case inventory study on Pandemrix vaccination and development of narcolepsy with cataplexy. *Euro Surveill* 2011; 16:19904.
12. Bardage C, Örtqvist A, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ* 2011; 343:1-14.
13. Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, An P, Zhao L, Wang LH, Li QY, Yan H, Gao ZC, Yuan Y, Strohl KP, Mignot E. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* 2011; 70:410-417.
14. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, Himanen SL, Hublin C, Julkunen I, Olsen P, Heikkilä SO, Kilpi T. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS ONE* 2012; 7:1-9.
15. Tsai TF, Crucitti A, Nacci P, Nicolay U, Della Cioppa G, Ferguson J, Clemens R. Explorations of clinical trials and pharmacovigilance databases of MF59-adjuvanted influenza vaccines for associated cases of narcolepsy. *Scand J Infect Dis* 2011; 43:702-706.
16. Öztürk N, Ayvazođlu B, Öztürk EK, Orman HO. Domuz gribi aşısının etki ve yan etkileri. *Başkent Üniversitesi Mezuniyet Öncesi Çalışma*. 2012; 1-10. <http://tip.baskent.edu.tr/egitim/mezuniyetoncesi/calismagrp/ogrsmpzsnm12/8.3.pdf>
17. Yaman G, Berktaş M, Güdücüođlu H. Tartışılan adjuvan: skualen. *ANKEM Derg* 2012; 26:46-54.