

# Yeni keşif nöropeptitlerden: Oreksin

Makbule GEZMEN KARADAĞ (\*), Prof. Dr. Meral AKSOY (\*\*)

## ÖZET

Oreksin A ve oreksin B tekli öncü polipeptit olan ve 130 amino asit içeren pre-pro oreksinden üremektedir. Pre-pro oreksin hipotalamusta ve daha az olmakla birlikte testis ve adrenal bezde bulunmaktadır. Oreksin-A ve oreksin-B ise merkezi sinir sisteminde bulunmasının yanı sıra, adrenal bez ve ince bağırsak gibi ekstrapotalamik bölgelerde de bulunmaktadır. Oreksin-A reseptörü (OX1) hipotalamus ve locus coeruleus ile diğer beyin bölgeleri ve spinal cord'da, Oreksin-B reseptörü (OX2) ise hipotalamus, korteks, spinal cord ve bazı nükleilerde ekspresyone sahiptir. Aynı zamanda her iki reseptör de barsaklarda ekspresyone sahiptir. Oreksinler yeme-içme davranışında, enerji homeostazında, uyku/uyanıklık regülasyonunda görev almakla birlikte kardiyovasküler ve nöroendokrin sistem üzerine de etki etmektedirler. Bu yazı, oreksinlerin yerleşimi, farmakolojisi ve fizyolojik olaylardaki rollerini özetlemek amacıyla derlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Oreksin, uyku, iştah, beslenme

## SUMMARY

### New discovery neuropeptides: Orexin

Orexin A and orexin B are two peptides derived by proteolytic cleavage from a 130 amino acid precursor prepro-orexin. Pre-pro orexin is found in the hypothalamus and, to a markedly lesser extent, the testes and adrenals. However orexin-A and orexin-B are found throughout the central neural system, due to extrahypothalamic projections, as well as in the adrenals and small intestine. The orexin-A receptor (OX1) is expressed mainly in the hypothalamus and locus coeruleus, as well as other brain regions and the spinal cord. The orexin-B receptor (OX2) is expressed in the hypothalamus, cortex, spinal cord, and a few discrete brain nuclei. Both receptors are also expressed in the gut. The orexins modulate feeding behaviour and energy homeostasis, as well as associated drinking behaviour, and also regulate sleep/wake cycle. The orexins also have cardiovascular and neuroendocrine effects. This review is aimed to the pharmacology and localisation of these peptides and summarises the evidence of their role in physiology.

**Key words:** Orexin, sleep, appetite, nutrition

## OREKSİNİN KEŞFİ, TANIMI, YAPISI VE VÜCUTTA BULUNDUĞU YERLER

1998'lerin başında birbirinden bağımsız iki araştırma grubu dorsal ve lateral hipotalamusun nöronal perikaryasında bulunan iki hipotalamik nöropeptit tanımlamışlardır. 1998'lerin sonuna doğru oreksin A ve oreksin B olarak tanımlanan bu iki nöropeptitin önceden bilinen orphan G proteini-eşleşmeli reseptör (GPCRs) için endojen ligand olarak tanımlandığı ve oreksinlerin dışında pre-pro oreksin ile OX1R ve OX2R olduğu saptanmıştır. Oreksinler orphan G proteini-eşleşmeli reseptörleriyle yakın ilişkili olan OX1R ve OX2R'yi aktive ederler. OX1R memelilerde ratlara göre % 94, OX2R ise % 95 homologtur (1-5).

Oreksinlerin ratlarda yiyecek alımını uyardığı, oreksin mRNA'nın açlıkla düzenlendiği ve aç bırakılan hayvanlarda pre-pro oreksin mRNA düzeyinin yükselmesiyle orantılı olarak yiyecek tüketiminin arttığı gözlenmiştir. Tüm bunlar çerçevesinde bu peptitlere Yunanca'da iştah anlamına gelen "orexis" kelimesinden dolayı oreksin ismi verilmiştir. Terminolojide, sekretinle hipotalamik yerleşiminin benzer olduğu düşünüldüğü için hipokretin (hypocretin) olarak da kullanılabilir (6-8).

Oreksin A ve oreksin B tekli öncü polipeptit olan pre-pro oreksinden üremektedir. İnsanlarda pre-pro oreksin geni 17q21 kromozomu üzerine yerleşiktir. Oreksin A 33 aminoasit oreksin B ise 28 aminoasit içermektedir. Oreksin B'nin aminoasit yazılışı

**Geliş tarihi:** 21.12.2008

**Kabul tarihi:** 20.05.2009

Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi, Diyet ve Beslenme Bölümü, Dr. Dyt.\*; Hacettepe Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Prof. Dr.\*\*



## OREKSİNİN FONKSİYONLARI

Oreksinin normal uyku sürecinin düzeni, iştah, nöroendokrin fonksiyon ve enerji metabolizması üzerine etkileri vardır. Ayrıca üreme sistemi ve insülin, leptin, katekolaminler gibi bazı hormonların salınımında düzenleyici olduğu bilinmektedir (1,25,30-34).

### Oreksinin Uyku Düzenindeki Fonksiyonu:

Lokus koreuleus, tuberomamiler çekirdek, pontin ve lateral dorsotegmental çekirdek gibi uyku uyanıklık döngüsünde yer alan beyin bölgelerinde oreksin-IR sinir liflerinin görülmesi oreksinlerin uykuda etkili olduğunu göstermektedir (9,35,36).

Oreksin nöronları uykudan uyanıklığa geçiş dönemi olan hızlı göz hareketleri (REM) döneminde aktif, derin uykunun yaşandığı hızlı olmayan göz hareketleri (NREM) döneminde ise daha az aktiftir (31,37). Oreksin nöromodülatör sistemde uyku/uyanıklık düzeniyle ilişkili olan monoaminerjik sistem ve kolinerjik sistemin aktivitelerini de kontrol etmektedir (38-41). Çalışmalarda oreksin (özellikle oreksin A) enjeksiyonunun ratlarda beynin bazı bölgelerindeki monoaminerjik nöronların oranını arttırdığı bulunmuştur. Oreksin sinyallerindeki kaybın da monoaminerjik tonun azalmasına dolayısıyla da uyku/uyanıklık siklusunun değişmesine neden olduğu saptanmıştır (42-44).

### Oreksinin Yiyecek Alımındaki Fonksiyonu:

Oreksinin yiyecek alımında nöromodülatör olduğu tanımlanmıştır. Beslenmenin düzenlenmesiyle ilişkili ventromedial hipotalamus, lateral hipotalamus, perifornikal ve arcuate çekirdekte oreksinlerin bulunması, yiyecek alımında ve enerji dengesinde oreksinin önemli rolü olduğunu göstermektedir (15,45-48).

Sweet ve ark. (49) ratlarda beynin değişik bölgelerine oreksin A enjeksiyonu uygulamasıyla oreksin A'nın daha çok perifornikal hipotalamus ve ventral

tegmental alan enjeksiyonu ardından beslenmeyi uyardığını saptamışlardır.

Çalışmalarda, oreksin mRNA'nın açlıkla uyarıldığı ve aç bırakılan hayvanlarda pre-pro oreksin mRNA düzeyinin artmasıyla orantılı olarak yiyecek tüketiminin de arttığı gözlenmiştir (49-52). Cai ve ark. (53) 48 saat aç bırakılan ve 6 saat hipoglisemide kalan ratlarda, oreksinin intraserebroventriküler (i.c.v.) enjeksiyonu sonrasında pre-pro oreksin mRNA düzeyinin arttığını saptamışlardır.

Lateral hipotalamusa oreksin enjekte edilen ratların beyinlerinde, yemeyi düzenleyen nöronların aktive olduğu ve yemek yemenin uyarıldığı saptanmıştır (3,46,54,55). Kotz ve ark. (56), Zhu ve ark. (57), Sweet ve ark. (58), Yamanaka ve ark. (59) ile Volkoff ve Peter (60) yaptıkları çalışmalarda, deney hayvanlarına oreksin A'nın enjekte edilmesiyle yemenin uyarıldığını, ayrıca fiziksel aktivite ile metabolik hızlarının da arttığını belirtmişlerdir. Oreksinin enerji dengesindeki rolü, anoreksinerjik arcuate nöronları inhibe buna karşın oreksinerjik arcuate nöronları aktive ederek olduğu belirtilmektedir (1,15,40).

Oreksin A davranışsal olarak doyumluk hissini azaltarak da yiyecek alımını arttırmaktadır. Oreksin B'den çok oreksin A verilmesinden sonra deney hayvanlarında yiyecek alımının arttığı belirtilmektedir (59,61-63). Edwards ve ark. (63) ile Lubkin ve Stricker-Krongrad (47) yaptıkları çalışmalarda benzer olarak, ratlarda i.c.v. bölgeye enjekte edilen oreksin A'nın 2 saat süresince yiyecek alımında artış yaptığını, oreksin A'nın oreksin B'ye göre yiyecek alımında daha fazla artışa neden olduğunu ve ratlarda enjeksiyon sonrası metabolik hızın da arttığını saptamışlardır. Bu çalışmalara yakın bir sonucu, balıklara enjekte edilen oreksin A'nın yiyecek alımını arttırdığını saptayarak Volkoff ve ark. (64) bulmuştur.

Oreksinin kısa mı yoksa uzun süreli mi yiyecek alımını uyardığını incelemek için Yamanaka ve ark. (65) yedi gün boyunca ratlara i.c.v. oreksin enjeksiyonu uygulamış ve çalışma sonucunda kısa

sürelili oreksinin enjeksiyonunun uzun süreli enjeksiyona göre ratlarda günlük yiyecek alımını daha çok arttırdığı saptanmıştır. Benzer bir çalışmada 3 ve 6 saat süreyle i.c.v. oreksinin A enjeksiyonu uygulanan ratlarda yiyecek alımının arttığı, sekiz gün enjeksiyon yapıldığında ise sadece 2'inci ve 6'ncı günlerde etkisi olduğu, gece beslenmesinin ise azaldığı belirtilmiştir (66).

Oreksinin tersine OX1R antagonisti olarak SB-334867-A'nın yiyecek alımını azaltarak vücut ağırlığı kazanımını baskıladığı belirtilmektedir (16,57,62). Haynes ve ark. (67,68) SB-334867-A verilen ratlarda yiyecek alımının azaldığını ve doyumluk hissinin sağlandığını göstermişlerdir.

Yamada ve ark. (69) 24 saat aç bırakılan ratlara oreksinin ve SB-334867-A'nın i.c.v. enjeksiyonunu yapmış, çalışma sonrasında oreksinin enjeksiyonuyla yiyecek alımının arttığını, SB-334867-A enjeksiyonu ile yiyecek alımının azaldığı saptanmıştır. Benzer bir çalışmada iki hafta süresince SB-334867-A verilen ve yüksek yağlı (enerjinin % 56'sı) diyetle düşük yağlı diyet (enerjinin % 10'u) alanlarda oreksinin düzeylerinin değişmediği, her iki diyet grubunda da yiyecek alımının ve vücut ağırlığının azaldığı saptanmıştır (70).

Yiyecek alımı ve vücut ağırlığını azaltmada etkisi olduğu saptanan SB-334867-A'nın obezite tedavisinde kullanılabileceği belirtilmektedir (67,68,71).

Yapılan çalışmalarda oreksinin doğrudan iştah düzenindeki sistemleri mi etkileyerek yoksa diğer nöropeptitleri mi etkileyerek hiperfajiyi ortaya çıkardığı hakkında net bilgi yoktur (16). Bazı uzmanlar oreksinin yiyecek alımını arttırıcı etkisine karşın obeziteye neden olmadığını, (50,72) bunun oreksinin aynı zamanda metabolik hızı da arttırdığından kaynaklanabileceğini belirtmektedir (50).

## Oreksinin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Fonksiyonu:

Oreksinin kardiyovasküler sistem üzerine de bazı etkileri vardır. Oreksinin sempatik sinir sistemini aktive ederek kan basıncı ve kalp atım sayısını etkilemektedir (50,62,73-76). Samson ve ark. (77) oreksinin A ve oreksinin B enjekte edilen ratlarda kan basıncının arttığını saptamışlardır. Benzer bir çalışmada ratlara i.c.v. oreksinin A enjeksiyonu uygulamasında 3'üncü gün sistolik kan basıncının arttığı, uygulamaya devam edildiğinde 14'üncü günde normalleştiği, i.c.v. oreksinin B enjeksiyonu ile ratların sistolik kan basınçlarında herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (75).

Estabrooke ve ark. (78) yaptıkları çalışmada uykusuz bırakılan ratlarda stres oluştuğunu, oreksinin nöronlarının da bu stres, nabız artması ve kan basıncı yükselmesinden etkilendiğini belirtmişlerdir.

Oreksinin A ve oreksinin B'nin metabolik hız, oksijen tüketimi ve vücut ısısını da arttırma etkisi vardır (79-81). Wang ve ark. (82) arcuate çekirdeğe enjekte edilen oreksinin A'nın ratlarda oksijen kullanımını ve enerji harcamasını arttırdığını, oksijen kullanımının artmasıyla taşikardi ve vücut ısısında artış olduğunu saptamışlardır. Benzer bir çalışmada lateral serebral ventriküle enjekte edilen oreksinin vücut ısısını ve kalp atım sayısını arttırdığı saptanmıştır (81).

## Oreksinin Diğer Fonksiyonları:

Oreksinin yukarıda belirtilen tüm bu fonksiyonlarının yanında, içme davranışı ve sıvı homeostazında da rol aldığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda oreksinin verilen ratlarda pre-pro oreksinin mRNA'nın düzeyinin değiştiği ve susuz bırakılan ratlarda su alımının arttığı görülmüştür (1,3,4,27,83). Kunii ve ark. (83) i.c.v. oreksinin enjeksiyonunun ratlarda su alımını arttırdığını ve oreksinin A'nın oreksinin B'ye göre daha etkili olduğunu saptamışlardır.

Oreksinin bazı fizyolojik davranışlar üzerine de fonksiyonu vardır. Ida ve ark. (84) ratlarda i.c.v. oreksin A enjeksiyonu ile yiyecek alımlarının artmasının yanı sıra davranışlarının değiştiğini, daha araştırmacı olduklarını ve tırmanma gibi farklı oyunlara daha yatkınlaştıklarını saptamışlardır.

## OREKSİNİN BAZI HORMON VE NÖROPEPTİTLERLE İLİŞKİSİ:

### Oreksin ve İnsülin:

Yapılan çalışmalarda oreksin A'nın doza bağlı olarak insülin salınımını hem in vivo hem de in vitro ortamda arttırdığı saptanmıştır. Ratlarda insülin bazlı hipogliseminin oreksin nöronlarını uyardığı gösterilmiştir (16,50,53,62,85). Pre-pro oreksin mRNA düzeyinin lateral hipotalamusta açlık ve hipoglisemide yaklaşık 2.4 kat kadar değiştiği belirtilmekte, fakat hayvanların beslendikleri zaman bu etkinin ortadan kalkması doygunluk sinyallerinin oreksin nöronlarını inhibe ettiğini düşündürmektedir (16,86).

Cai ve ark. (87) 50 ünite/kg insülin verilen ve 5 saat sonra glikoz düzeyi % 50 azalan (yani insülin bazlı hipoglisemi oluşturulan) ratlarda oreksin düzeyinin arttığını saptamışlardır. Benzer bir çalışmada dört ayrı gruptaki ratlara sırasıyla tuzlu su, insülin, insülin+glikoz ve glikoz enjekte edilmiş, çalışma sonucunda insülin verilen ve hipoglisemi yaratılan ratlarda diğer gruptaki ratlara göre oreksin düzeyinin arttığı saptanmıştır (85).

Ehrström ve ark. (88) ratlara periferik oreksin A enjeksiyonu uygulaması sırasında plazma glukagon düzeyinin azaldığını ve insülin düzeyinin etkilendiğini saptamışlardır. Ouedraogo ve ark. (21) izole edilmiş pankreas hücrelerinde yaptığı çalışmada oreksinin glukagon salınımını arttırdığı ve glikoz uyarıcı insülin yanıtını azalttığını bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada oreksin A enjeksiyonu ile aç ratlarda plazma glukagon ve glikoz düzeylerinde artış gözlemlenmiş ve pankreasın endokrin hücrelerinde bulunan oreksinin ekstraselüler glikoz konsantrasyonuna ve pankreatik hor-

mon salınımına etkisi olduğunu belirtmişlerdir (21).

Akut hipoglisemi lateral hipotalamusta pre-pro oreksin mRNA'yı arttırarak, lateral hipotalamusta oreksin nöronlarını % 33 oranında aktive etmektedir. Bu da oreksinin glikoz homestazında rol aldığını göstermektedir (50,56). Ayrıca azalan enerji depolarının oluşturduğu hipoglisemi ile iştah uyarıcı peptit olarak da bilinen grelin düzeyleri artmakta ve bu da oreksin nöronlarını aktive etmektedir (62,89).

Hipogliseminin tam tersine hiperglisemide ise, yüksek glikoz oreksin nöronlarını hiperpolarize ederek azalmasına neden olmaktadır. Yamanaka ve ark. (71) yaptıkları çalışmada ratlarda hipergliseminin oreksin nöronlarını baskıladığını gözlemlemişlerdir.

### Oreksin ve Leptin:

Çalışmalarda oreksin nöronlarının leptin reseptörlerini inhibe ettiği saptanmış (1,24,40,90-92), ratlara verilen leptinin ise hipotalamik oreksin A düzeyini düşürdüğü ve oreksin nöronlarının aktivitesini azalttığı görülmüştür (57,58,91,93).

Ratlara leptin verilmesiyle oreksin salınımının azalması, oreksinin leptin salınımına etki eden periferik yağ depolarıyla kısmen de olsa düzenlenebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada oreksin gen ekspresyonunun plazma leptin düzeyi azaldığında veya aç bırakılan ratlara periferik olarak leptin verilmesinin ardından değişmediği saptanmıştır. Yine de leptinin oreksin nöronları üzerindeki fizyolojik önemi net olarak bilinmemektedir (86).

Lopez ve ark. (93) 48 ve 72 saat aç bırakılan ratlara leptin enjeksiyonu sonrasında hipotalamusta leptinin açlıkta gelişen pre-pro oreksin mRNA ve OX1R artışını inhibe ettiğini, buna karşın OX2R mRNA düzeyinde değişiklik yapmadığını saptamıştır. Bu çalışma sonucu, aç bırakılan ratlarda leptin enjeksiyonunun hipotalamik pre-pro oreksin

mRNA düzeylerini etkilemesi, leptinin oreksin gen ekspresiyonunda etkili olduğunu desteklemektedir.

### Oreksin ve Diğer Peptitler:

- \* Oreksin sinyalizasyonunda etkili olan nöropeptitlerden biri NPY'dir. NPY'nin oreksin salınımı üzerindeki rolü birçok çalışmayla gösterilmiştir. Oreksin ve NPY içeren nöron sinapsları lateral hipotalamusta ve arcuate çekirdekte birlikte bulunmaktadır. İ.c.v. oreksin enjeksiyonu arcuate çekirdekte NPY nöronlarının immünoaktifliğini arttırmaktadır. NPY reseptörü 1 (NPY Y1) ve NPY reseptörü 5 (NPY Y5)'in eksikliği ise oreksin bazlı yiyecek alımını inhibe etmektedir (58,94).
- \*  $\alpha$ -Melanin sitümile edici hormon ( $\alpha$ -MSH) içeren nöronlar oreksin uyarımı ile düzenlenmektedirler (95). Funahashi ve ark. (95)'nin yaptığı çalışmada arcuate çekirdekte  $\alpha$ -MSH içeren nöronların oreksinle düzenlendiği saptanmıştır.
- \* Lateral hipotalamik alanda melanin konsantredici hormon (MCH) ve oreksin birlikte yerleşik olarak bulunmaktadır. Yiyecek alımının ve uykunun düzenlenmesinde birbirlerini aktive ederek ortak görev yapmaktadırlar (46,96-98).
- \* Oreksin, hipotalamus-pitüiter adrenal aksisi etkileyerek kortizol salınımını, adrenal bezi etkileyerek de glukokortikoid salınımını değiştirmektedir (4,16,99,100). Stricker-Krongrad ve Beck (101) yaptıkları çalışmada ratlarda adrenalectomi sonrasında lateral hipotalamik pre-pro oreksin mRNA ekspirasyonunun %50 azaldığı, periferik glukokortikoid tedavisi ardından ise pre-pro oreksin mRNA ekspirasyonunun normal seviyelerine ulaştığını saptamışlardır.
- \* Oreksin peptitleri plazma katekolamin salınımını arttırmaktadırlar (5,34). Kornik uyku bozukluğu olan narkolepsili doberman türü köpeklerde ve insan beyninde dopamin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (8,18). Willie ve ark. (102) ekstrasellüler dopamin düzeylerini arttıran modafinil ilacının verilmesinden sonra narkolepsi oluşturulmuş ratlarda, oreksin nöronlarının aktive olduğunu ve uyanıklık sağlandığını saptamışlardır.

- \* Oreksin yetersizliği olan narkolepsili kişilerde ve köpeklerde CSF histamin miktarının azaldığı saptanmıştır (8,103). Huang ve ark. (39)'nin yaptığı çalışmada tuberomammillary çekirdeğe oreksin enjeksiyonu sonrasında histamin uyarılmasının arttığını saptamışlardır.
- \* Adrenal medullada üretilen tümör hücre kültürlerinde oreksin A ve B'nin epinefrin ve norepinefrin salınımını uyardığı (104,105) ratlarda oreksin A enjeksiyonu aldesteron düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (22).
- \* Oreksin peptitleri plazma lüteinleştirici hormon salınımını arttırmaktadırlar (5,34). Lüteinleştirici hormon salınımı da östrojen ve progesteron düzeylerini etkileyerek üreme sistemi fonksiyonuna etki etmektedir (12,106). Barb ve Matteri (106) ön hipofize enjekte edilen oreksin B'nin domuzlarda lüteinleştirici hormon salınımını uyardığını saptamışlardır.

### KAYNAKLAR

1. Hungs M, Mignot E. Hypocretin/Orexin, Sleep and Narcolepsy. *Bioessays* 2001;23:397-408.
2. Mieda M, Yanagisawa M. Sleep, Feeding, and Neuropeptides: Roles of Orexins and Orexin Receptors. *Current Opinion in Neurobiology* 2002;12:339-345.
3. Smart D, Jerman CJ. The Physiology and Pharmacology of the Orexins. *Pharmacology & Therapeutics* 2002;94:51-61.
4. Sutcliffe JG, De Lecea L. The Hypocretins: Setting the Arousal Threshold. *Nature Neuroscience* 2002;3:339-349.
5. Leibowitz SF, Wortley KE. Hypothalamic Control of Energy Balance: Different Peptides, Different Functions. *Peptides* 2004;25(3):473-504.
6. Lauer CJ, Krieg JC. Sleep in Eating Disorders. *Sleep Medicine Review* 2004;8:109-118.
7. Moyad MA. An Introduction to Dietary/Supplemental Omega-3 Fatty Acids for General Health and Prevention: Part II. *Urologic Oncology* 2005;23:36-48.
8. Nishino S. The Hypocretin/Orexin System in Health and Disease. *Biological Psychiatry* 2003;54:87-95.
9. Tural Ü. Orexins and Control of Feeding Behavior. *Bulletin of Clinical Psychopharmacol* 2000;10:160-165.
10. Lees G, Coyne L. The Orexins: A Novel Family of Sleep Regulating Neuropeptides. *Current Anaesthesia and Critical Care* 2004;15:75-77.
11. [http://www.phoenixpeptide.com/qcdata/RIK/protocol1-128\\_p.pdf](http://www.phoenixpeptide.com/qcdata/RIK/protocol1-128_p.pdf). Erişim: 03 Eylül 2006.
12. Mondal MS, Nakazato M, Matsukura S. Orexins (Hypocretins): Novel Hypothalamic Peptides with Divergent Functions. *Biochemistry and Cell Biology* 2000;78:299-305.
13. Ripley B, Fujiki N, Okura M, et al. Hypocretin Levels in Sporadic and Familial Cases of Canine Narcolepsy. *Neurobiology of Disease* 2001;8:525-534.
14. Gültekin H, Şahin S, Budak N. Feeding Behaviour:

Pharmacological Target Molecules. E.U. Journal of Health Sciences 2004;131(1):77-8.

**15. Wilding JPH.** Neuropeptides and Appetite Control. Diabetic Medicine 2002;19:619-627.

**16. Rodgers RJ, Ishii Y, Haltford JCG, et al.** Orexins and Appetite Regulation. Neuropeptides 2002;36(5):303-325.

**17. Mitsuma T, Hirooka Y, Kayama M, et al.** Radioimmunoassay for Orexin A. Life Sciences 2000;66(10):897-904.

**18. Baumann CR, Bassetti CL.** Hypocretins (Orexins) and Sleep-Wake Disorders. Lancet Neurology 2005;4:673-82.

**19. Bellinger LL, Bernardis LL.** The Dorsomedial Hypothalamic Nucleus And Its Role in Ingestive Behavior and Body Weight Regulation: Lessons Learned From Lesioning Studies. Physiology & Behavior 2002;76:431-442.

**20. Nakabayashi M, Suzuki T, Takahashi K, et al.** Orexin-A Expression in Human Peripheral Tissues. Molecular and Cellular Endocrinology 2003;250:43-50.

**21. Ouedraogo R, Naslund E, Kirchgessner AL.** Glucose Regulates the Release of Orexin-A from the Endocrine Pancreas. Diabetes 2003;52:111-117.

**22. Spinazzi R, Andreis PG, Rossi GP, et al.** Orexins in the Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. Pharmacol Review 2006;58(1):46-57.

**23. Swaab DF.** Neuropeptides in Hypothalamic Neuronal Disorders. International Review of Cytology 2004;240:305-375.

**24. Smart D, Haynes AC, Williams G, et al.** Orexins and the Treatment of Obesity. European Journal of Pharmacology 2002;440:199-212.

**25. De Lecea L, Sutcliffe JG, Fabre V.** Hypocretin/Orexins as Integrators of Physiological Information: Lessons from Mutant Animals. Neuropeptides 2002;36(2-3):85-95.

**26. Date Y, Ueta Y, Yamashita H, et al.** Orexins, Orexigenic Hypothalamic Peptides, Interact with Autonomic, Neuroendocrine and Neuroregulatory Systems. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1999;96:748-753.

**27. Allard JS, Tizabi Y, Shaffery JP, et al.** Stereological Analysis of the Hypothalamic Hypocretin/Orexin Neurons in an Animal Model of Depression. Neuropeptides 2004;38:311-315.

**28. Nakamachi T, Endo S, Ohtaki H, et al.** Orexin-1 Receptor Expression after Global Ischemia in Mice. Regulatory Peptides 2005;126:49-54.

**29. Petersen A, Gil J, Maat-Schieman MLC, et al.** Orexin Loss in Huntington's disease. Human Molecular Genetics 2005;14(1):39-47.

**30. Baumann CR, Bassetti CL.** Hypocretins (Orexins): Clinical Impact of the Discovery of a Neurotransmitter. Sleep Medicine Review 2005;9:253-268.

**31. Espana RA, Scammell TE.** Sleep Neurobiology for the Clinician. Sleep 2004;27(4):811-820.

**32. Gültekin H, Şahin S.** Oreksinler (Hipopretinler): Obezite Tedavisinde Yeni Hedef Moleküller. Genel Tıp Dergisi 2005;15(2):85-89.

**33. Steininger TL, Kilduff TS, Behan M, et al.** Comparison of Hypocretin/Orexin and Melanin-Concentrating Hormone Neurons and Axonal Projections in the Embryonic and Postnatal Rat Brain. Journal of Chemical Neuroanatomy 2004;27:165-181.

**34. Schneider JE.** Energy Balance and Reproduction. Physiology & Behavior 2004;81:289-317.

**35. Eggermann E, Serafin M, Bayer L, et al.** Orexins/Hypocretins Excite Basal Forebrain Cholinergic Neurons.

Neuroscience 2001;108(2):177-181.

**36. Editorial. Orexins:** A New Family of Neuropeptides. British Journal of Anaesthesia 1999;83(5):695-697.

**37. Grady SC, Nishino S, Czeisler CA, et al.** Diurnal Variation in CSF Orexin-A in Healthy Male Subjects. Sleep 2006;29(3):295-297.

**38. Hayaishi O.** Functional Genomics of Sleep and Circadian Rhythm Invited Review: Molecular Genetic Studies on Sleep-wake Regulation, with Special Emphasis on the Prostaglandin D2 System. Journal of Applied Physiology 2002;92:863-868.

**39. Huang ZL, Qu WM, Li WD, et al.** Arousal Effect of Orexin A Depends on Activation of the Histaminergic System. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2001;98(17):9965-9970.

**40. Sakurai T.** Roles of Orexin/Hypocretin in Regulation of Sleep/Wakefulness and Energy Homeostasis. Sleep Medicine Review 2001;9:231-241.

**41. Brown RE, Sergeeva O, Eriksson KS, et al.** Orexin A Excites Serotonergic Neurons in The Dorsal Raphe Nucleus of The Rat. Neuropharmacology 2001;40:457-459.

**42. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, et al.** The Role of Cerebrospinal Fluid Hypocretin Measurement in the Diagnosis of Narcolepsy and Other Hypersomnias. Archives of Neurology 2002;59:1553-1562.

**43. Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al.** A Mutation in A Case of Early Onset Narcolepsy and A Generalized Absence of Hypocretin Peptides in Human Narcoleptic Brains. Nature Medicine 2000;6(9):991-997.

**44. Koyama Y, Takahashi K, Kodama T, et al.** State-Dependent Activity of Neurons in the Perifornical Hypothalamic Area during Sleep and Waking. Neuroscience 2003;119:1209-1219.

**45. Siegel JM.** Narcolepsy: A Key Role MiniReview for Hypocretins (Orexins). Cell 1999;98:409-412.

**46. Peyron C, Tighe DK, Pol AN, et al.** Neurons Containing Hypocretin (Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems. The Journal of Neuroscience 1998;18(23):9996-10015.

**47. Lubkin M, Stricker-Krongrad A.** Independent Feeding and Metabolic Actions of Orexins in Mice. Biochemical and Biophysical Research Communications 1998;253:241-245.

**48. Gordon D.** Orexins: New Brain Appetite Stimulants. Gastroenterology 1998;114(5):870.

**49. Sweet DC, Levine AS, Billington CJ, et al.** Feeding Response To Central Orexins. Brain Research 1999;821:535-538.

**50. Williams G, Bing C, Cai XJ, et al.** The Hypothalamus and The Control of Energy Homeostasis Different Circuits, Different Purposes. Physiology & Behavior 2001;74:683-701.

**51. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al.** Orexins and Orexin Receptors: A Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors that Regulate Feeding Behavior. Cell 1998;92(20):573-585.

**52. Naslund E, Hellström PM, Kral JG.** The Gut and Food Intake: An Uptake for Surgeons. Journal of Gastrointestinal Surgery 2001;5:556-567.

**53. Cai XJ, Widdowson PS, Harrold J, et al.** Hypothalamic Orexin Expression Modulation by Blood Glucose and Feeding. Diabetes 1999;48:2132-2137.

**54. Kalra SP, Dube MG, Pu S, et al.** Interacting Appetite-Regulating Pathways in the Hypothalamic Regulation of Body Weight. Endocrine Reviews 1999;20(1):68-100.

**55. Espana RA, Plahn S, Berridge CW.** Circadian-Dependent and Circadian-Independent Behavioral Actions of Hypocretin/Orexin. Brain Research 2002;943:224-236.

56. **Kotz CM, Teske JA, Levine JA, et al.** Feeding and Activity Induced by Orexin A in the Lateral Hypothalamus in Rats. *Regulatory Peptides* 2002;104:27-32.
57. **Zhu Y, Yamanaka A, Kunii K, et al.** Orexin-Mediated Feeding Behavior Involves Both Leptin-Sensitive and -Insensitive Pathways. *Physiology & Behavior* 2002;77:251-257.
58. **Sweet DC, Levine AS, Kotz CM.** Functional Opioid Pathways Are Necessary for Hypocretin-1 (Orexin-A)-induced feeding. *Peptides* 2004;25:307-314.
59. **Yamanaka A, Kunii K, Nambu T, et al.** Orexin-Induced Food Intake Involves Neuropeptide Y Pathway. *Brain Research* 2000;859:404-409.
60. **Volkoff H, Peter RE.** Interactions between Orexin A, NPY and Galanin in The Control of Food Intake of The goldfish, *Carassius auratus*. *Regulatory Peptides* 2001;101:59-72.
61. **Uauy R, Peirano P, Hoffman D, et al.** Role of Essential Fatty Acids in the Function of the Developing Nervous System. *Lipids* 1996;31:167-176.
62. **Williams G, Cai XJ, Elliott JC, et al.** Anabolic Neuropeptides. *Physiology & Behavior* 2004;81:211-222.
63. **Edwards CMB, Abusnana S, Sunter D.** The Effect of The Orexins on Food Intake: Comparison with Neuropeptide Y, Melanin-Concentrating Hormone And Galanin. *The Journal of Endocrinology* 1999;160:7-12.
64. **Volkoff H, Canosa LF, Unniappan S, et al.** Neuropeptides and the Control of Food Intake in Fish. *General and Comparative Endocrinology* 2005;142:3-19.
65. **Yamanaka A, Sakadurai T, Katsumoto T, et al.** Chronic Intracerebroventricular Administration of Orexin-A to Rats Increases Food Intake in Daytime. *Brain Research* 1999;849:248-252.
66. **Haynes AC, Jackson B, Overend P, et al.** Effects of Single and Chronic Intracerebroventricular Administration of The Orexins on Feeding in The Rat. *Peptides* 1999;20:1099-1105.
67. **Haynes AC, Chapman H, Taylor C, et al.** Anorectic, Thermogenic and Anti-obesity Activity of a Selective Orexin-1 Receptor Antagonist in ob/ob Mice. *Regulatory Peptides* 2002;104:153-159.
68. **Haynes AC, Jackson B, Chapman H, et al.** A Selective Orexin-1 Receptor Antagonist Reduces Food Consumption in Male and Female Rats. *Regulatory Peptides* 2000;96:45-51.
69. **Yamada H, Okumura T, Motomura W, et al.** Inhibition of Food Intake by Central Injection of Anti-Orexin Antibody in Fasted Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2000;267:527-531.
70. **White CL, Ishii Y, Mendoza T, Upton, N, et al.** Effect of A Selective OX1R Antagonist on Food Intake and Body Weight in Two Strains of Rats That Differ in Susceptibility to Dietary-Induced Obesity. *Peptides* 2005;26:2331-2338.
71. **Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, et al.** Hypothalamic Orexin Neurons Regulate Arousal According to Energy Balance in Mice. *Neuron* 2003;38:701-713.
72. **Iqbal J, Henry BA, Pompolo S, et al.** Long-Term Alteration in Body Weight and Food Restriction Does not Affect the Gene Expression of Either Preproorexin or Prodynorphin in The Sheep. *Neuroscience* 2003;118(1):217-26.
73. **Sakurai T.** Orexins and Orexin Receptors: Implication in Feeding Behaviour. *Regulatory Peptides* 1999;85:25-30.
74. **Dun NJ, Le Dun S, Chen CT, et al.** Orexins: A Role in Medullary Sympathetic Outflow. *Regulatory Peptides* 2000;96:65-70.
75. **Lin Y, Matsumura K, Tsuchihashi T, et al.** Chronic Central Infusion of Orexin-A Increases Arterial Pressure in Rats. *Brain Research Bulletin* 2002;57(5):619-622.
76. **Geerling JC, Mettenleiter TC, Loewy AD.** Orexin Neurons Project to Diverse Sympathetic Outflow Systems. *Neuroscience* 2003;122:541-550.
77. **Samson WK, Gosnell B, Chang JK, et al.** Cardiovascular Regulatory Actions of the Hypocretins in Brain. *Brain Research* 1999;831:248-253.
78. **Estabrooke IV, McCarthy MT, Ko E, et al.** Fos Expression in Orexin Neurons Varies with Behavioral State. *The Journal of Neuroscience* 2001;21(5):1656-1662.
79. **Bertile F, Oudart H, Criscuolo F, et al.** Hypothalamic Gene Expression in Long-Term Fasted Rats: Relationship with Body Fat. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003;303:1106-1113.
80. **Fronczek R, Overeem S, Lammers GJ, et al.** Altered Skin Temperature Regulation in Narcolepsy Relates to Sleep Propensity. *Sleep* 2006;29(11):1444-1449.
81. **Monda M, Viggiano A, Mondola P, et al.** Inhibition of Prostaglandin Synthesis Reduces Hyperthermic Reactions Induced by Hypocretin-1/Orexin A. *Brain Research* 2001;909:68-74.
82. **Wang J, Osaka T, Inoue S.** Orexin-A-sensitive Site For Energy Expenditure Localized in The Arcuate Nucleus of The Hypothalamus. *Brain Research* 2003;971:128-134.
83. **Kunii K, Yamanaka A, Nambu T, et al.** Orexins/Hypocretins Regulate Drinking Behaviour. *Brain Research* 1999;842:256-261.
84. **Ida T, Nakahara K, Katayama T, et al.** Effect of Lateral Cerebroventricular Injection of The Appetite-Stimulating Neuropeptide, Orexin and Neuropeptide Y, on The Various Behavioral Activities of Rats. *Brain Research* 1999;821:526-529.
85. **Griffond B, Risold PY, Jacquemard C, et al.** Insulin-Induced Hypoglycemia Increases Preprohypocretin (orexin) mRNA in The Rat Lateral Hypothalamic Area. *Neuroscience Letters* 1997;262:77-80.
86. **Cai XJ, Liu XH, Evans M, et al.** Orexins and Feeding: Special Occasions or Everyday Occurrence. *Regulatory Peptides* 2002;104:1-9.
87. **Cai XJ, Evans ML, Lister CA, et al.** Hypoglycemia Activates Orexin Neurons and Selectively Increases Hypothalamic Orexin-B Levels Responses Inhibited by Feeding and Possibly Mediated by the Nucleus of the Solitary Tract. *Diabetes* 2001;50:105-112.
88. **Ehrström M, Naslund E, Levin F, et al.** Pharmacokinetic Profile of Orexin A and Effects on Plasma Insulin and Glucagon in the Rat. *Regulatory Peptides* 2004;119:209-212.
89. **Burdakov D.** Electrical Signaling in Central Orexin 7 Hypocretin Circuits: Tuning Arousal and Appetite to Fit the Environment. *Neuroscientist* 2004;10(4):286-291.
90. **Wortley KE, Chang GQ, Davydova Z, et al.** Peptides that Regulate Food Intake: Orexin Gene Expression is Increased during States of Hypertriglyceridemia. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2003;284(6):1454-65.
91. **Meister B, Collin M, Backberg M, et al.** Interactions of Orexins and Leptin with Hypothalamic Neurons Involved in Satiety. *European Neuropsychopharmacology* 2003;13(4):142.
92. **Kotagal S, Krahn LE, Slocumb N.** A Putative Link between Childhood Narcolepsy and Obesity. *Sleep Medicine* 2004;5:147-150.
93. **Lopez M, Seoane L, Garcia MC, et al.** Leptin Regulation of Pro-Orexin and Orexin Receptor mRNA Levels in the Hypothalamus. *Biochemical and Biophysical Research*

Communications 2000;269:41-45.

**94. Horvath TL, Diano S, Van den Pol AN.** Synaptic Interaction between Hypocretin (Orexin) and Neuropeptide Y Cells in the Rodent and Primate Hypothalamus: A Novel Circuit Implicated in Metabolic and Endocrine Regulations. *The Journal of Neuroscience* 1999;19(3):1072-1087.

**95. Funahashi H, Yamada S, Kageyama H, et al.** Co-Existence of Leptin- And Orexin-Receptors in Feeding-Regulating Neurons in the Hypothalamic Arcuate Nucleus-A Triple Labeling Study. *Peptides* 2003;24:687-694.

**96. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al.** The Hypocretins: Hypothalamus-Specific Peptides with Neuroexcitatory Activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998;95:322-327.

**97. Broberger C, De Lecea L, Sutcliffe JG, et al.** Hypocretin/Orexin- and Melanin-Concentrating Hormone-Expressing Cells From Distinct Populations in the Rodent Lateral Hypothalamus: Relationship to the Neuropeptide Y and Agouti Gene-Related Protein Systems. *The Journal of Comparative Neurology* 1998;402:460-474.

**98. Broberger C.** Brain Regulation of Food Intake and Appetite: Molecules and Networks. *Journal of Internal Medicine* 2005;258:301-327.

**99. Samson WK, Resch ZT.** The Hypocretin/Orexin Story. *TEM* 2000;11(7):257-262.

**100. Arihara Z, Takahashi K, Murakami O, et al.** Immunoreactive Orexin-A in Human Plasma. *Peptides* 2001;22:139-142.

**101. Stricker-Krongrad A, Beck B.** Modulation of Hypothalamic Hypocretin/Orexin mRNA Expression by Glucocorticoids. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002;296:129-133.

**102. Willie JT, Renthall W, Chemelli RM, et al.** Modafinil More Effectively Induces Wakefulness in Orexin-Null Mice than in Wild-Type Littermates. *Neuroscience* 2005;130:983-995.

**103. Lin L, Wisor J, Shiba T, et al.** Measurement of Hypocretin/Orexin Content in The Mouse Brain Using an Enzyme Immunoassay: The Effect of Circadian Time, Age and Genetic Background. *Peptides* 2002;23:2203-2211.

**104. Samson WK Taylor MM, Ferguson AV.** Non-Sleep Effects of Hypocretin/Orexin. *Sleep Medicine Review* 2005;1:10.

**105. Lopez M, Senaris R, Gallego R, et al.** Orexin Receptors Are Expressed in the Adrenal Medulla of The Rat. *Endocrinology* 2005;140(12):5991-5994.

**106. Barb CR, Matteri RL.** Orexin-B Modulates Luteinizing Hormone and Growth Hormone Secretion From Porcine Pituitary Cells in Culture. *Domestic Animal Endocrinology* 2005;28(3):331-337.