

# Oreksinler (hipokretinler): Obezite tedavisinde yeni hedef moleküller

Hülya Gültekin, Serkan Şahin

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kayseri

**Amaç:** Oreksin-A ve oreksin-B, 130 amino asitli prekürsör prepro-oreksinin proteolizi sonucu oluşan iki peptiddir. Bu derlemenin amacı, nispeten yeni tanımlanan bu nörotransmitterlerin iştahın düzenlenmesindeki rollerinin ve katkıda buldukları diğer işlevlerin özetlenmesidir. **Ana bulgular:** İmmunoreaktif lifleri beyinde geniş ölçüde dağılan oreksinlerin şimdiye kadar iki reseptörü, OX<sub>1</sub> ve OX<sub>2</sub>, tanımlanmıştır. Oreksin-A, OX<sub>1</sub> ve OX<sub>2</sub> reseptörlerine eşit etkinlikte, oreksin-B ise OX<sub>2</sub> reseptörüne yaklaşık 10 kat daha selektiftir. Oreksin-A ve oreksin-B hipotalamusta ve santral sinir sisteminin diğer bölgelerinde, adrenal bezde ve ince barsakta gösterilmiştir. OX<sub>1</sub> reseptörü esas olarak hipotalamus, locus coeruleus ve omurilikte tanımlanmıştır. OX<sub>2</sub> reseptörü ise hipotalamus, korteks, omurilik ve bazı beyin nükleuslarında gösterilmiştir. **Sonuç:** Oreksinler, beslenme davranışı dışında, enerji dengesi, uyku-uyanıklık döngüsü, susama, ağrı, kardiyovasküler ve nörohormonal çeşitli işlevlere katılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Oreksin, hipotalamus, iştah, enerji metabolizması, narkolepsi

## Orexins (hipocretins): Novel target molecules in obesity treatment

**Objective:** Orexin A and orexin B are two peptides derived from proteolysis of a 130 amino acid precursor prepro-orexin. The aim of this review was to summarize role of these recently described neurotransmitters in regulation of appetite and other functions which they contribute to. **Main findings:** Immunoreactive fibers of orexins are present widespread in brain and two receptors of orexins, OX<sub>1</sub> and OX<sub>2</sub>, are described so far. Orexin-A is equipotent at OX<sub>1</sub> and OX<sub>2</sub> receptors, whilst orexin-B displays 10 fold selectivity for OX<sub>2</sub> receptor. Orexin-A and orexin-B are demonstrated in hypothalamus and other regions of central nervous system and also in adrenal gland and small intestine. OX<sub>1</sub> receptor is defined mainly in the hypothalamus, locus coeruleus and spinal cord. OX<sub>2</sub> receptor is presented in hypothalamus, cortex, spinal cord and a few brain nuclei. **Conclusion:** Except of feeding behavior, several functions are affected by orexins such as energy homeostasis, sleep-wake cycle, drinking, nociception, cardiovascular and neurohumeral process.

Key words: Orexin, hypothalamus, appetite, energy homeostasis, narcolepsy

Genel Tıp Derg 2005;15(2):85-90

Günümüzün en önemli sağlık sorunlarından olan obezite ile kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabetin yakın ilişkisi, anti-obeziter ilaç araştırmaları için itici güç oluşturmaktadır. Obezitenin salt diyet ve egzersizle tedavi

edilememesi, ilaç tedavisi arayışlarını ortaya çıkarmakta ve bu noktada beslenme davranışında rol oynayan endojen aktif maddeler hedef moleküller olmaktadır. Beslenme fizyolojisinde etkin rollerinin olduğu gösterilen oreksinler de anti-obeziter ilaç hedeflerinden biridir. Klasik beslenme merkezi olarak bilinen lateral hipotalamik alanda (LHA) yoğun olarak bulunan oreksinler, son yıllarda sıçan hipotalamusunda tanımlanmış iki peptiddir. Sıçana intraserebroventriküler (i.c.v.) yolla uygulanmalarının iştahı artırması nedeniyle eski

Yazışma adresi: Yrd.Doç.Dr.Hülya Gültekin, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

e-posta: hgultekin@erciyes.edu.tr

Yunanca'da "iştah" anlamına gelen oreksin adı verilmiştir. Bu derlemede, nispeten yeni tanımlanan bu iki peptidin beslenme davranışı ve diğer sistemler üzerine olan etkileri anlatılacaktır. Oreksinlerin katılımlarının olduğu diğer işlevlerin bilinmesi, şişmanlık tedavisinde kullanılmaya aday olan oreksin antagonistlerinin yan tesir profillerinin öngörülebilmesi açısından önem taşımaktadır.

**Oreksin-A (OA) ve oreksin-B (OB)**, prepro-oreksinin (PPO) proteolitik yıkımı sonucu oluşurlar; OA ve OB % 46 oranında homologtur (1). Oreksinlerin izolasyonundan bağımsız olarak diğer bir çalışma grubu, hipotalamusta spesifik mRNA'ları kodlanan prekürsör bir protein tanımlamışlar ve preprohipokretin olarak adlandırmışlardır. Bu prekürsör proteinin proteolitik yıkımı sonucu 2 peptid oluştuğunu göstermişler ve bunlardan 28-66 rezidülü olana hipokretin I (H I) ve 69-77 rezidülü olana ise hipokretin II (H II) adını vermişlerdir (2). Daha sonra OA'nın H I, OB'nin de H II olduğu anlaşılmıştır. Bazı ticari kuruluşlar H I ve H II'in oreksin reseptörleri üzerinde oreksinlerden farklı etkide olduğunu iddia etseler de, bu peptidlerin kaynağının ve/veya diziliminin aynı olduğu görüşü genel olarak kabul edilmektedir (3).

PPO çoğunlukla SSS'nde, daha az oranda da testis, kalp gibi periferik dokularda tanımlanmıştır. SSS'nde PPO mRNA'sı özellikle lateral ve posterior hipotalamusta bulunur. Oreksin sinirleri hipotalamik yapılar dışında, serebral korteks, talamus, sirkumventral organlar, limbik sistem ve özellikle locus coeruleusta (LC) ve rafe nükleusta yerleşmiştir (1). OA en fazla arkuat nükleus (AN), paraventriküler nükleus (PVN) ve dorsomedial hipotalamik nükleusta eksprese edilirken OB hipotalamusta daha az eksprese edilir (4). OX<sub>1</sub> mRNA'sı en yüksek oranda ventromediyal hipotalamik nükleusta, OX<sub>2</sub> mRNA'sı ise en yüksek oranda paraventriküler hipotalamik nükleusta bulunur (5). Her iki oreksinin mRNA'sı hipofiz ve barsakta da tanımlanmıştır (1). OX<sub>1</sub> mRNA'sının insan hipofizinde somatotrop yerleşim gösterirken OX<sub>2</sub> mRNA'sının kortikotrop yerleşim göstermesi ilginçtir (6).

OX<sub>1</sub> ve OX<sub>2</sub>, G<sub>q</sub> proteini ile eşleşen reseptörlerdir ve % 64 homologturlar. Yine iştah açıcı bir nöropeptid olan nöropeptid Y (NPY)'nin beslenme ile ilgili işlevlerine aracılık eden Y<sub>2</sub> reseptör alt tipine % 26

oranında benzerler (1). OA, OX<sub>1</sub> ve OX<sub>2</sub> reseptörlerine eş düzeyde, OB, OX<sub>2</sub> reseptörlerine OX<sub>1</sub>'e göre 10 kat daha fazla affinite gösterir (7). Her iki reseptörün aktivasyonu da hücre içi Ca<sup>++</sup> artışı ile sonuçlanır. Tanımlanan OX<sub>1</sub> reseptör antagonistlerinden SB334867 maddesinin OX<sub>2</sub> reseptörüne de affinitesi vardır. Farklı oreksin reseptörlerinin farklı fizyolojik işlevlere aracılık edebileceği düşünülmektedir. Örneğin OX<sub>1</sub> daha çok beslenme, OX<sub>2</sub> ise daha çok uyanıklık işlevi ile ilişkilidir (1).

OA ve OB'nin farmakodinamik etkileri nispeten benzer olmasına rağmen farmakokinetik profilleri farklıdır. OA, yüksek lipofilik özelliğinden dolayı beyne hızlı bir şekilde pasif difüzyonla girer. OB ise nisbeten düşük lipofilik özelliği nedeniyle beyne giremez ve kanda hızla metabolize edilir (8). Bu peptidler, nisbi kararsızlıkları nedeniyle in-vivo çalışmalarda genellikle i.c.v. yolla uygulanmaktadırlar.

OA, spesifik radyoimmunoassay ile insan plazması ve beyin omurilik sıvısında (BOS) tespit edilebilmektedir. OA, SSS'nde farklı bir sirkadyen ritm gösterirken periferde sirkadyen ritm izlemez (1).

## Oreksinler ve beslenme

Enerji dengesinin sürdürülmesi; beslenme, uyanç ve vücut ısısını düzenleyen sistemlerle, otonomik ve endokrin işlevlerin koordinasyonu ile sağlanmaktadır. Hipotalamus; metabolik, nörohormonal ve davranışsal cevaplarla, uyanıklık durumunun koordinasyonunda ve bu faktörlerin integrasyonunda anahtar rol oynamaktadır. Günümüzde en çok kabul edilen görüş olan 'ikili merkez modeli'ne göre LHA açlık, ventromediyal hipotalamus (VMH) ise tokluk merkezidir. Nitekim LHA'nın lezyonu hipofaji ve zayıflamaya, VMH'nin lezyonu ise hiperfaji ve kilo artışına neden olur (9). Oreksinerjik sinirlerin LHA'da yoğun olarak bulunduğu ve metabolik ve çevresel uyaranlara verilen adaptif davranışsal ve uyanıklık cevaplarını şekillendiren önemli santral yolları yapılandığı gösterilmiştir (9). Enerji dengesinin düzenlenmesinde LHA ve VMH dışında, AN, PVN, dorsomediyal hipotalamus, area postrema, amigdala, nükleus traktus solitarius (NTS) da rol oynamaktadır (10). Sayılan bölgelerden ve karın ve toraks içindeki

organlardan gelen sinirlerin ve assendan vagal yolakların da oreksijenik sinir lifleri içerdiği bilinmektedir. Oreksin reseptörleri de enerji dengesinde rol oynayan hipotalamik bölgelerde ve periferde enterik sistem ve midenin endokrin hücrelerinde gösterilmiştir (11). Bu da oreksinlerin, beslenmenin düzenlenmesinde hem santral hem de periferel mekanizmalara katılımlarının olduğunu düşündürmektedir.

Oreksinlerin i.c.v. yolla uygulanmalarının özellikle aydınlık fazdaki beslenmeyi uyardığı gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar oreksinlerin uyanıklığa yol açan ve uykuyu azaltıcı etkileri sonucu olarak beslenmeyi uyardıklarını savunurlar. Ancak bu görüşün tersine, OB, OA'dan daha fazla uyanıklığı sağlarken besin alınması üzerine daha az etkindir (1).

Oreksinlerin enerji dengesi üzerine olan etkilerine aracılık eden reseptörlerin OX<sub>1</sub> olduğu görüşü genel olarak kabul edilmektedir. Nitekim OX<sub>1</sub> reseptör antikor ve antagonistleri, oreksinlerin beslenme ve vücut ağırlığı üzerine olan etkilerini ortadan kaldırırlar. Benzer şekilde OX<sub>2</sub> reseptörü de uyku ve uyanıklığın düzenlenmesinde OX<sub>1</sub>'den daha fazla rol oynamaktadır (3).

Oreksinerjik sinirler kan glukozu düştüğünde ve mide boşaldığında uyarılmaktadır. İnsüline veya besin kısıtlamasına bağlı gelişen hipoglisemide, hipotalamik PPO mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (12). Glikoza duyarlı sinirlerin hipoglisemiye bağlı beslenmeye aracılık ettiği uzun zamandır bilinmektedir. Bir elektrofizyolojik çalışmada (12), düşük glikozla veya yüksek glikozla uyarılan glikoza duyarlı sinirlerden bazılarının oreksinerjik sinirlerle sinaps yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca OA'nın LHA'daki (açlık merkezi) glikoza duyarlı sinirleri uyardığı, ventromediyal hipotalamustaki (tokluk merkezi) glikoza duyarlı sinirleri ise baskıladığı gösterilmiştir (13). Bu nedenle hipogliseminin kısmen, oreksinerjik sinirleri aktive ederek beslenmeyi uyardığı iddia edilmektedir (3).

Hipogliseminin, OA salınımını uyarırken OB salınımını bloke ettiği gösterilmiştir. Böylece hipoglisemide gelişen uykuya eğilim ve ileri safhalarda görülen komanın, OB düzeyindeki blokaja bağlı olabileceği düşünülmektedir (14).

Oreksinerjik sinirleri veya reseptörleri çıkartılan farelerin hipofajik olmalarına rağmen obez olmaları, PPO geninin fazla ekspresyonunda ise aşırı yemelerine rağmen düşük ağırlıklı olmaları bir dereceye kadar şaşırtıcıdır. İlk anda paradoksmuş gibi görünen bu bulgu, oreksinlerin metabolizma hızını artırmaları ile açıklanabilir. OA'nın termojenezisi uyardığı deneysel olarak gösterilmiştir (3). Ancak OA'nın termojenezisi uyarmasına rağmen OX<sub>1</sub> reseptör antagonisti SB-334867'nin de uyarması ilginçtir. SB334867'nin termojenik etkisi indirekt kalorimetri yöntemi ile deneysel olarak gösterilmiştir. OX<sub>1</sub> reseptör agonisti ve antagonistinin aynı hayvanda metabolizma hızını artırması ilginçtir. Bu çelişkinin olası bir açıklaması OA'nın santral yolla, SB334867'nin periton içine verilmesi olabilir. Peritondaki kahverengi yağ dokusunda bulunan OX<sub>1</sub> reseptörlerinin santral reseptörlere zıt yönde işlev görmesi ile veya mevcut tanımlanan iki OX reseptöründen farklı bir alt tipin antagonize edilmesi ile açıklanabilir. SB334867'nin anorektik ve termojenik etkisi ile ob/ob farelerin vücut yağlarında azalma oluşur. Ayrıca açlık kan glikozunu ve insülini baskılar (15). Bu nedenle OX<sub>1</sub> reseptör antagonistleri, sadece obezite ilacı değil aynı zamanda potansiyel antidiyabetik ilaç özelliği de taşımaktadırlar (3).

OA'nın tekrarlanan enjeksiyonları ile hiperfaji ve vücut ağırlık artışı sürdürülememektedir. Gelişen bu taşiflaksinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, beslenme tarafından oluşturulan tokluk sinyali ile oreksinerjik sinirleri ve/veya oreksinerjik sinirlerle etkileşen sinirlerin inhibe edilmesi sonucu olabilir. Bu etki NPY'nin tersinedir, zira NPY'nin tekrarlanan uygulaması taşiflaksiye neden olmaz (10).

Oreksinlerin, beslenme davranışı ve enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan leptin gibi anoreksijenik ve NPY gibi oreksijenik peptidlerle karşılıklı etkileşimi olduğu gösterilmiştir. Örneğin LHA'daki bazı oreksin sinirleri üzerinde leptin reseptörlerinin bulunduğu ve bu sinirlerin leptin reseptör ekspresyonu yaptığı bildirilmiştir (1). Enterik sistemdeki oreksin sinirlerinin de hipotalamustaki benzerleri gibi leptin reseptör ekspresyonu yaptığı gösterilmiştir (4). Leptinin oreksinlere verilen cevabı değiştirebildiği ve dışardan verilen leptinin açlığa bağlı PPO mRNA ekspresyonu artışını baskıladığı gösterilmiştir. Böylece periferel

uygulanan leptinin iştahı azaltmasında kısmen oreksin sistemini baskılamasının rol oynadığı iddia edilmiştir (3). Ayrıca NPY<sub>1</sub> reseptörlerinin blokajının OA ya da OB tarafından uyarılan beslenmeyi engellediği, OA antikor injeksiyonunun ise NPY'ye bağlı beslenmeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (16). Ayrıca oreksinerjik sinirlerin AN'de NPY'nin hiperfajik etkisine kısmen aracılık eden NPY<sub>5</sub> reseptör ekspresyonu yaptığı bildirilmiştir (10). Bu iki peptidin aynı yönde ve NPY'nin oreksinlerin etkisine izin verici gibi çalıştığı düşünülmektedir. Ayrıca kortikotropin salıverici faktörün besin alınımını inhibe etmesinin kısmen OA'nın oreksijenik etkisini antagonize etmesine bağlı olduğu iddia edilmiştir (17).

Sonuç olarak oreksinlerin enerji dengesinin düzenlenmesinde etkin şekilde rol oynadığı, diğer iştah açıcı nöropeptidler olan NPY ve Agouti Related Peptid'den düşük, fakat galanin,  $\alpha$ -MSH'la aynı düzeyde etkin iştah açıcı nöropeptidler olduğu söylenebilir (18).

### **Uyku-uyanıklık döngüsü**

Oreksinerjik sinirler beyinde, uyku düzenlenmesinde önemli bölgeler olan ön ve arka hipotalamus, talamus ve beyin kökündeki monoaminerjik ve kolinerjik nukleuslarda yoğun olarak bulunmaktadır (19). Oreksin reseptörlerinin de uyku ile ilişkili bölgelerde LC, PVN, dorsolateral pons ve dorsal rafe gibi bölgelerde eksprese edildiği gösterilmiştir (20). Böylece oreksin sisteminin önemli bir eksitator modülatör sistem olduğu, uyanıklık durumunu kontrol altında tutan monoaminerjik ve kolinerjik sistem aktivitelerini kontrol ettiği iddia edilmiştir (21). Bu nedenle oreksin nörotransmisyonundaki eksikliğin veya yetmezliğin klasik nörotransmitter sistemler arasında dengesizlik oluşturduğu hipotezlenmiştir. Nitekim 1/1000-2000 sıklıkta görülen bir uyku bozukluğu olan narkolepsi ile oreksinler arasındaki ilişkiye dair çok sayıda veri mevcuttur (19,21,22). Ayrıca narkolepsinin enerji dengesindeki değişikliklerle birlikte olduğu bildirilmiştir. Bu hastalar sıklıkla obezdir, kan basınçları ve vücut ısıları düşüktür ve normalden daha sık insüline dirençli diabetes mellitus'a yakalanırlar. Bu bulgular, oreksinlerin vücut ısı ile uyku-uyanıklık döngüsünde eşgüdümlü değişiklikler oluşturmada rol oynadıklarını göstermektedir (23).

Narkolepsili hastalarda görülen katapleksi, uyku paralizi ve hipnagogik halisünasyonlar REM dönemi ile ilişkilidir ve bu dönemde normal olarak görülürler. Uykunun başlangıcında oreksin tonusunun artmasıyla REM dönemi inhibe edilir ve derin uykuya geçilir. Oreksin yetmezliğinde bu geçişin sağlanamadığı ve böylece narkoleptik bulguların olduğu düşünülmektedir. Nitekim oreksinin güçlü bir uyanıklık sağlayıcı ve REM baskılayıcı madde olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (24). Ayrıca narkoleptik hastaların BOS OA seviyelerinin kontrole göre düşük olduğu gösterilmiştir. Narkoleptik insan ve dobermanların beyinlerinde, dopamin ve/veya noradrenalin içeriğinin yüksek bulunması da bu tezi desteklemektedir (24). Bu artışlar muhtemelen oreksin yetmezliği sonucu gelişen kompenzuar mekanizmalardır, ancak bu up-regulasyon bile narkolepsinin düzeltilmesinde yetersiz kalmaktadır. Ayrıca insan narkolepsisinin, insan HLA-DR2 ve HLA-DQB1\*0602 genleri ile sıkı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Bu nedenle narkolepsinin otoimmün bir hastalık olabileceği iddia edilmektedir. Narkoleptik hastaların beyin otopsiplerinde PPO içeren sinirlerin normale göre % 85-95 oranında azaldığının gösterilmesi ve beyinde oreksinerjik sinirler ile birlikte bulunan melatonin içeren sinirlerin bu hastalarda normal sayıda olması da bu görüşü desteklemektedir (1). Bu verilerle narkolepsinin nörodejeneratif bir hastalık olduğu ve oreksin içeren nöronların spesifik kaybı sonucu olduğu düşünülmektedir.

### **Susama ve sıvı dengesi**

Oreksinerjik sinir ve reseptörleri, susama ve sıvı kontrolünün yapıldığı area postrema, subfornikal organ, lateral hipotalamik bölgelerde de bulunmaktadır. OA ve OB'nin sıçanlara i.c.v. uygulanması su alımını artırmaktadır. OA susama oluşturması açısından OB'den daha fazla, anjiyotensin II'den ise daha az etkindir (26).

### **Nörolojik ve psikiyatrik işlev ve bozukluklardaki rolü**

Oreksinlerin stres reaksiyonu, santral ağrı algılanması, otonomik işlevler ve iskemik beyin değişimleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nitekim kafa travması, beynin enfeksiyon, tümöral ve

vasküler hastalıklarında BOS oreksin seviyeleri düşük bulunmuştur (19).

### **Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri**

Oreksinerjik sinir lifleri ve reseptörleri beyin kökünde de yer almaktadır. OA ve OB'nin i.c.v. yoldan uygulanması ortalama arteriyel kan basıncını ve kalp hızını artırır. Kan basıncında yaptıkları bu artış  $\alpha$ - ve  $\beta$ -adrenoseptör antagonistleri ile ortadan kaldırılır. Böylece, oreksinler sempatik sinir sistem etkinliğini artırır (27).

### **Nöroendokrin etkiler**

Oreksinler, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın işlevine katılırlar. OA ve OB'nin i.c.v. yoldan uygulanması sıçanda plazma kortikosteron seviyesinde artışa neden olur (28). OA'nın POMC sinirleri dahil hipotalamik nöroendokrin hücreleri uyardığı ve hipotalamustan CRF salınımını artırdığı gösterilmiştir (29).

OA hem dopamine bağımlı, hem de dopaminden bağımsız mekanizmalarla prolaktin plazma seviyesini baskılar (30).

OA, hipotalamustan somatostatin salınımını artırarak büyüme hormonunu baskılar. Bu etki oreksinin hipofize doğrudan etkisi de olabilir. Büyüme hormonu, prolaktin ve kortikosteron seviyesindeki koordine değişiklikler, oreksinlerin uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesindeki rolleri ile ilişkili olabilir (31). OA, hipotalamustan LHRH'ı ve ayrıca VİP ve nörotensin salınımını da uyarır (32). Beyin OA immunoreaktivite seviyelerinin östrus siklusu ile değişmesi de ilginçtir.

### **Diğer fizyolojik etkileri**

Oreksinler ve reseptörlerinin dağılımı nosiseptif süreçte de rol oynayabileceklerini düşündürmektedir. OA'nın i.v. enjeksiyonu sıçanda ve farede morfine benzer etkinlikte analjezi oluşturur; bu analjezik etki naloksandan etkilenmezken, selektif OX<sub>1</sub> antagonisti SB 334867 tarafından ortadan kaldırılır (33). Diğer bir çalışmada (34) ise SB334867'nin inflamatuvar durumlara eşlik eden hiperaljeziyi artırdığı ve bu nedenle bu ağrı modellerinde oreksinlerin tonik etkilerinin olabileceği önerilmiştir.

Kronik nikotin uygulamasının sıçan beyinde PPO seviyesinde up-regulasyona neden olduğu ve hipotalamik OX reseptör sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Daha ileri çalışmalar gerekmesine rağmen bu veriler, sigarayı bıraktıktan sonra gelişen iştah artışının oreksinler üzerindeki nikotin süpresyonunun kalkmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir (35).

Sonuç olarak, nispeten yeni tanımlanan oreksin-A ve oreksin-B, beslenmenin düzenlenmesinde, uyku-uyanıklık döngüsü, sıvı dengesi, ağrı, nöroendokrin ve kardiyovasküler işlevler gibi çeşitli fizyolojik işlevlerde rol oynamaktadırlar. Özellikle selektif OX<sub>1</sub> reseptör antagonistleri, potansiyel anti-obeziter ilaçlardır; ancak çok sayıda işleve aracılık eden bu reseptörün blokajının yan tesir profilinin de yüksek olacağı unutulmamalıdır.

### **Kaynaklar**

1. Smart D, Jerman JC. The physiology and pharmacology of the orexins. *Pharmacol Ther* 2002;94:51-61.
2. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95:322-7.
3. Smart D, Haynes AC, Williams G, Arch JR. Orexins and the treatment of obesity. *Eur J Pharmacol* 2002;440:199-212.
4. Cutler DJ, Morris R, Sheridhar V, Wattam TA, Holmes S, Patel S, et al. Differential distribution of orexin-A and orexin-B immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *Peptides* 1999;20:1455-70.
5. Trivedi P, Yu H, MacNeil DJ, Van der Ploeg LH, Guan XM. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Lett* 1998;438:71-5.
6. Blanco M, Lopez M, Garcia-Caballero T, Gallego R, Vazquez-Boquete A, Morel G, et al. Cellular localization of orexin receptors in human pituitary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1616-9.
7. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-85.
8. Kastin AJ, Akerstrom V. Orexin A but not orexin B rapidly enters brain from blood by simple diffusion. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289:219-23.
9. Sakurai T. Orexins and orexin receptors: Implication in feeding behavior. *Regulatory Peptides* 1999;85:25-30.
10. Cai XJ, Liu XH, Evans M, Clapham JC, Wilson S, Arch JR, et al. Orexins and feeding: Special occasions or everyday occurrence? *Regul Pept* 2002;104:1-9.
11. Kirchgessner AL, Liu MT. Orexin synthesis and response in the gut. *Neuron* 1999;24:941-51.

12. Briski KP, Sylvester PW. Hypothalamic orexin-A-immunopositive neurons express Fos in response to central glucopenia. *Neuroreport* 2001;12:531–34.
13. Shiraishi T, Oomura Y, Sasaki K, Wayner MJ. Effects of leptin and orexin-A on food intake and feeding related hypothalamic neurons. *Physiol Behav* 2000;71:251–61.
14. Cai XJ, Widdowson PS, Harrold J, Wilson S, Buckingham RE, Arch JR, et al. Hypothalamic orexin expression: Modulation by blood glucose and feeding. *Diabetes* 1999;48:2132–7.
15. Haynes AC, Chapman H, Taylor C, Moore GB, Cawthorne MA, Tadayyon M, et al. Anorectic, thermogenic and antiobesity activity of a selective orexin-1 receptor antagonist in ob/ob mice. *Regul Pept* 2002;104:153–9.
16. Niimi M, Sato M, Taminato T. Neuropeptide Y in central control of feeding and interactions with orexin and leptin. *Endocrine* 2001;14:269–73.
17. Ida T, Nakahara K, Kuroiwa T, Fukui K, Nakazato M, Murakami T, et al. Both corticotropin releasing factor and neuropeptide Y are involved in the effect of orexin (hypocretin) on the food intake in rats. *Neurosci Lett* 2000;293:119–22.
18. Gültekin H, Şahin S, Budak N. Beslenme davranışı: Farmakolojik hedef moleküller. *Sağlık Bil Derg* 2004;13:77–88.
19. Nishino S. The Hypocretin/Orexin system in health and disease. *Biol Psychiatry* 2003;54:87–95.
20. Hervieu GJ, Cluderay JE, Harrison DC, Roberts JC, Leslie RA. Gene expression and protein distribution of the orexin-1 receptor in the rat brain and spinal cord. *Neurosci* 2001;103:777–97.
21. Ripley B, Overeem S, Fujiki N, Nevsimalova S, Uchino M, Yesavage J, et al. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001;57:2253–8.
22. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol* 1997;52:27–78.
23. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998;18:9996–10015.
24. Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: Excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. *J Neurosci Res* 2000;62:161–8.
25. Lin L, Hungs M, Mignot E. Narcolepsy and the HLA region. *J Neuroimmunol* 2001;117:9–20.
26. Kunii K, Yamanaka A, Nambu T, Matsuzaki I, Goto K, Sakurai T. Orexins/ hypocretins regulate drinking behaviour. *Brain Res* 1999;842:256–61.
27. Shirasaka T, Kunitake T, Takasaki M, Kannan H. Neuronal effects of orexins: Relevant to sympathetic and cardiovascular functions. *Regulatory Peptides* 2002;104:91–5.
28. Malendowicz LK, Tortorella C, Nussdorfer GG. Acute effects of orexins A and B on the rat pituitary – adrenocortical axis. *Biomed Res* 1999;20:301–4.
29. Jaszberenyi M, Bujdoso E, Pataki I, Telegdy G. Effects of orexins on the hypothalamic–pituitary–adrenal system. *J Neuroendocrinol* 2000;12:1174–8.
30. Russell SH, Kim MS, Small CJ, Abbott CR, Morgan DG, Taheri S, et al. Central administration of orexin-A suppresses basal and domperidone stimulated plasma prolactin. *J Neuroendocrinol* 2000;12:1213–8.
31. Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes S, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:10911–6.
32. Garcia MC, Lopez M, Gualillo O, Seoane LM, Dieguez C, Senaris RM. Hypothalamic levels of NPY, MCH, and prepro-orexin mRNA during pregnancy and lactation in the rat: Role of prolactin. *Faseb J* 2003;17:1392–400.
33. Smart D, Sabido-David C, Brough SJ, Jewitt F, Johns A, Porter RA, et al. SB-334867-A: The first selective orexin-1 receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 2001;132:1179–82.
34. Bingham S, Davey PT, Babbs AJ, Irving EA, Sammons MJ, Wyles M, et al. Orexin-A, an hypothalamic peptide with analgesic properties. *Pain* 2001;92:81–90.
35. Kane JK, Parker SL, Matta SG, Fu Y, Sharp BM, Li MD. Nicotine up-regulates expression of orexin and its receptors in rat brain. *Endocrinol* 2000;141:3623–9.