



MAKÜ

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

CURRENT PERSPECTIVES ON
HEALTH SCIENCES

Review Article

Orexin and its functions

Oreksinler ve işlevleri

Tuğba TATAR

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Received 26.10.2020

Accepted 13.12.2020

Published Online 31.12.2020

Article Code CPHS2020-1(1)-5

Keywords

orexin
hunger-satiety mechanism
sleep-wakefulness cycle
stress response
thermogenesis

Anahtar kelimeler

oreksin
açlık-tokluk mekanizması
uyku-uyanıklık durumu
stres yanıtı
termogenez

Corresponding Author

T.TATAR
tugbatatar@mehmetakif.edu.tr

ORCID

T.Tatar
0000-0002-6030-3033

Abstract

Orexins, also called hypocretins, are peptides synthesized from neurons in the brain. It is generally found in the perifornical areas of the lateral hypothalamus. However, it has also been detected in pituitary gland and peripheral tissues such as heart, liver, kidney, lung. Orexin projections are mostly found in the dorso-lateral hypothalamus in humans. Orexins play a role in regulating the hunger-satiety mechanism by stimulating hunger in individuals. In the sleep-wakefulness cycle, they affect by being secreted during sleep. It is reported that more orexin is released in situations of stress and excitement. Orexins have been found to be effective on thermogenesis by increasing body temperature. A detailed examination of orexins, which increase the food intake by delaying satiety, will make important contributions to the prevention of obesity, which increases day by day.

Öz

Hipokretinler olarak da isimlendirilen oreksinler beyindeki nöronlardan sentezlenen peptidlerdir. Genel olarak lateral hipotalamusun perifornikal alanlarında bulunurlar. Bununla beraber kalp, karaciğer, böbrek, akciğer gibi periferik dokularda ve hipofiz bezinde de varlığı tespit edilmiştir. Oreksinlerin projeksiyonları ise insanlarda çoğunlukla dorso-lateral hipotalamusta bulunur. Oreksinler bireylerde açlık-tokluk mekanizmasının düzenlenmesinde açlığı uyarak görev almaktadırlar. Uyku-uyanıklık döngüsünde ise uyku durumunda daha fazla salınarak etkili olmaktadır. Stres ve heyecan durumlarında daha fazla oreksin salgılandığı bildirilmektedir. Ayrıca oreksinlerin vücut ısısını artırarak termogenez üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. Doğunluğu geciktirerek iştahı açan dolayısıyla besin alımını artıran oreksinlerin ayrıntılı bir biçimde incelenmesi görülme sıklığı gün geçtikçe artış gösteren obezitenin önüne geçilmesinde önemli katkılar sağlayacaktır.

To cite this article:

Tatar T. Orexin and its functions. Curr Perspect Health Sci, 2020;1(1): 35-40.

GİRİŞ

Orexin/ hipokretinler başlıca hipotalamusun optik lobunun ön kısmındaki nöronlardan sentezlenen peptidlerdir (1). Oreksin nöronlarının uyku-uyanıklık durumunu, beslenme davranışını, duygu ve ödül prosesini regüle etme gibi birçok görevi vardır. Oreksin yetersizliğinde stresle alakalı davranışlarda, enerji homeostazında ve ödüllendirme sisteminde anormallikler görülür (2). Oreksin; uzun ve sağlam bir uyanıklık süresinin sağlanması için hipotalamusta kolinerjik ve monoaminerjik nöronları uyarır (3). Ayrıca oreksin nöronlarının enerji homeostazı ile dikkat durumu arasında bağlantı kurma gibi önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (4). Oreksinler yeme davranışında kognitif, emosyonel ve motivasyonel rol oynamaktadırlar (5).

Oreksin Nedir?

Oreksinler lateral hipotalamusta bulunan hücrelerdir. 1998 yılında iki ayrı araştırma grubu tarafından bulunmuştur. İntraserebroventriküler uygulamalarının besin alımını uyarması nedeniyle iştah anlamına gelen oreksin olarak isimlendirilmiştir (6). Dorsal ve lateral hipotalamusun nöronal perikaryasında bulunup, uyumanın düzenlemesi ve uyarılma durumunda önemli rolü olan hipotalamik nöropeptidler olarak tanımlanırlar. Oreksin A (hipokretin 1) ve oreksin B (hipokretin 2) pre-pro oreksin geninden üretilirler. Oreksinler oreksin reseptörü 1 (OX1R) ve oreksin reseptörü 2'yi (OX2R) aktive ederler. Oreksin reseptörü 1 sadece oreksin A için seçici iken OX2 hem oreksin A için hem de oreksin B için benzer eğilim göstermektedir (7). Oreksin nöronları çok çeşitli stimüle araçlarla aktive edilirler. Bunlardan bazıları hipoglisemi, enerji kısıtlaması, nonspesifik uyarılma ve ghrelin uygulamasıdır. Oreksin reseptörü 1 antagonizmi besin alımında ve vücut ağırlığında azalmaya neden olmaktadır (8). Oreksinin en önemli fonksiyonu normal uykunun düzenlenmesiyle ilgilidir. Oreksinler uyku dönemlerinde kolinerjik ve monoaminerjik sistemlerin aktivitelerini düzenlemektedir. Hipotalamusta bulunan hipokretin/oreksin nörotransmitter yolunun keşfedilmesiyle oreksinlerin uyku/uyanıklık kontrolündeki önemi ortaya konulmuştur (9).

Oreksinin Yapısı ve Bulunduğu Yerler

Oreksin A ve oreksin B tekli öncü polipeptidlerden üretilmektedir. İnsanlarda 17q21 kromozomu üzerinde yerleşik olan pre-pro oreksin geni tarafından üretilmektedir. Oreksin A 3562 daltonluk

bir yapıdır. İçerdiği 4 sistein rezidüsü arasında 2 disülfid bağlarıyla 33 aminoasitten oluşur. Oreksin B ise 28 aminoasitlik bir peptiddir. 2937 dalton ağırlığındadır. Oreksin A ile oreksin B'nin aminoasit dizilimleri %46 oranında benzeşmektedir (2).

Oreksin reseptörü 1 yüksek oranda locus coeruleus'ta olmak üzere hipokampal oluşum, tenia tecta, dorsal raphe çekirdekte bulunmaktadır. Oreksin reseptörü 2 ise başlıca serebral korteks, çekirdek accumbens, subtalamik ve paraventikular talamik çekirdekte yer almaktadır (10). Oreksin reseptörleri insanlarda periferik dokularda (kalp, karaciğer, böbrek, akciğer), hipofiz bezinde ve suprakiasmatik çekirdekte bulunmaktadır. Ayrıca bağırsak ve testiste de çok az miktarda varlığı tespit edilmiştir. Oreksin için mRNA ekspresyonunun; böbrek, pankreas, plasenta, adrenal bez, ileum, mide, kolorektal ve kolon epitel hücrelerinde olduğu bulunmuştur. Bu nedenle insan periferik dokularında oreksin A yapımının olduğu düşünülmektedir. Pankreasın endokrin hücrelerinde oreksin varlığı saptanmakla beraber, buradaki işlevi tam olarak anlaşılamamıştır. Oreksin A oreksin B'ye göre doku ve kanda daha fazla miktarda bulunmaktadır (6). Lateral hipotalamus, perifornikal hipotalamus, arkuat çekirdek ve paraventriküler hipotalamik çekirdek gibi beyin birçok bölgesinde oreksin nöronları bulunmakta olup, bu bölgeler haricinde talamusun medial yapıları, serebral korteks, limbik sistem ve beyin sapında da bulunmaktadır (11).

Oreksin Reseptörleri ve Projeksiyonları

Oreksin reseptörleri aynı öncül genden üretilen nöropeptidlerdir. Oreksinler ilk başta uyarıcı nörotransmitterler olarak düşünülmüştür. Oreksinlerin sistemik ve intraserebroventriküler uygulamaları direkt olarak locus coeruleus sistem hücrelerini stimüle eder. Bu durum uyanıklık, dikkatlilik, öğrenme ve hafızayı içeren çeşitli merkezi sinirsel noradrenerjik inervasyonlarla alakalı fonksiyonlarda kullanılan oreksinlerin rolünü desteklemektedir. Hücre gövdesi üreten oreksinler hipotalamusa spesifiktir (7).

Ratların santral sinir sistemlerinde geniş alana yayılmış anatomik projeksiyonlar vardır. Kortikal alanda, merkezi ve anterior amigdaloit hücrelerinde ve burun soğanında küçük çapta projeksiyonlar bulunmaktadır. İnsanlarda ise hücre gövdesi üreten oreksinlerin geniş çaplı projeksiyonları dorso-lateral hipotalamusta bulunur. Ayrıca dorsal raphe çekirdekleri, locus coeruleus, amiglada ve spinal kord gibi yerlerde de olduğu gösterilmiştir (11).

Oreksinin Fonksiyonu

Oreksinin birincil görevi uyuma ve dikkat durumunu kontrol etmektir. Bunun dışında birçok fonksiyonu vardır. Bunlar; beslenme ve enerji regülasyonu, nöroendokrin regülasyon, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemin kontrolü, su dengesinin regülasyonu ve ağrının hafiflemesidir. Ayrıca davranışsal durumlarda da rolü olduğu varsayılmaktadır. Oreksinlerin nöroendokrin etkileri plazma prolaktinini ve büyüme hormonunu azaltma, kortikotropin, kortizol, insülin ve lütein hormon seviyelerinde artışı içermektedir. Oreksinlerin merkezi yönetimi su tüketimini, kalp atım hızını, arteriyel kan basıncını ve bağırsak motilitesini artırır; gastrik asit sekresyonunu stimüle eder. Oreksinin duyarlılığın ve acının azaltılmasında rol oynadığı ve sempatik/parasempatik fonksiyonların düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir (7).

Oreksinler ve Açlık- Tokluk Mekanizması

Kemirgenler üzerinde çeşitli deneyler yapılarak beyinlerinde bazı bölgelerde hasar oluşturulmuş ve metabolik dengenin düzenlenmesinde rolü olan santral sinir sistemindeki bölgeler belirlenmiştir. Lateral çekirdeğe zarar verilmesinin besin alımını azalttığı gözlenmiştir. Besin alımını uyarıcı peptitlerden olan oreksinler de lateral hipotalamusun perifornikal bölgesinde üretilmektedir (12).

Enerji metabolizmasındaki denge, beyinde hipotalamus tarafından karşılıklı etkileşim içinde olan oldukça karışık etmenlerle sağlanmaktadır. Beslenme davranışında rolleri bulunan lateral hipotalamik alanda oreksinlerin keşfiyle beraber bu moleküllerin işlevlerinin ne olduğu da araştırılmıştır. Besin metabolizmasında ve fizyolojisinde önemli görevlerinin olduğu gösterilen oreksinlerin de obeziteye karşı medikal olarak kullanımı hedeflenmektedir (13).

Lateral hipotalamik alanda hasar oluşması besin alımında azalma ve vücut ağırlığı kaybına, ventral medial hipotalamusta hasar oluşumu ise besin alımında artış ve vücut ağırlığı kazanımına yol açmaktadır. Arkuat çekirdekte bulunan leptine yanıt veren hücre tipine uygun düşen peptiderjik liflerle oreksin nöronlarının innervasyonu, periferik metabolik izlerini serebral kortikal mantoya ve otonomik ayarlayıcı alanlara bağlamada önemlidir. Bu durumun yeme davranışının düzenlenmesinde ilişkili olduğu düşünülmektedir (5). Lateral hipotalamik alanda oreksinerjik sinirler yoğun olarak bulunmakta ve çevresel ve metabolik uyarılara karşı oluşturulan yanıtları şekillendiren önemli santral

yolakları yapılandığı gösterilmiştir (14). Oreksin nöronlarının yarısından fazlasında leptin reseptörü bulunmaktadır. Dolayısıyla plazma leptin seviyesinin oreksin nöronları tarafından düzenlenebileceği düşünülmektedir (15). Oreksin ümmine reaktivitesi insan pankreasında insülin üreten hücrelerde tespit edilmiştir. Oreksin A'nın izole edilmiş adacıklardan glikoz tarafından stimüle edilen insülin salınımını azalttığı gözlemlenmiştir (16). Leptine benzer şekilde oreksin nöronlarının belirli bir kısmı insülin tarafından oluşturulan hipoglisemi ile aktive olmaktadır. Bu durum plazma glikoz seviyesinin de oreksin nöronları tarafından düzenlenebileceğini düşündürmektedir (5).

Lateral hipotalamik alanda glikopeniyle aktive olan glikoza duyarlı nöronlar vardır. Bu yüzden pozitif kısa dönem enerji harcaması ve beslenme düzenlenmesini içerir. Oreksin moleküllerinin glikoza yanıtları kısa süreli ve kalıcı inhibitör yanıtlar olarak ikiye ayrılır. Bu mekanizma nöronların glikoz dalgalanmalarına yanıtında da sürer. Pre-pro oreksin mRNA seviyeleri 48 saatlik açlık durumlarında veya hipoglisemik koşullarda artar. Hipoglisemi, oreksin A salınımını uyarırken oreksin B salınımını baskılamaktadır. Hipoglisemi esnasında oluşan uyku hali ve ilerlemesi durumunda koma görülmesi, oreksin B'nin baskılanmasıyla ilişkilendirilmektedir. Hipogliseminin kısmen, oreksinerjik sinirleri aktive ederek beslenmeyi uyardığı iddia edilmektedir. Genin ekspresyonunun plazma glikoz seviyesiyle regüle edildiği düşünülmektedir (14).

Diğer gözlemlerle uyumlu olarak pre-pro oreksin mRNA seviyeleri açlıkla yeniden regüle olmaktadır. Oreksinlerin intraserebroventriküler enjeksiyonlarında zebra balıklarında ve küçük kemirgenlerde aydınlık period boyunca yeme davranışını indüklediği gözlenmiştir. Bu gözlemler oreksin nöronlarının çeşitli türlerde beslenme davranışını regüle ettiğini desteklemektedir. Oreksin nöronları beslenme dengesinde humoral ve nöral indikatörleri izleyebilir. Tam tersi bir şekilde glikoz, ghrelin ve aminoasit karışımlarının konsantrasyonlarının düşmesi depolarizasyonu indükler (2).

Bu bulgular oreksin nöronlarının vücudun enerji dengesi indikatörlerini kontrol ettiğini ve açlığa yanıt olarak uyarılmanın adaptif olarak artmasında aracılık ettiğini göstermiştir. Narkolepsi hastalarında bulunan beden kütle indeksiyle kombine olarak enerji alımının da düşmesi enerji harcamasının düşmesiyle bağlantılı beslenme anormalliğini gösterir. Bu durumla uyumlu olarak oreksin nöronları kesilerek çıkarılmış farelerde hipofaji ve geç başlangıçlı obezite gösterilmiştir (14).

Orexin ve Uyku/ Uyanıklık Durumunun Düzenlenmesi

Uyku, insan ömrünün yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktadır. Uyku dönemleri içerisinde 5 farklı dönem bulunmaktadır. Bunlardan ikisi hızlı göz hareketleri Rapid Eye Movement (REM) dönemi ve Non REM (NREM) olarak adlandırılmaktadır (9).

Orexin sinir liflerinin uyku-uyanıklık döngüsünde yer alan beyin bölgelerinde görülmesi uykuya ilişkin rolleri olduğunu göstermektedir. Orexin nöronlarının REM'de aktif, NREM'de ise daha az aktif olduğu bulunmuştur. Gündüz orexin salınımının daha az olduğu, gece boyunca ise oreksinin salınımının daha yüksek olduğu saptanmıştır (6). Özellikle ventrolateral preoptik alandaki uykuyu aktive eden nöronlar NREM uykusunun başlamasında ve hem NREM hem de REM uykusunun devamlılığında kritik öneme sahiptirler. Bu nöronlar çoğunlukla gama amino bütirik asit (GABA) veya galanın içerirler ve uyanıklığı aktive eden nöronlara azalan inhibitör projeksiyonlar gönderirler. Bunun amacı; asetilkolin, 5-hidroksi triptofan (HT), noradrenalin ve histamini içeren uyanmayı destekleyen nörotransmitterleri üretmektir. Tam tersi bir şekilde uyumayı destekleyen nöronlar asetilkolin, noradrenalin, 5-HT gibi uyanmayı aktive eden transmitterler tarafından inhibe edilir (2). Önemli biçimde GABAerjik nöronlar yoğun olarak oreksinin nöronlarını inerve eder. Oreksinin nöronları daimi olarak BF (bazal önbeyin)-kolinerjik nöronları tarafından inerve edilir. Bu yolak uyku boyunca oreksinin nöronlarını devre dışı bırakmak açısından önemli olabilir. Aslında oreksinin nöronları hem GABA-A hem de GABA-B reseptör antagonistleri tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilir (1). Dahası serotonerjik ve noradrenerjik nöronlar oreksinin nöronlarına inhibe edici projeksiyonlar gönderir. Bu bulgular uyanıklığı aktive eden nöronların aktivasyonu ile oreksinin nöronlarının uyanıklık durumunu sürdürdüğünü ortaya koymuştur. Diğer yandan uyku durumunun sürekliliği için hem uyanıklığı aktive eden nöronları hem de oreksinin nöronlarını uyku durumunu aktive eden nöronlar inhibe eder (17). Ek olarak oreksinin nöronlarının optojenik aktivasyonu ile ekspres edilen channelrhodopsin - 2 uyanıklıktan uyku durumuna muhtemel geçişi artırır. Bu etki aydınlık/ karanlık periyodun tümü boyunca gözlenir fakat uyku basıncında azalır. Oreksinin nöronlarının inhibisyonundan eksprese

edilen halorhodopsin aydınlık period boyunca yavaş uyku dalgalarının indüksiyonuyla sonuçlanır. Fakat karanlık period boyunca hiçbir etki göstermez. Oreksinin nöronlarının farmakogenetik modülasyonu uyanıklık zamanında artan oreksinin nöronlarının uyarımını, uyanıklık zamanında azalan oreksinin nöronlarının inhibisyonunu ve artan NREM uykusunu ortaya çıkarmıştır (2).

Strese Yanıtta Oreksinin Rolü

Stres, canlıların normal durumunu tehlikeli hale getiren canlı ve çevre arasındaki etkileşim olarak tanımlanmaktadır. Stresin oluşması için canlının yaşadığı çevrede meydana gelen değişikliklerin canlıyı etkilemesi gerekmektedir. Strese karşı oluşturulan yanıtlar, stres nedenleriyle başa çıkmak ve engel olmak için doku ve organ fonksiyonlarında değişimlerle başlar ve homeostazi sürecinden uzaklaşma ile sonlanır (18).

Hareketsiz kalma stresi, besin yetersizliği, soğuğa maruz kalma gibi çok çeşitli fiziksel ve duygusal stres kaynakları tarafından oreksinin nöronları aktive edilir. Kan basıncının, kalp atım hızının, oksijen tüketiminin, vücut sıcaklığının, enerji metabolizmasının ve solunumun artması gibi stres durumlarıyla alakalı otonomik yanıtların çeşitliliği oreksinin uygulamasını kolaylaştırır. Oreksinin uygulaması ayrıca plazma kortikosteron seviyesini yükseltir. Oreksinin nöronları limbik sistemden sinyaller alır. Oreksinin nöronları otonomik fonksiyonları ve duygusal davranışları kontrol eden nöral sirkülasyonları yönetmek için gereken önemli modülatörlerdendir. Ayrıca duygusal yanıtların çeşitli aktive götürücü yolaklarını aktive etmek için başlıca anahtardır. Dinlenme dönmelerinde limbik sinyaller tarafından oreksinin nöronlarının aşırı aktivasyonu stresli durumlar altında uyuma bozukluğuna yol açmaktadır (2).

İnsanlarda sosyal etkileşim ve duygularla alakalı melanin konsantre hormon ve hipokretin seviyelerinin araştırıldığı diğer bir çalışmada hipokretin seviyelerinin gülme ve heyecan durumlarında üzümlük ve kızgınlık zamanlarından daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca oreksinin seviyeleri ağrı dönemlerinde daha düşük bulunmuştur. Türsel farklılıklar da hesaba katılarak insanlarla hayvanlar kıyaslandığında oreksinin aktivitelerinde benzerlik gözlenmiştir (19).

Oreksinin Termogenez Üzerine Etkisi

Geniş termal çevre çeşitliliğinde memelilerin hayatta kalması için santral sinir sistemi tarafından vücut ısısı regülasyonu kritik öneme sahiptir. Fakat hücresel ısıdaki geniş ölçekli sapmalar hücre fonksiyonu tamir etmek için membran akışkanlığı, difüzyon kapasitesi ve enzimatik aktiviteleri içeren çok çeşitli moleküler özellikleri değiştirebilir. Hücresel fonksiyonlardaki ağır bozulmalar motor koordinasyon kaybı, mental konfüzyon, bilincin azalması, önemli respiratuar ve kardiyovasküler disfonksiyon ve hatta ölümler bile sonuçlanabilir (20). Vücut ısısı oreksini de içeren merkezi nörotransmitterler ve geniş çaplı peptid zincirlerinden etkilenir. Oreksijenik nöronlar beyinde termogülatör alanlarda geniş projeksiyonlara sahiptirler. Örneğin preoptik alan, dorsomedial hipotalamus, parapyramidal alan ve rostral raphe pallidus bu yerlerden birkaçıdır. Özellikle kahverengi adipoz doku için sempatik premotor nöronların yerleşimi nedeniyle rostral raphe pallidus daha fazla alakalıdır. Ayrıca stresin harekete geçirdiği vücut ısısının yükselmesinde de oreksin önemli rol oynar (4).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Normal uyku sürecinin düzenlenmesi, enerji metabolizması, besin alımı ve iştah üzerine birçok fizyolojik rolü bulunan oreksinler doygunluğu geciktirerek besin alımını arttırmaktadır. Bu nedenle oreksinlerin yapılarının ve işlevlerinin aydınlatılmasının günümüzde birçok ülkede görülme sıklığı hızla artan ve en önemli sağlık sorunları arasında yer alan obezitenin oluşma sebeplerinin daha iyi anlaşılmasında ve obezitenin önlenmesine yönelik tedavilerin geliştirilmesinde önemli yararlar sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Saito Y, Tsujino N, Hasegawa E, Akashi K, Abe M, Mieda M, et al. GABAergic neurons in the preoptic area send direct inhibitory projections to orexin neurons. *Frontiers in Neural Circuits*. 2013;7:192.
2. Tsujino N, Sakurai T. Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2013;7:28.
3. Mieda M, Tsujino N, Sakurai T. Differential roles of orexin receptors in the regulation of sleep/

- wakefulness. *Frontiers in Endocrinology*. 2013;4:57.
4. Madden CJ, Tupone D, Morrison SF. Orexin modulates brown adipose tissue thermogenesis. *Biomolecular Concepts*. 2012;3(4):381-6.
5. Tural Ü. Oreksinler ve yeme davranışının kontrolü. *Bull Clin Psychopharmacol*. 2000;10:160-5.
6. Gezmen Karadağ M, Aksoy M. Narkolepsi ve oreksinler. *Dirim Tıp Gazetesi*: 2009; 3:75-83.
7. Ebrahim I, Howard R, Kopelman M, Sharief M, Williams A. The hypocretin/orexin system. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2002;95(5):227-30.
8. Patton DF, Mistlberger RE. Circadian adaptations to meal timing: neuroendocrine mechanisms. *Frontiers in Neuroscience*. 2013;7:185.
9. Öztürk L. Yanıtını arayan eski bir soru: niçin uyuruz. *Ist Tıp Fak Derg*: 2007; 70:114-121.
10. Aghdam AS, Piri E, Sarihi A, Komaki A, Shahidi S, Hosseiniapanah SM, et al. Effects of pre-training injection of orexin A into dorsal raphe nucleus in passive avoidance acquisition on male rats. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*. 2012;32:438-42.
11. Boutrel B, Steiner N, Halfon O. The hypocretins and the reward function: what have we learned so far? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2013;7:59.
12. Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B, Pediatri DEÜTF. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2005;48(2):196-201.
13. Gültekin H, Şahin S, Budak N. Beslenme davranışı: farmakolojik hedef moleküller. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2004;13(1):77-87.
14. Gültekin H, Şahin S. Oreksinler (hipokretinler): Obezite tedavisinde yeni hedef moleküller. *Genel Tıp Derg*. 2005;15(2); 85-90.
15. Ergün A. Obezite, besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde leptin.. *T Klin Tıp Bilimleri*. 1998; 18:220-225.

16. Nakabayashi M, Suzuki T, Takahashi K, Totsune K, Muramatsu Y, Kaneko C, et al. Orexin-A expression in human peripheral tissues. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2003;205(1-2):43-50.
17. Özgen F. Uyku ve uyku bozuklukları. *Psikiyatri Dünyası*. 2001; 5: 41-48.
18. Kayhan FE, Muşlu MN, Koç ND. Bazı ağır metallerin sucul organizmalar üzerinde yarattığı stres ve biyolojik yanıtlar. *Journal of Fisheries Sciences*. 2009; 3(2): 153-162.
19. Blouin AM, Fried I, Wilson CL, Staba RJ, Behnke EJ, Lam HA, et al. Human hypocretin and melanin-concentrating hormone levels are linked to emotion and social interaction. *Nature Communications*. 2013;4(1):1-9.
20. Richard D, Picard F. Brown fat biology and thermogenesis. *Front Biosci*. 2011;16:1233-60.