

Nöropsikiyatrik Hastalıkların Fiziopatolojisinde Oreksin'in Rolü

The Role of Orexin in The Physiopathology of Neuropsychiatric Diseases

 Raviye Özen Koca¹,  Z. Işık Solak Görmüş¹,  Şükrü Ekenler¹,  Berat Yıldırım¹,  Merve Akalın¹,
 Büşra Simsar¹

ÖZET

Oreksinler (hipokretinler), 1998 yılında keşfedilmesinden itibaren farklı patolojik mekanizmalarda bilim camiasının ilgisini çekmiştir. Oreksin peptitleri, hipokretin nöropeptit öncü geni tarafından kodlanan ve daha sonra aynı öncü olan prepro-oreksin'den üretilen oreksin A ve B olmak üzere iki türden oluşur. Oreksin üreten nöronlar hipotalamusun lateral, dorsomedial, posterior ve perifornikal bölgelerinde bulunur. Oreksin A ve B sinyalizasyonu, oreksin1 ve oreksin2 reseptörleri olarak adlandırılan iki G proteinine bağlı reseptör aracılığıyla gerçekleşmektedir. Oreksin peptitlerinin sinyalizasyonu, endojen olarak oreksin reseptörü ifade eden nöronlar gibi çeşitli hücrelerde araştırılmıştır. Oreksin1 reseptörü genellikle beslenme, öğrenme ve hafıza ile ilgili bölgelerde yoğun dağılım gösterirken, oreksin2 reseptörü ise esas olarak uyanıklık mekanizmasını kontrol eden bölgelerde bulunur. Oreksin ilk olarak gıda alımını artırarak beslenme davranışını düzenleyen bir hipotalamik nöropeptit olarak tanımlanmıştır. Oreksin nöronlarının ve reseptörlerinin dağılımından, oreksin sisteminin fizyolojik mekanizmalarda çok sayıda işleve sahip olduğu düşünülmektedir. Son kanıtlar, merkezi oreksin sisteminin, hayvan ve insan modellerinde besin alımının düzenlenmesi ve uyku için önemli bir düzenleyici role sahip olduğunu göstermektedir. Oreksinin, beslenme davranışındaki etkinliğinin yanında enerji düzenlenmesinde de etkin rolü bulunmaktadır. Uyanıklığın korunmasında etkin olan hipotalamik bir nöropeptid olan oreksin, uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Oreksin; öğrenme, hafıza gibi bilişsel süreçleri ve beynin ödül mekanizmalarını etkilediği gibi nöbetler ve epilepsi üzerinde de fonksiyonları vardır. Oreksinin, stres etkeni altındaki hayvanlarda gözlenen kaygılı ve depresif bulgular üzerinde düzenleyici etkilerinin farkedilmesinden dolayı bu reseptörün depresyon üzerinde de etkili olabileceği düşünülmüştür. Oreksin sisteminin etkilerinin detaylı şekilde incelenebileceği insan ve hayvan modelleri ile yapılacak deneysel çalışmalar oreksinle ilgili terapötik yaklaşımlara yön verebilecektir. Bu derlemede oreksinin beslenme bozukluğu, uyku bozuklukları, bağımlılık, şizofreni, epilepsi, depresyon ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik hastalıkların fiziopatolojik mekanizmalarındaki rolü açıklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Oreksinler, nöropsikiyatri, beslenme bozuklukları, depresif bozukluk

ABSTRACT

Orexins (hypocretins) have attracted the attention of the scientific community in different pathological mechanisms since their discovery in 1998. Orexin peptides consist of two types, orexin A and B, encoded by the hypocretin neuropeptide precursor gene and then produced from the same precursor, prepro-orexin. Orexin-producing neurones are located in the lateral, dorsomedial, posterior and perifornical regions of the hypothalamus. Orexin A and B signalling is mediated by two G protein-coupled receptors called orexin1 and orexin2 receptors. The signalling of orexin peptides has been investigated in various cells, such as neurons endogenously expressing orexin receptors. The orexin1 receptor is found mainly in regions controlling feeding, learning, memory and reward, whereas the orexin2 receptor is found mainly in regions controlling arousal. From the distribution of orexin neurons and receptors, the orexin system is thought to have multiple functions in physiological mechanisms. Recent evidence suggests that the central orexin system has an important regulatory role for the regulation of food intake and sleep in animal and human models. In addition to its activity in feeding behaviour, orexin also has an active role in energy regulation. Orexin, a hypothalamic neuropeptide that is active in maintaining wakefulness, plays an important role in the regulation of the sleep-wake cycle. Experimental studies with human and animal models in which the effects of orexin system can be analysed in detail may guide therapeutic approaches related to orexin. In this review, the role of orexin in the physiopathological mechanisms of neuropsychiatric disorders such as eating disorders, sleep disorders, addiction, schizophrenia, epilepsy, depression and anxiety is explained.

Key words: Orexins, neuropsychiatry, nutrition disorders, depressive disorder

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbir, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Özen Koca R, Solak Görmüş Zİ, Ekenler Ş, Yıldırım B, Akalın M, Simsar B. Nöropsikiyatrik Hastalıkların Fiziopatolojisinde Oreksin'in Rolü. Mev Med Sci. 2025; 5(1): 22-29

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

1. Oreksin ve işlevleri

Hipokretinler (Hcrt) olarak da adlandırılan oreksin peptitleri, yirmi yıldan daha uzun bir süre önce Sakurai ve de Lecea ile çalışma arkadaşları tarafından eş zamanlı olarak keşfedilmiştir. Oreksin peptitleri, Hcrt nöropeptit öncü geni tarafından kodlanan ve daha sonra aynı öncü olan prepro-oreksin'den üretilen oreksin A ve B olmak üzere iki türden oluşur. Oreksin üreten nöronlar hipotalamusun lateral, dorsomedial, posterior ve perifornikal bölgelerinde bulunur (1,2).

Hcrt protein ürünleri dorsal ve lateral hipotalamik alanların nöronal hücre gövdeleriyle sınırlıdır. Bu nöronların lifleri posterior hipotalamus boyunca yaygındır. Beyin sapı ve talamus dahil olmak üzere diğer bölgelerdeki çoklu hedeflere projeksiyon yapar. Hcrt immünoreaktivitesi sinapslardaki büyük granüler veziküllerle ilişkilidir. Hipokretinlerin merkezi sinir sistemi içinde nörotransmitter olarak işlev gördüğü gösterilmiştir (2).

Oreksin A ve B olarak bilinen, her ikisi de proteolitik işlemle aynı öncüden türetilen, yakından ilişkili G proteinine bağlı reseptörü (GPCR) bağlayan ve aktive eden iki yeni nöropeptit tanımlanmıştır. Oreksin-A ve -B olarak adlandırılan bu peptitlerin bilinen düzenleyici peptit aileleriyle önemli yapısal benzerlikleri yoktur. Preprooreksin mRNA ve immünoreaktif oreksin-A, yetişkin sıçan beyninde lateral ve posterior hipotalamus içindeki ve çevresindeki nöronlarda lokalizedir. Sıçanlara merkezi olarak uygulandığında, bu peptitler gıda tüketimini uyarır. Prepro-oreksin mRNA seviyesi beslenme davranışını düzenleyen peptitler için önemli role sahiptir (1). Oreksin A ve B (Oreksin/hipokretin peptid) sinyalizasyonunun, oreksin1 (OX1R) ve oreksin2 reseptörleri (OX2R) olarak adlandırılan iki GPCR aracılığıyla gerçekleştiğine inanılmaktadır. Oreksin peptitlerinin sinyalizasyonu, endojen olarak oreksin reseptörü ifade eden nöronlar gibi çeşitli hücrelerde araştırılmıştır. Farklı sistemlerdeki bulgular kısmen birbirine yakın olmakla birlikte hücreler arası plana özgü sinyalizasyona da işaret etmektedir. Genel tablo, oreksin reseptör sinyalizasyonunda doğal olarak yüksek derecede çeşitlilik olduğunu göstermektedir (3).

OX2R tüm omurgalılarda bulunurken, OX1R sadece memelilerde bulunmaktadır. Oreksin A her iki reseptör için eşit afiniteye sahipken, oreksin B OX2R için OX1'den 10 kat daha fazla afiniteye sahiptir (4). OX1R esas olarak beslenme, öğrenme ve hafıza ile ödüllü kontrol eden bölgelerde, OX2R ise esas olarak uyarılmayı kontrol eden bölgelerde bulunur. Oreksin nöronlarının ve reseptörlerinin dağılımından, oreksin sisteminin fizyolojik mekanizmalarda çok sayıda işleve sahip olduğu düşünülmektedir (5).

Son kanıtlar, merkezi oreksin sisteminin, özellikle de oreksin A ve B ile bunların reseptörlerinin, hayvan

ve insan modellerinde uyku için önemli bir düzenleyici role sahip olduğunu göstermektedir. Oreksin sistemi aktivasyonunun hayvanlarda sempatik düzenlemeyi önemli ölçüde etkilediği gözlemlenirken, bu bulguların insanlara genişletilmesi, insanlarda oreksin sistemi aktivitesinin doğrudan değerlendirilememesi nedeniyle zor olmuştur. Bununla birlikte, eksik ve aşırı oreksin nöral aktivitesi ile ilişkili uyku bozukluğu olan narkolepsi ve kronik uykusuzluk popülasyonlarında doğrudan sempatik aktivite ölçümleri ve oreksin-uyku-sempatik düzenleme arasındaki ilişkilerin dolaylı olarak değerlendirilmesine izin vermiştir. Yakın zamanda klinik olarak insomniada kullanılmak üzere çift oreksin reseptör antagonistleri farmasötik olarak geliştirilmiştir (6). Oreksin gıda alımı, uyku, bağımlılık, depresyon ve anksiyetenin içinde olduğu birçok sistemde belirli fizyolojik işlevlere sahip olduğu bilinmektedir. Blumia, anoreksiya nervoza, uykusuzluk, anksiyete ve depresyon tedavisinde yeni bir hedef olarak oreksinden yararlanılabileceği düşünülmektedir (5). Bu derlemede oreksinin beslenme bozukluğu, uyku bozuklukları, bağımlılık, şizofreni, epilepsi, depresyon ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik hastalıkların fizyopatolojik mekanizmalarındaki rolü açıklanmaktadır.

1.1. Beslenme Bozukluğu ve Oreksin

Hipotalamustaki homeostatik nöron devrelerinin metabolitler ve hormonlar yoluyla enerji dengesinde ve buna bağlı gıda alımı üzerindeki etkinliği bilinmektedir. Bunların yanında beslenme kontrolü bir ödül sistemi üzerine olup beyin yapıları tarafından düzenlenmektedir (7). Beslenme ve ödül sisteminde etkin olan oreksinin gıda alımının düzenlenmesinde, uyarılmanın sürdürülmesinde ve ruh halinin düzenlenmesinde belirli bir rolü vardır. Oreksin agonistleri depresyonu, anoreksiya nervoza ve diğer hastalıkları tedavi edebilir ancak bunların yanında negatif etki olarak uykusuzluğa da sebep olabilir. Oreksin antagonistleri gıda alımını azaltacağından yetersiz beslenmeye de yol açabilir (5). Oreksin'in keşfinde ilk olarak farelerde iştahı ve gıda alımını artırarak beslenme davranışını düzenleyen bir hipotalamik nöropeptit olarak tanımlanmıştır (8).

Oreksin, beslenme davranışındaki etkinliğinin yanında aslında enerji düzenlenmesinde de etkin rolü bulunmaktadır. Oreksin reseptörleri, ısı ve enerji dağılımında rol alan kahverengi yağ dokusu ve iskelet kasları dahil çok çeşitli dokularda eksprese edilir. Oreksin bunların yanında glikoz homeostazisi üzerinde de etkindir. Pankreastaki insülin salgılayan beta hücreleriyle etkileşime girerek insülin sekresyonunun salgılanmasını düzenler (9,10).

Aşırı yeme bağımlılığı ve buna bağlı bozukluklar diğer bağımlılık modellerine benzer şekilde aşırı dürtü ile seyreden yeme zorunluluğu ile kendisini gösterir. Uykusuzluk ve buna bağlı obezite belirtilerinde artış gözlemlenmiştir. Bu gözlemleri düzensiz beslenme ile bağımlılık arasındaki

paralellik de desteklemektedir. Aşırı yeme ile düzensiz uyku arasındaki ortak nöral substratları anlamak için nörobiyolojik sistemlerin araştırılmasına fayda sağlayan hayvan modelleri kullanılmalıdır. Kronik aşırı yemenin, hiperaktif oreksin sistemi fonksiyonuna yol açarak, uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleyen oreksin sinyalleşmesindeki normal günlük dalgalanmaları bozduğu gösterilmiştir. Uykuyu normalleştirerek aşırı yeme bağımlılığının sonuçları azaltılabilir (11).

Diyet yaparak uzun vadede kilo yönetimi başarısızlık oranı yüksek olduğu için farmakolojik hedefler iştahın azaltılmasına odaklanmıştır. Ancak diyet sırasındaki stres durumunun davranış değişikliğine neden olduğu da bilinmektedir. Diyet başarısızlığı ve bunun sonucunda kilo alımı, obezite ve metabolik hastalık riskinin artmasına neden olur. Stres yolları ve beyin ödül merkezleri arasındaki bağlantılar motivasyon davranışları üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Kalori kısıtlaması oreksijenik yolları yeniden programlar ve aşırı yemeyi teşvik edebilir (12). Yeni terapötik yaklaşımların belirlenmesindeki engellerden biri, aşırı yeme ve madde kullanım bozukluklarını karakterize eden uyumsuz davranışın nedenleri üzerindeki anlaşmazlıklardır. Burada, bağımlılığın çok faktörlü doğasını tanımak gerekir. Bunlar arasında altta yatan moleküler/hücrel substratlardaki ortak noktalara odaklanmak önemlidir. Bağımlılık döngüsünün aşamalarında (örneğin aşırı yeme/sarhoşluk, yoksunluk ve nüksetme) farklı beyin devrelerinin ve moleküler adaptasyonların etkileşiminin ortaya çıkması muhtemeldir (13).

Leptin, obezitenin önüne geçmedeki etkenlerden iştahın azaltılması ve enerji harcamasının artmasında önemli bir bileşendir. Çoğu obezite vakasında plazmada yüksek leptin seviyeleri ve duyarsızlaştırılmış hipotalamik reseptör sinyalleşmesiyle karakterize artmış leptin direnci görülür (14). OXA'nın leptin salgılanmasını etkilediği düşünülmektedir ve OXA'nın, açlık durumunda hipotalamustan salındığında iki reseptöründen birine (OXR1/OXR2) bağlanarak etkinliğini gösterir (15). Yapılan bir çalışmada sıçanlarda 1 hafta boyunca tek veya günlük oreksin A (OXA) enjeksiyonunun kan leptin düzeylerinde artışa neden olduğu gözlenmiştir (16).

Anoreksiya nervoza (AN) ve bulimia nervoza (BN), sıklıkla kronik seyreden, çok faktörlü etyopatogenezleri ve yeterince anlaşılmayan biyolojik bakım faktörleri olan ciddi psikiyatrik bozukluklardır (17). BN ve AN'de aşırı yeme, diyet kısıtlamalarıyla ilişkili olarak ödül devresinin yapısının ve fonksiyonunun değiştiğini görülmüştür (18). Oreksin nöronlarının ödül mekanizmasıyla ilgili olduğunu gösteren çalışmalardan kemirgenlerde lateral hipotalamus oreksin nöronlarının aktivasyonu, koşullu yer tercihi testi sırasında yiyecek ödülleriyle ilişkili ipuçlarına yönelik tercihlerle ve dolaylı bir aktivite belirtici olan c-Fos gen ekspresyonunun

miktarıyla güçlü bir şekilde bağlantılı olup bu nöronlarda, yiyecek ödülü arayışı ile de pozitif ilişkilidir (19).

1.2. Uyku Bozuklukları ve Oreksin

Uyku, genellikle uyanık geçirilen zamandaki aktivitelere bağlıdır olmakla birlikte beyni ve vücudu gelecekteki eylemlere hazırlar. Fakat uyku-uyanıklık döngüsünde nörobiyolojik mekanizmaların kontrolü hakkındaki bilgiler sınırlıdır (20). Elektroensefalografi (EEG), elektromiyografinin (EMG) izlem verilerine ve bunlara eşlik eden göz hareketlerine dayanan farklı belirtilerle analiz edildiğinde uyku iki farklı aşamaya ayrılır: Hızlı göz hareketlerinin görüldüğü (REM) ve hızlı göz hareketi görülmeyen (NREM) uyku dönemi bulunmaktadır. Sirkadiyen ritmin bozulması, uyku-uyanıklık, bilişsel fonksiyonlar, psikoloji, motor kontrol ve metabolizma da dahil olmak üzere birçok işlevi olumsuz etkileyebilir (21).

Uluslararası Uyku Bozukluğu Sınıflaması'na (ICSD) göre uyku için elverişli ortam ve şartların bulunmasına rağmen, uykuya başlamada veya uykuyu sürdürmede güçlük uyku bozuklukları olarak tanımlanmıştır. Uyku sorunlarının haftada en az üç kez görülmesi ve en az üç aydır devam ediyor olması gerekir (22). Ayrıca uykusuzluk genellikle depresyon, nörolojik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, solunum bozuklukları, gastrointestinal bozukluklar ve kanser gibi hastalıklara sekonder de ortaya çıkmaktadır (23). Uyku bozukluklarının genel toplumda yaygınlığı yaklaşık % 15-35 olarak bilinmektedir (24). Uyku bozuklukları yeterince tanınmamakta ve etkin tedavi edilemediğinden dolayı da yaşam kalitesinin azalmasına sebep olarak ciddi sonuçlara yol açan bir hastalık olmaktadır (25).

Yapılan çalışmalarda, oreksin sisteminin uykuyu engelleyerek uyarılmayı da desteklediğini gösterilmiştir. Aslında oreksin nöronları, ventrolateral preoptikteki (VLPO) Gama-Aminobutirik Asit (GABA) nörotransmitteri olan GABAerjik internöronları uyarak 'VLPO uyku merkezi' olarak adlandırılan bölgenin inhibisyonuna yol açtığı bir mekanizmaya sahiptir (26). Çift reseptörlü oreksin antagonistleri (DORA) oreksin nöropeptitlerinin bağlanmasını bloke ederek uyanıklığı önler. Uyku haline yardımcı olmak için kullanılan çoğu ilacın yan etkilerinde sedasyon ve uyuşukluk hali görülürken DORA'lar uyku başlangıcını, uykuyu sürdürmeyi kolaylaştırarak uykusuzluğu gidermenin yanında diğer ilaçlardaki yan etkiler görülmemektedir (27). Uyanıklığın korunmasında etkin olan hipotalamik bir nöropeptid oreksinin keşfi, uyku-uyanıklığın düzenlenmesinde oreksinerjik mekanizmaların ve sinir yollarının rollerinin incelenmesinde ışık tutmuştur. Endojen uyanma sistemini bloke eden oreksin reseptör antagonisti suvorexant, uykusuzluğun tedavisinde klinikte yeni bir ilaç olarak onaylanmıştır (28). Narkolepsi Tip1; aşırı gündüz uykululuğu, katapleksi, hipnagogik/hipnopompik halüsinasyonlar, uyku felci ve gece uykusunun bozulması

gibi nörolojik belirtileri olan ciddi bir hastalıktır (29). Yapılan bir çalışmada OX2 reseptör agonisti olan TAK-994'ün, narkolepsinin fare modellerinde narkolepsi benzeri semptomları iyileştirme potansiyeline sahip olmasının yanında kan beyin bariyerini geçtiği için tedavide oral olarak kullanılabileceği de rapor edilmiştir (30).

İnsanlarda OX2 reseptörü seçici agonisti danavorexton, hem tip 1 hem de tip 2 narkolepside uyku gecikmesini iyileştirmiştir (31). Ayrıca her iki oreksin reseptörünün antagonistleri olan suvorexant ve lemborexant da klinikte uykusuzluk ve kötü uyku kalitesinin tedavisinde kullanılmaktadır (32). Yapılan bir diğer çalışmada da oreksinin obstrüktif uyku apnesi (OUA) üzerine etkileri incelenmiş olup oreksin A'nın kan seviyeleri ile OUA riski arasında bir ilişki olmadığı görülmüştür (33).

Sinirsel aktivite manipülasyonu ve optik görüntüleme gibi deneysel tekniklerdeki son gelişmeler, oreksin nöronlarının in vivo aktivite modelini ve aktivitesinin rolünün incelenmesini sağlayarak gelecekte oreksin nöronlarının sadece uyku/uyanıklığın düzenlenmesinde değil aynı zamanda diğer fizyolojik ve patofizyolojik durumlardaki rolünü ortaya çıkaracaktır (32).

Uyku üzerine önemli kanıtlar sunan ve etkin olan tüm bu çalışmalar ve bilgiler ışığında oreksin reseptörleri antagonistleri ve agonistlerinin etkilerinin araştırılmasının yanında oreksin nöronları ve beyin bölgelerindeki nöronlar arasındaki fonksiyonel etkileşimi ile ilgili daha fazla klinik ve deneysel çalışmaların yapılması gerekmektedir.

1.3. Bağımlılık ve Oreksin

Uyuşturucu bağımlılığı, sonuçlarının zararlı olmasına rağmen devam eden uyuşturucu arama ve uyuşturucu alma, uyuşturucuya erişim kesildiğinde olumsuz bir duygusal durumun ortaya çıkması ve uyuşturucuyu aramaya devam etme ile karakterize kronik bir beyin rahatsızlığıdır (34). Yapılan çalışma ve araştırmalarla ödül mekanizması etkenli oreksinlerin madde bağımlılığı üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir (35).

Hipotalamik oreksin sistemi başlangıçta iştah ve uyku/uyanıklık ile ilgili olduğu düşünülse de ödül ile ilişkili davranışlarla bağlantılı olduğu gözlenmiştir. Bu bağlantı ödülle ilişkili çevresel uyaranlara yanıt verir ve bağımlı durumlarda patolojik olarak aşırı aktif hale gelir. Son yıllarda oreksin sistemi, yeni madde kullanım bozuklukları (MKB) ilaçlarının geliştirilme hedefleri arasındadır. Oreksin sisteminin nasıl kullanılacağına dair çalışmalar başlangıç aşamasında olduğundan ilaç geliştirme araştırmaları kısıtlıdır. İlaç geliştirilirken genelde sıralı bir yaklaşım takip edilmekte olup, burada temel araştırma yoluyla mekanik anlayış, terapötik yaklaşım çeşitlerinin temelini oluşturur. Oreksin, MKB'ler bazında farklı bir yol gösterebilir. Oreksin sistemini hedef alan ilaçların uykuyla ilişkili bozukluklarda düzenleyici

rol aldığı göz önüne alınıp MKB'lerin terapötik potansiyeli bu yönde araştırılabilir (36).

Madde bağımlılığında oreksin nöronları, maddeyi elde etmek için fazla çaba gereken ya da maddeye yönelik motivasyonun stres gibi dış uyarılarla arttığı koşullarda devreye girebilir. Oreksin işleyişi iştah açıcı, motivasyonu kolaylaştırıcı ve bunun sonucunda bir ödülünden yararlanma veya bir tehdit durumuna karşı davranışa dönüştürmek için birleştirici rol oynar (37).

Oreksinin ilişkiler ağı tartışmalı kalsa da farklı anatomik hedeflerde oreksin reseptörü ifadesi, farklı davranışlarda farklı oreksin nöronları olduğunu gösterir. Bununla birlikte, bağımlılığa aracılık eden tüm nörokimyasallar gibi, kötüye kullanılan ilaçlar da bu nöropeptid sisteminin belirli bir bileşeni aracılığıyla etki edebilir. Oreksinin madde bağımlılığındaki rolünü, spesifik nöroanatomik substratlarını ve reseptör mekanizmalarını çözmek için daha çok araştırma gereklidir. Oreksin'in ilaç dışı ödüllerdeki (yiycek vs.) rolünün daha fazla analizi ile çeşitli motive edici ve ödülle ilgili davranışlar üzerindeki etkisini de anlamaya yardımcı olacaktır (35).

Yapılan çalışmalar ve incelemeler sonucunda oreksin sisteminin kokain, opioid, alkol ve diğer bağımlılıklarda önemli bir rol oynadığını görülmektedir. Oreksin reseptör antagonistleri, özellikle seçici oreksin reseptörü 1'ler (SORA1), ilaca bağlı kokain kaynaklı koşullandırılmış yer tercihinin (CPP) azaltır ve bağımlılık yapan ilaçların ve tekrarlamasının pekiştirici ve motivasyonel özelliklerini azaltır. Bağımlılık yapan ilaçlara maruz kalma, lateral hipotalamustaki (LH) oreksin nöronlarını aktive eder ve tegmental alan (VTA) ve amigdalanın merkezi çekirdeği (CeA) gibi oreksin nöronu projeksiyon yapan beyin bölgelerinde glutamaterjik veya Gaba-Aminobutirik Asit (GABA) nörotransmitteri olan GABAerjik nörotransmisyonu düzenler (38).

1.4. Depresyon ve Oreksin

Depresyon, kişinin günlük aktivitelerini sürdürürken olumsuz düşüncelere sahip olması ile başlayan duygu durum bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (39). Depresif bozukluklar; Yıkıcı duygudurum düzensizliği bozukluğu, Majör depresif bozukluk, Kalıcı depresif bozukluk (distimi), Premenstrüel disforik bozukluk ve başka bir tıbbi duruma bağlı depresif bozukluk şeklinde sınıflandırılmaktadır. Depresif bozukluklarda görülen genel bulgular üzüntü veya sinirlilik halinin yanı sıra bireyin kişisel hayatını önemli ölçüde etkileyen somatik ve bilişsel değişikliklerdir (40). Depresyonda görülen semptomlar arasında iştah değişiklikleri, uykusuzluk, yorgunluk, bozulmuş karar verme yetisi ve intihar düşüncesi sayılabilir (41). Stres, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksında, sempatik sinir sistemindeki bozulmaların yanında fizyolojik ve psikolojik olumsuz sonuçlara da sebep olur (42). Depresyonun etiyolojisi ile ilgili yakın zamanda yapılan bir çalışma, genelde bilinen bir durumun aksine depresyonun

sadece serotonin anormalliklerinden kaynaklanmadığını göstermiştir (43).

Oreksinlerin HPA aksının aktivasyonu ve düzenlenmesindeki önemli görevleri yeni çalışmalarla kanıtlanmıştır. Oreksin sistemindeki bozulmalar sebebiyle anormal stres reaktivitesi ortaya çıkabilmektedir (44). Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde oreksin reseptörlerinin antagonizması, tedavi edici olarak umut vermektedir. Oreksin sisteminin stres reaktivitesi ve korku tepkilerindeki önemi düşünüldüğünde depresyon ve anksiyete tedavisinde yeni yollar açabilir (45). Ancak şu anda oreksin reseptör antagonistlerin (ORA) antidepresan etkisine ilişkin insan çalışmalarına ilişkin veriler yetersizdir. Sadece çift reseptörlü oreksin antagonistleri (DORA) filorexant ve seçici OX2R antagonisti seltorexant etkileri incelenmiştir (46). Yapılan deneysel çalışmalarda DORA'lar, seçici OX1R ve OX2R antagonistleri incelenmiştir. Seçici OX1R antagonistlerinin etkinliğinin incelendiği bir çalışmada art arda dört gün boyunca 5 dakikalık bir sürede kendisinden daha büyük ve agresif bir farenin bulunduğu bir ortamda muhafaza edilerek Stres Alternatifler Modeli (SAM) oluşturulmuş ve farelerde kaçış veya kalma davranışı fenotiplenmiştir. İntraserebral olarak OX1R antagonisti uygulanan farelerde kaçış davranışında artış gözlenirken, başka bir çalışmada depresif davranışlar üzerinde herhangi bir etkisi görülmemiştir. Yine farklı bir çalışmada zorlu yüzme testi (FST) modeli oluşturarak OX1R antagonistlerinin intraserebral enjeksiyonu ile etkisi incelendiğinde FST'deki davranışı değiştirmede fakat o bölgeye oreksin-A enjeksiyonu da eklendiğinde hareketsizlik süresini azaltarak antidepresan etkisi gözlenmiştir (47,48).

Uykusuzluk tedavisinde anlamlı ve etkin bir şekilde kullanılan DORA'ların depresyon ve anksiyetede etkileri çok aydınlatılmış değildir (49). Yine de bu ilaçlar duygudurum bozukluklarında görülen bulguları hafifletme amacıyla umut vericidir. Çalışmaların birinde CO₂'ye maruz bırakılıp stres faktörü oluşturulan farelerde oral olarak uygulanan DORA'ların sosyal etkileşimi arttırdığı görülmüştür (50). DORA'lar uyku bozukluğu olan psikiyatrik hastalarda depresyon ve anksiyetenin şiddetini azaltmıştır (51). Uyku problemlerinin yanında majör depresif ve anksiyete bozukluğu olan bir diyaliz hastasının suvorexant ile tedavisi sonrasında ilginç bir şekilde depresyon şiddetinde artış görülerek çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır (52).

Oreksin mekanizması içinde OX2R'nin stres etkeni altındaki hayvanlarda gözlenen kaygılı ve depresif bulgular üzerinde düzenleyici etkilerinin farkedilmesinden dolayı bu reseptörün depresyon üzerinde etken faktör olabileceği düşünüldü (53,54). Escape fareleri üzerinde yapılan çalışmaların birinde SAM modeli oluşturulduğunda 1. ve 2. günde tüm farelerin kaçma davranışı gösterdiği 3. günde OX2R antagonisti enjekte edilmesiyle farelerin yarısında

kaçma davranışı gözlenmemiştir (54). Farelerde yapılan diğer çalışmada OX2R agonistinin (oreksin-A) intraserebral enjeksiyonu sonucunda sosyal etkileşim testinde (SET) sosyal kaçınma davranışlarında azalmanın yanında kuyruk askıya alma testi (TST) ve FST sonuçlarında da hareketsizlikte azalmalar görülmüştür. Dolayısıyla bu davranışlarla anti-depresif olarak anlamlıdır. Bunun yanında OX2R antagonizması, SET'de kaçma davranışında artma; FST ve TST'de hareketsizlikte artış gözlemlenerek depresif etkilerle sonuçlanmıştır (55).

OX2R reseptör antagonisti olarak tanımlanan seltorexant ile tedaviye devam edildiğinde antidepresan etkisinin 28 güne kadar devam ettiği görüldü. Ayrıca seltorexant'ın diğer antidepresan etkenlerle birlikte tedavi planı oluşturulduğunda hastalığın iyileştiği ve etkin dozun 20 mg olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarla seltorexant kullanımının güvenli olduğu kabul edilmektedir (56). Tüm bu faktörler OX2R'nin anksiyete ve depresyona yönelik klinik tedavi ve farmakolojik araştırmalar için önemli bir kaynak olduğunu göstermektedir (47). Oreksinin uyku üzerindeki etkilerinin yanında depresyonda da yapılan çalışmalar umut vericidir. Ancak reseptörler ve etki mekanizmaları bakımından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

1.5. Şizofreni ve Oreksin

Tarihte ilk olarak şizofreni ile ilgili bulgular Fransız psikiyatrist Bénédict Augustin Morel'in şizofreni semptomlarını gösteren hastalara erken demans olarak isimlendirmesi ile görülmüştür. XIX. yüzyılda çoğunlukla gençleri etkileyen nedeni bilinmeyen bazı hastalık semptomlarının incelenmeye başlamasıyla şizofreni kavramı oluşmaya başlamıştır (57). Şizofreninin fizyopatolojisinde serotonerjik, glutaminerjik ve dopaminerjik değişiklikler gözlenmektedir (58). Şizofreni pozitif-negatif ve bilişsel semptomlarla etkisini gösteren nörogelişimsel bir hastalıktır. Pozitif semptomlar sanrı ve halüsinasyonlar; negatif semptomlar anhedonik davranışlar; bilişsel semptomlar ise öğrenme, algılama ve davranış bozuklukları olarak bilinmektedir (59).

Preforantal korteksin orta hat ön talamus arasındaki bağlantı bozuklukları insanlarda bilişsel bozukluklara sebebiyet vermektedir. Şizofreni hastalarında bu bölgelerin hasarlarına dair veriler manyetik rezonans (MR) ile görüntülenmiştir. Oreksin A ve Oreksin B nöropeptidlerinin talamik orta hat intralaminar nöronları uyardığına dair bilgiler mevcuttur.(60) Beynin ödül mekanizmasında etkili olduğu düşünülen oreksinler ventral tegmental alan ve ventro medial preforantal korteksi etkilemektedir. MSS bazı nörotransmitterleri de uyaran oreksinlerin seviyesindeki düzensizlikler uyku, bilişsel fonksiyonlar, dikkat ve iştah düzenini bozmaktadır (61). Yapılan bir çalışmada oreksin uygulanan sıçanlarda lokomotor aktivitelerinde artış olduğu

HPA aksını etkilediği belirtilmiştir. Şizofreni hastalarında da dopaminerjik sistem ve HPA aksındaki hasardan dolayı oreksin ile ilgili çalışmalar önemlidir (62).

Şizofreni hastalarında çok sık görülen semptomlardan biri uyku düzeninde bozulmalardır. Narkolepsi olarak tanımlanan uyku bozukluğu, gündüz aşırı uyku olarak bilinen bir semptomdur. Oreksin ile narkolepsi arasında çift yönlü bir ilişki vardır (63). Narkolepsi hastalığında uyku bozukluğuna ek olarak halüsinasyonların görülmesi de hastalığın değerlendirilmesinde önem taşır. Narkolepsi hastalarında bilişsel işlev bozuklukları da bulunmaktadır. Oreksin nöronlarını aktive eden ilaçların bilişsel bozukluk durumunu düzelterek aynı zaman da şizofrenide de kullanılabileceği düşünülmektedir (63). Oreksin ile şizofreni hastalığı arasında bağlantı olduğunun düşünülmesinin sebeplerinden birisi de Oreksin A'nın dopamin nöronlarının aktivasyonunu arttırabilmesidir. Yapılan bazı çalışmalar da oreksin eksikliğinin sebebiyet verdiği biliş ve dikkat bozukluğunun cinsiyete bağlı olarak değiştiği de gözlenmiştir (58). Antipsikotik ilaç alan kişilerin Oreksin A seviyelerini arttırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur (64). Şizofreni tedavisinde kullanılan modafinil ilacının oreksin etkisini düzenleyerek psikomotor davranışları etkilediği bulunmuştur (61).

Şizofreni ve oreksin üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre oreksinerjik sistemin şizofreni hastalarının bilişsel ve davranışsal bozukluğunu etkilediği görülmektedir. Kesin bir sonuca varabilmek için bu ikili üzerinde daha fazla klinik ve deneysel çalışmalar yapılması gerekmektedir.

1.6. Epilepsi ve Oreksin

Dünya nüfusunda yaklaşık 50 milyon insanı etkileyen epilepsi hastalığı serabral kortekste nöronların ani elektriksel aktivasyonları ile oluşan duyuşsal, bilişsel ve davranışsal bozulmalar ile karakterize bir sinir sistemi hastalığıdır (65). Epilepsi hastalığında görülen anormal deşarjlar ve sinapslar arasındaki bozulmuş ileti, nöronal kaybı etkileyecek ve bu da öğrenme ve hafızada bozulmalara sebebiyet verecektir (66). Kalıcı nöbetlerle karakterize dünyada en yaygın görülen bir nörolojik hastalık olan epilepsi yaş, etnik köken, cinsiyet fark etmeksizin çok sayıda bireyde bulunmaktadır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde epilepsi riski gelişmiş ülkelere göre daha fazladır. Sanayileşmiş ülkelerde yaşayan bireylerin %10'unun hayatları boyunca 1 kez nöbet geçirebilecekleri ve bunun %3'ünün de epilepsi hastalığı olması beklenmektedir (67).

2017 yılında yayınlanan epilepsinin tanı türleri ve sınıflandırması hakkında güncel veriler bulunmaktadır. Epilepsi hastalarının yaşı, nöbet tetikleyicileri, nöbetlerin süresi ve nörogörüntülemeledeki spesifik bulgular sınıflandırma için önemli tanı kriterleridir.(68) Hastaların üçte biri için nöbetin başlangıcı yeri temporal lop olarak rapor edilmiştir.

Hipoksi ve kafa travması gibi sebeplerden dolayı ortaya çıkan temporal lop epilepsisi epileptik ilaçlara en dirençli tür olarak bilinmektedir (69).

Bilişsel süreçlerde etkili olan Oreksin 1 öğrenme, hafıza ve beynin ödül mekanizmasını etkilediği gibi nöbetler ve epilepsi üzerinde de fonksiyonları vardır. Yapılan bir çalışmada hipokampusun CA1 bölgesine verilen oreksinin o bölgede aktive olan Oreksin 1 nöronlarındaki uyarılabilirliği artırdığı ve nöbet oluşumunu teşvik ettiği gözlenmiştir (70). Uyku-uyanıklık döngüsünü teşvik eden çeşitli nörotransmisyon sistemleri vardır. Oreksin de uyanıklığı teşvik etmektedir. Hem kortikal hem de subkortikal bölgelerde bulunan Oreksin uyku uyanıklık dengesinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (71). Nöbetlere karşı koruyuculuğu ile bilinen hızlı göz hareketleri olan REM uykusu oreksinerjik aktivite kaybı ile de ortaya çıkmaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada yaklaşık 2000 nöbetin sadece %1'lik kısmı REM döneminde gözlenmiştir (72).

Epilepsi hastalığının sebeplerinden birisi olan temporal lop lezyonlarının hastanın uyku ve uyanıklık düzenini etkilediği bilinmektedir. Epilepsi hastalarında artan oreksin seviyesi hastanın uykudan uyanıklığa geçişini sağlamaktadır. Bu durum hastada uyku düzeninde bozuluklara sebebiyet vermektedir (73). Epilepsi hastalığının tanımlanmasında önemli bir parametre olan Oreksin A seviyesinin bilişsel işlev bozukluğu olan hastalarda düşüş gösterdiği rapor edilmiştir (74). Deneysel epilepsi modeli ile yapılan bir çalışmada ise serabral kortekse oreksin verilmesi nöbetlerin sıklığını ve şiddetini arttırmıştır (72).

Epilepsi ve oreksin üzerinde yapılan çalışmalar ışığında oreksin reseptörlerinin uyku-uyanıklık dengesini etkilediği bilinmektedir. Oreksinin epilepside çok yaygın görülen uyku düzeninde bozulma problemleriyle çift yönlü bir ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Epilepsi ve oreksin ile ilgili yapılacak detaylı çalışmaların ile tedavi stratejilerine ışık tutacağı düşünülmektedir.

Çalışmanın kısıtlamaları

Bu çalışmanın geleneksel derleme olması nedeniyle sistematik derleme/metaanaliz çalışmalarının sahip olduğu sistemsal yaklaşımı içermemesi çalışmanın kısıtlanmasına neden olmuştur. Ayrıca oreksin sisteminin ve nöropsikiyatrik hastalıkların tek bir çalışmada sistematik derleme/metaanaliz olarak sunulmasının mümkün olmaması da sınırlılık olarak değerlendirilebilir.

SONUÇ

Oreksinler gıda alımının düzenlenmesi, uyku bozuklukları, bağımlılık, şizofreni, epilepsi, depresyon ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik hastalıkların fizyolojik ve fizyopatolojik mekanizmalarında önemli roller oynamaktadır. Merkezi oreksin sisteminde oreksin A ve B ile bunların

reseptörlerinin önemli bir düzenleyici olduğu bilinmektedir. Oreksin1 reseptörü genellikle merkezi sinir sistemindeki beslenme, öğrenme ve hafızayla ilgili alanlarda, oreksin2 reseptörü ise uyku-uyanıklığı kontrol eden bölgelerde daha yoğun bir dağılım göstermektedir. Bu durum oreksinlerin ve reseptörlerin merkezi sinir sistemine entegre olduğunu göstermesi bakımından oldukça önemlidir. Bu entegrasyon mekanizmasının iyi bir şekilde anlaşılması oreksinlerin terapötik amaçla daha yaygın kullanılmasını sağlayabilir. Oreksinlerin sadece nöropsikiyatrik hastalıklarda değil Parkinson ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların fizyopatolojisinde de önemli bir yeri vardır. Bu yüzden her geçen gün yeni bir mekanizmasını daha iyi anlamayı başardığımız beyinde oreksinlerin kilit bir rol aldığı çok açıktır. Beyindeki bu gibi gizemlerin çözülmesinde gerek hayvan gerekse insan çalışmasına çok fazla ihtiyaç vardır. İleride yapılacak çalışmalarda iyi bir çalışma kurgusuyla bu gizemin çözülmesinin mümkün olabileceği unutulmamalıdır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Z. Işık Solak Görmüş, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Konya, Türkiye

e-mail: igormus@gmail.com

KAYNAKLAR

1. 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(4):573-85.
2. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(1):322-7.
3. Kulkonen JP. Orexin/Hypocretin Signaling. *Curr Top Behav Neurosci* 2017;33:17-50.
4. Soya S, Sakurai T. Evolution of Orexin Neuropeptide System: Structure and Function. *Front Neurosci* 2020;14:691.
5. Xia L, Liu HY, Wang BY, et al. A review of physiological functions of orexin: From instinctive responses to subjective cognition. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(26):e34206.
6. Bigalke JA, Shan Z, Carter JR. Orexin, Sleep, Sympathetic Neural Activity, and Cardiovascular Function. *Hypertension* 2022;79(12):2643-55.
7. Al Massadi O, López M, Tschöp M, et al. Current Understanding of the Hypothalamic Ghrelin Pathways Inducing Appetite and Adiposity. *Trends in Neurosciences* 2017;40(3):167-80.
8. Wang Z, Wu H, Stone WS, et al. Body weight and basal metabolic rate in childhood narcolepsy: a longitudinal study. *Sleep Medicine* 2016;25:139-44.
9. Adeghate E, Lotfy M, D'Souza C, et al. Hypocretin/orexin modulates body weight and the metabolism of glucose and insulin. *Diabetes Metabolism Res* 2020;36(3):e3229.
10. Maruyama T, Ueta Y. Internal and external modulation factors of the orexin system (REVIEW). *Peptides* 2023;165:171009.
11. Mehr JB, Mitchison D, Bowrey HE, et al. Sleep dysregulation in binge eating disorder and "food addiction": the orexin (hypocretin) system as a potential neurobiological link. *Neuropsychopharmacology* 2021;46(12):2051-61.
12. Pankevich DE, Teegarden SL, Hedin AD, et al. Caloric restriction experience reprograms stress and orexigenic pathways and promotes binge eating. *J Neurosci* 2010;30(48):16399-407.
13. Brown RM, Dayas CV, James MH, et al. New directions in modelling dysregulated reward seeking for food and drugs. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;132:1037-48.
14. Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, et al. Diet-Induced Obesity Causes Severe but Reversible Leptin Resistance in Arcuate Melanocortin Neurons. *Cell Metabolism* 2007;5(3):181-94.
15. Shin SK, Song SE, Oh JU, et al. Orexin A-induced inhibition of leptin expression and secretion in adipocytes reducing plasma leptin levels and hypothalamic leptin resistance. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 2019;471(11-12):1407-18.
16. Świtońska MM, Kaczmarek P, Malendowicz LK, et al. Orexins and adipoinular axis function in the rat. *Regulatory Peptides* 2002;104(1-3):69-73.
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition. American Psychiatric Association 2013.
18. O'Hara CB, Campbell IC, Schmidt U. A reward-centred model of anorexia nervosa: A focussed narrative review of the neurological and psychophysiological literature. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;52:131-52.
19. Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature* 2005;437(7058):556-9.
20. Herrera CG, Ponomarenko A, Korotkova T, et al. Sleep & metabolism: The multitasking ability of lateral hypothalamic inhibitory circuitries. *Front Neuroendocrinol* 2017;44:27-34.
21. Musiek ES, Holtzman DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science*. 25 Kasım 2016;354(6315):1004-8.
22. Seow LSE, Verma SK, Mok YM, et al. Evaluating DSM-5 Insomnia Disorder and the Treatment of Sleep Problems in a Psychiatric Population. *J Clin Sleep Med* 2018;14(2):237-44.
23. Rosenberg RP, Benca R, Doghramji P, et al. A 2023 Update on Managing Insomnia in Primary Care: Insights From an Expert Consensus Group. *Prim Care Companion CNS Disord* 2023.
24. Morin CM, Vézina-Im LA, Ivers H, et al. Prevalent, incident, and persistent insomnia in a population-based cohort tested before (2018) and during the first-wave of COVID-19 pandemic (2020). *Sleep* 2022;45(1):zsab258.
25. Roach M, Juday T, Tuly R, et al. Challenges and opportunities in insomnia disorder. *Int J Neurosci* 2021;131(11):1058-65.
26. De Luca R, Nardone S, Grace KP, et al. Orexin neurons inhibit sleep to promote arousal. *Nat Commun* 2022;13(1):4163.
27. Shaha DP. Insomnia Management: A Review and Update. *J Fam Pract* 2023;72(6 Suppl):S31-6.
28. Yanagisawa M. Toward the Mysteries of Sleep. *Keio J Med* 2019;68(1):27-27.
29. Scammell TE. Narcolepsy. Ed: Campion EW. *N Engl J Med* 2015;373(27):2654-62.
30. Sheibani M, Shayan M, Khalilzadeh M, et al. Orexin receptor antagonists in the pathophysiology and treatment of sleep disorders and epilepsy. *Neuropeptides* 2023;99:102335.
31. Evans R, Kimura H, Alexander R, et al. Orexin2 receptor-selective agonist danavorexton improves narcolepsy phenotype in a mouse model and in human patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022;119(35):e2207531119.
32. Hung C, Yamanaka A. The role of orexin neuron activity in sleep/wakefulness regulation. *Peptides* 2023;165:171007.
33. Mohammadi I, Sadeghi M, Tajmimi G, et al. Evaluation of Blood Levels of Omentin-1 and Orexin-A in Adults with Obstructive Sleep Apnea: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. *Life* (Basel) 2023;13(1):245.
34. Koob GF, Le Moal M. Addiction and the Brain Antireward System. *Annu Rev Psychol* 2008;59(1):29-53.
 35. Sharf R, Sarhan M, Dileone RJ. Role of orexin/hypocretin in dependence and addiction. *Brain Res* 2010;1314:130-8.
 36. Mehr JB, Bilotti MM, James MH. Orexin (hypocretin) and addiction. *Trends in Neurosciences* 2021;44(11):852-5.
 37. James MH, Mahler SV, Moorman DE, et al. A Decade of Orexin/Hypocretin and Addiction: Where Are We Now? Ed: Lawrence AJ, de Lecea L. *Behavioral Neuroscience of Orexin/Hypocretin*. Cham: Springer International Publishing 2017; 247-81. (
 38. James MH, Stopper CM, Zimmer BA, et al. Increased Number and Activity of a Lateral Subpopulation of Hypothalamic Orexin/Hypocretin Neurons Underlies the Expression of an Addicted State in Rats. *Biol Psychiatry* 2019;85(11):925-35.
 39. Bartra Alegria AF, Guerra Sánchez EF, Carranza Esteban RE. Autoconcepto y depresión en estudiantes universitarios de una universidad privada 2019.
 40. Ormel J, Kessler RC, Schoevers R. Depression: more treatment but no drop in prevalence: how effective is treatment? And can we do better? *Curr Opin Psychiatry* 2019;32(4):348-54.
 41. Fried EI, Nesse RM. Depression is not a consistent syndrome: An investigation of unique symptom patterns in the STAR*D study. *J Affect Disord* 2015;172:96-102.
 42. Vindas MA, Helland-Riise SH, Nilsson GE, et al. Depression-like state behavioural outputs may confer beneficial outcomes in risky environments. *Scientific reports* 2019;9(1):3792.
 43. Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry* 2023;28(8):3243-56.
 44. Akça ÖF, Uzun N, Kılınç İ. Orexin A in adolescents with anxiety disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2020;24(2):127-34.
 45. Han Y, Yuan K, Zheng Y, et al. Orexin Receptor Antagonists as Emerging Treatments for Psychiatric Disorders. *Neurosci Bull* 2020;36(4):432-48.
 46. Brooks S, Jacobs GE, De Boer P, et al. The selective orexin-2 receptor antagonist seltorexant improves sleep: An exploratory double-blind, placebo controlled, crossover study in antidepressant-treated major depressive disorder patients with persistent insomnia. *J Psychopharmacol* 2019;33(2):202-9.
 47. Summers CH, Yaeger JDW, Staton CD, et al. Orexin/hypocretin receptor modulation of anxiolytic and antidepressive responses during social stress and decision-making: Potential for therapy. *Brain Res* 2020;1731:146085.
 48. Yaeger JDW, Krupp KT, Jacobs BM, et al. Orexin 1 Receptor Antagonism in the Basolateral Amygdala Shifts the Balance From Pro- to Antistress Signaling and Behavior. *Biol Psychiatry* 2022;91(9):841-52.
 49. Li SB, Nevárez N, Giardino WJ, et al. Optical probing of orexin/hypocretin receptor antagonists. *Sleep* 2018 Oct 1;41(10):zsy141.
 50. Johnson PL, Federici LM, Fitz SD, et al. Orexin 1 and 2 Receptor Involvement In CO₂-Induced Panic-Associated Behavior and Autonomic Responses: Research Article: Orexin Receptor Involvement in CO₂-Induced Panic. *Depress Anxiety* 2015;32(9):671-83.
 51. Nakamura M, Nagamine T. Neuroendocrine, Autonomic, and Metabolic Responses to an Orexin Antagonist, Suvorexant, in Psychiatric Patients with Insomnia. *Innov Clin Neurosci* 2017;14(3-4):30-7.
 52. Petrous J, Furmaga K. Adverse reaction with suvorexant for insomnia: acute worsening of depression with emergence of suicidal thoughts. *BMJ Case Reports* 2017;bcr-2017-222037.
 53. Arendt DH, Hassell J, Li H, et al. Anxiolytic function of the orexin 2/hypocretin A receptor in the basolateral amygdala. *Psychoneuroendocrinology* 2014;40:17-26.
 54. Staton CD, Yaeger JDW, Khalid D, et al. Orexin 2 receptor stimulation enhances resilience, while orexin 2 inhibition promotes susceptibility, to social stress, anxiety and depression. *Neuropharmacology* 2018;143:79-94.
 55. Wang D, Li A, Dong K, et al. Lateral hypothalamus orexinergic inputs to lateral habenula modulate maladaptation after social defeat stress. *Neurobiol Stress* 2021;14:100298.
 56. Ziemichód W, Kurowska A, Grabowska K, et al. Characteristics of Seltorexant—Innovative Agent Targeting Orexin System for the Treatment of Depression and Anxiety. *Molecules* 2023;28(8):3575.
 57. Karagülleoğlu ZY, Çarhan A. Tarihteki İlk İzleri ile Şizofreni. *Lokman Hekim J* 2021;11(3):400-10.
 58. Li S, Zhang R, Hu S, et al. Plasma Orexin-A Levels in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry* 2022;13:879414.
 59. Maness EB, Blumenthal SA, Burk JA. Dual orexin/hypocretin receptor antagonism attenuates NMDA receptor hypofunction-induced attentional impairments in a rat model of schizophrenia. *Behavioural Brain Res* 2023;450:114497.
 60. Lambe EK, Liu RJ, Aghajanian GK. Schizophrenia, Hypocretin (Orexin), and the Thalamocortical Activating System. *Schizophr Bull* 2007;33(6):1284-90.
 61. Al-Kuraishy HM, Abdulhadi MH, Hussien NR, et al. Involvement of orexinergic system in psychiatric and neurodegenerative disorders: A scoping review. *Brain Circ* 2020;6(2):70-80.
 62. Nishino S, Ripley B, Mignot E, et al. CSF hypocretin-1 levels in schizophrenics and controls: relationship to sleep architecture. *Psychiatry Res* 2002;110(1):1-7.
 63. Deutch AY, Bubser M. The Orexins/Hypocretins and Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007;33(6):1277-83.
 64. Chen PY, Chen CH, Chang CK, et al. Orexin-A Levels in Relation to the Risk of Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia Taking Antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018;22(1):28-36.
 65. Hocaoglu C, Taşkın Uyan T, Köroğlu A. Şizofreni: Etiyoloji, tanı ve tedavi yaklaşımlarında güncel durum. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2023;10(1):19-35.
 66. Li J, Wang Q, Qian J, et al. Correlation of serum Orexin-A level with cognitive function and serum inflammatory cytokines in epileptic patients. *Am J Transl Res* 2023;15(6):4110-7.
 67. Perucca P, Bahlo M, Berkovic SF. The Genetics of Epilepsy. *Annu Rev Genom Hum Genet* 2020;21(1):205-30.
 68. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1333-48.
 69. Henning O, Heuser K, Larsen VS, et al. Temporal lobe epilepsy. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2023 Jan 30;143(2).
 70. Elahdadi Salmani M, Sarfi M, Goudarzi I. Chapter Thirteen - Hippocampal orexin receptors: Localization and function. Ed: Litwack G. *Vitamins and Hormones*, Academic Press. 2022;393-421.
 71. Sheibani M, Shayan M, Khalilzadeh M, et al. Orexin receptor antagonists in the pathophysiology and treatment of sleep disorders and epilepsy. *Neuropeptides* 2023;99:102335.
 72. Ng MC. Orexin and Epilepsy: Potential Role of REM Sleep. *Sleep* 2017;40(3):zsw061.
 73. He Z, Wang X, Ma K, et al. Selective activation of the hypothalamic orexinergic but not melanin-concentrating hormone neurons following pilocarpine-induced seizures in rats. *Front Neurosci* 2022;16:1056706.
 74. Li J, Wang Q, Qian J, et al. Correlation of serum Orexin-A level with cognitive function and serum inflammatory cytokines in epileptic patients. *Am J Transl Res* 2023;15(6):4110-7.