

# Narkolepsi ve Oreksinler

## Narcolepsy and Orexins

Makbule GEZMEN KARADAĞ<sup>1</sup>, Meral AKSOY<sup>2</sup>

### ÖZET

Uyku oldukça kompleks ve mekanizması net olarak çözülmemiş karmaşık bir süreçtir. Gece/gündüz uyumasına ve yaşamın 1/3'ü uykuyla geçmesine rağmen hâlâ uykunun moleküler mekanizmasıyla ve uyku/uyanıklık regülasyonu ile ilgili bilinmeyenler vardır. Uyku/uyanıklık dönemi, nörotransmitter ve bazı nöromodülatörler gibi karışık bir ağ sistemi ile kontrol edilmektedir. 1970'li yıllarda beyinde monoamin ve asetilkolin sistemlerinin ilişkisinin uyku düzenlenmesinde rolü olabileceği belirtilmiştir.

Gündüz aşırı uyuma, katapleksi ve uykuda hızlı göz hareketi ile karakterize olan ve "kronik uyku bozukluğu" olarak tanımlanan narkolepsi hastalığında oreksinlerin rolünün ortaya çıkması, uyku fiziolojisinde yeni pencereler açmıştır. Narkolepsi tanısı almış ve katapleksi hikâyesi olan kişilerin %90'ında oreksin yetersizliği tanımlanmıştır. Oreksin A ve oreksin B, pre-pro oreksin geninden üretilen ve yeni keşfedilen nöropeptidlerden olup, oreksin içeren hücreler lateral hipotalamusta bulunmaktadır.  $OX_1$  ve  $OX_2$  ise oreksinlerin keşfi ardından tanımlanan iki oreksin reseptörüdür. Yeni tanımlanan oreksin sisteminin fonksiyonel önemi hayvan ve insanlarda hızlı bir şekilde ortaya çıkarılmaktadır. Oreksin düzeyindeki anormalliklerin ise köpek, insan ve farelerde narkolepsiye neden olduğu belirtilmektedir. Oreksinlerin en önemli fonksiyonu normal uyku regülasyonu ile ilgilidir. Oreksinler uyku siklusunda kolinerjik ve monoaminergic sistem aktivitesini düzenlemektedir. Uyku dışında tanımlanan ve farmakolojik/nörokimyasal sistem üzerine olan fonksiyonlarını ise yiyecek alımı regülasyonuna, enerji homeostazına, nöroendokrin ve otonomik sinir sistem aktivitesine etki ederek yapmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Uyku, narkolepsi, oreksin

<sup>1</sup>Dr.,  
Hacettepe Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Hastanesi, Beslenme  
Bilimleri Kliniği, ANKARA

<sup>2</sup>Prof. Dr.,  
Hacettepe Üniversitesi Sağlık  
Bilimleri Fakültesi Beslenme ve  
Diyetetik Bölümü, Beslenme  
Bilimleri Ana Bilim Dalı, ANKARA

#### İletişim Adresi:

Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ  
Hacettepe Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Hastanesi, Beslenme  
Bilimleri Kliniği, ANKARA  
E-mail: mgezmen@hacettepe.edu.tr

**SUMMARY**

Sleep is a highly complex state that remains as one of the great mysteries in neuroscience. Although sleep/wake cycles are repeated every day and night and almost one-third of our lifetime is spent sleeping, the molecular mechanisms of sleep wake regulation have remained little understood. Sleep and wakefulness are controlled by a complex network of neurotransmitters and neuromodulators. A classic model presented in the 1970's focused on the interaction of monoamine and acetylcholine systems in the brainstem.

The discovery that orexins are involved in narcolepsy, a disorder associated with excessive daytime sleepiness, cataplexy and unusually rapid eye movement sleep, opens a new field of investigation in the area of sleep physiology. Approximately 90% of people diagnosed as having narcolepsy with cataplexy are orexin ligand deficient. Orexin A and orexin B are newly discovered neuropeptides processed from pre-pro orexin. Orexin containing cells are located exclusively in the lateral hypothalamus. Two known receptors,  $OX_1$  and  $OX_2$  have been reported. The functional significance of the orexin system is rapidly emerging in both animals and humans. Orexin abnormalities cause narcolepsy in dog, human and mice. The role of the orexin system in normal sleep regulation is more uncertain. We believe orexin cells drive cholinergic and monoaminergic activity across the sleep cycle. Other functions are suggested by pharmacological/neurochemical experiments. These include regulation of food intake, energy homeostasis, neuroendocrine function and autonomic nervous system activity.

**Key Words:** *Sleep, narcolepsy, orexin*

**TANIM**

Uyku; bilincin geçici kaybolması, organik faaliyetlerin özellikle sinir duyusunun ve istemli kas hareketlerinin azalmasıyla ortaya çıkan normal, geçici, periyodik ve psikofizyolojik bir durumdur. Yapılan çeşitli araştırmalarda hayvanların uykusuz bırakılmalarıyla birlikte yaşamlarını tehlikeye sokacak birçok patofizyolojik olaylarla karşılaştıkları görülmüş, uyku ve dinlenme sürecinin canlıların yaşamlarında önemli bir yeri olduğu ortaya konmuştur (1,2).

Uykunun oluşumu ve düzeni için en kabul gören nöroanatomik model; kolinerjik (asetilkolin vb.) ve monoaminerjik (serotonin, epinefrin, norepinefrin dopamin vb.) nöronlar arasındaki iki taraflı baskılayıcı ilişkileri içeren modeldir (1,3).

Elektrofizyolojik çalışmalar; uykunun durgun olmayan bir süreç olduğunu göstermektedir (1,2). Uykunun beş farklı dönemi bulunmaktadır: Bunlardan birisi, her 90 dakikada birbirini nöbetleşerek izleyen hızlı göz hareketi (REM) dönemi ve diğeri de hızlı göz hareketi olmayan (NREM) dönemdir. Bu dönemleri içine alacak şekilde bir tanım yapılırsa, uyku ile uyanıklık arasında "beş uyku dönemi" bulunan periyodik geçişler olduğu söylenmektedir (4).

Bir semptom olarak uyku sorunlarıyla hemen hemen her hastalıkta karşılaşılmaktadır. Gelişen teknolojinin katkısıyla önemli adımlar atılmış ve yıllar içinde de çalışmalar "uyku tıbbı" başlığı altında toplanmaya başlanmıştır. Son yıllarda uyku bozuklukları ele alınırken farklı tablolar tanımlanmış ve bozukluklar sınıflandırılmıştır (4). Bu çalışmada, uyku bozukluğu hastalıklarından biri olan narkolepsi üzerinde durulacak ve orek-

sinlerin bu hastalıktaki rolleri ile ilgili bilgi verilecektir.

## NARKOLEPSİ

Kronik uyku bozukluğu olarak bilinen “narkolepsi” hastalığı 1877 yılında Westphal, 1880 yılında ise Gelineau tarafından tanımlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Uyku Hastalıkları Kurumuna göre hastalarda tanı; gündüz aşırı uyuma olması ve bunun üç aydır devam etmesi; katapleksi hikâyesi; uyku paralizi; hipnagogik halüsinasyonlar ve bölünmüş uyku varlığı olması; yapılacak olan polisomnografik testler ve HLA DQB1\*0602 genetik taraması ile konulmaktadır. Son zamanlarda narkolepsili hastalardaki oreksin düzeylerinin düşük olması nedeni ile bu hastalarda tanı, oreksin düzeylerine bakılarak da konulmaktadır (5,6). Serebrospinal sıvı (CSF)’da oreksin veya plazma oreksin analizi rutin olarak yapılmamasına ve tanı kriterleri içinde yer almamasına karşın, narkolepsi tanısında kullanılabilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir (7-10).

## Prevalans ve İnsidans

Hastalığın önemli bir semptomu olarak bilinen katapleksi ile birlikte görülen narkolepsi insidansı 0.74/100.000/yıl, katapleksi olmadan görülen narkolepsi insidansı ise 1.37/100.000/yıl’dır. Yapılan bir meta-analiz çalışmasının sonucunda da narkolepsi prevalansının 25-50/100.000 olduğu belirtilmiştir (11). Beş Avrupa ülkesinde yapılan çalışmada ise hastalık prevalansı 47/100.000 olarak bulunmuştur. Ülkelerin kendi sınırları içinde yaptığı çalışmalara göre; hastalık prevalansı Japonya’da 590/100.000, Hong Kong’da 1-40/100.000, İtalya’da 40/100.000, Su-

udi Arabistan’da 40/100.000, İsrail’de ise 0.23/100.000 olarak saptanmıştır (12).

Hastalığın görülmesinde cinsiyet önemli bir etmen olmayıp, erkek ve kadınlarda aynı sıklıkla rastlanmaktadır (13). İlk belirtilerin adölesan dönemde (15-25 yaş) ortaya çıkış oranı %70-80’dir (14,15).

Narkolepsinin genetik yatkınlığı 1940’lı yıllardan itibaren hastaların ailesel hikâyelerinin olduğuna yöneliktir (13,16). Son yıllardaki çalışmalarda narkolepsili ailesel hikâyesi olan olguların sayısı incelenmiş, bu oranın Japonya’da %4.3; ABD’de %6; Fransa’da %7.6; Kanada’da ise %9.9 olduğu saptanmıştır (16).

## Patofizyoloji ve Etiyoloji

Hastalığın patofizyolojisi henüz net olarak bilinmemekte, ancak narkolepsili hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kolinerjik ve monoaminerjik nörotransmitter sistemler arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkabileceği belirtilmektedir. Azalan monoaminerjik ton, kolinerjik hiperaktivite ve kolinerjik hipersensitivite ve dolayısıyla da uykusuzlukla birlikte REM anormallikleri oluşmaktadır (16,17).

## Semptomlar

Narkolepside iki önemli semptom; gündüz aşırı uyuma (EDS) ve katapleksidir.

**Gündüz aşırı uyuma:** Hastaların gündüz uyuması değişimle birlikte, genelde 2 saatte bir gerçekleşir. Uyku, çevresel faktörlere bağlı olarak bir saat veya daha fazla sürebilir. Hastalar uyurken REM döneminindedir. Gündüz olan bu uyku atakları konuşurken, araba sürerken veya ayakta olabir. Hastalar uyurken bölünmeler yaşayabilmekte, fakat bu uyuma sürecinde uyuduklarını hissetmemektedir

(18,19). EDS, hastaların %90'ında görülmektedir (2).

**Katapleksi:** Duygusal etkenlerle hastaların kas tonusunda düşüklük oluşmasıdır. Yaklaşık olarak tüm hastaların %60-100'ünde, pediatrik olguların ise %80'inde katapleksi görülmektedir (13,18,19). Aile çalışmalarında birinci dereceden akrabalarda diğer narkolepsili hastalara göre katapleksiye %10-40 oranında daha fazla rastlanmıştır (20). Kataplektik olaylarda hastalarda sıklıkla ya gülme ya da sinirlilik olduğu rapor edilmiştir. Hastalar katapleksiye; göz karaması, konuşamama, baş dönmesi, dizlerin kilitlenmesi ve kollarını hareket ettirememeye olarak tanımlanmaktadır (20,21).

**Diğer semptomlar:** EDS ve katapleksi gibi semptomların yanı sıra hastalarda hipnagogik halüsinasyonlar (duyusal veya görsele) ve uyku paralizine rastlanmaktadır. Uyku paralizinde kol, bacak ve baş hareket ettirememeye ve hatta nefes alamama gibi durumlar söz konusudur. Narkolepsili hastalarda hipnagogik halüsinasyonlar %40-60, uyku paralizi ise %17-80 oranında görülmektedir (18,22). Çalışmalarında tüm bu semptomları birlikte gösteren hastaların %15-25 oranında olduğu belirtilmektedir (19).

Narkolepsili hastalarda diğer bir semptom ise kardiyovasküler bozukluklardır. Uyanırken otomatik sinir sistemi fonksiyon bozukluğu nedeni ile kalp atım hızında artma ve kan basıncında değişiklikler gözlemlenebilir. Özellikle katapleksi sırasında kalp atım sayısının artabileceği belirtilmektedir (23). Guillemainault ve ark., yaptıkları çalışmada narkolepsili hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre gece uykusunun ikinci ve üçüncü dönemlerinde kan basıncında değişiklik olmadığını, fakat katapleksi sırasında

kalp atım sayısında artış olduğunu saptamışlardır (24).

Narkolepsili hastalarda kardiyovasküler hastalık oluşum riskinin dışında nöropeptid düzeylerinin değişmesi ile enerji homeostazında da değişiklikler oluşacağından, obezite ve insüline bağımlı olmayan diyabet gelişebileceği belirtilmektedir (25).

Narkolepsi, hastaların yaşam kalitesi ve güvenliğini etkileyen bir hastalık olduğu için, yukarıda belirtilen tüm bu fizyolojik semptomların yanı sıra hastalarda psikolojik problemlerin de olduğu saptanmıştır (26,27). Bu problemler nedeni ile de hastalar endişe, kendine güvenememe, tembel olarak adlandırılma gibi psikososyal problemler yaşamaktadır (28,29).

## Tedavi

Sosyal aktivitelerinde semptomların kontrol altına alınabilmesi için hastanın tedavisi çok önemli hale gelmektedir. Doğrudan bir tedavi bulunmamasına karşın, semptom sayısı ve/veya görülme sıklığı azaltılabilmektedir. Narkolepsilere uygulanan tedavinin başında ilaç kullanımı (amfetamin benzeri uyarıcılar, modafinil, trisiklik antidepressanlar vb.) ve psikiyatrik uygulamalar yer almaktadır (30,31).

## OREKSİNLER

### Oreksinin Tanımı ve Vücutta Bulunduğu Yerler

1998'li yılların başında birbirinden bağımsız iki araştırma grubu, dorsal ve lateral hipotalamusun nöronal perikaryasında bulunan iki hipotalamik nöropeptid tanımlamışlardır. 1998'li yılların sonuna doğru ise oreksin A ve oreksin B olarak tanımlanan bu iki nöropeptidin önceden bilinen orphan G proteini-eşleşmeli

reseptör (GPCRs) için endojen ligand olarak tanımlandığı ve oreksinlerin dışında pre-pro oreksin ile  $OX_1R$  (oreksin reseptörü 1) ve  $OX_2R$  (oreksin reseptörü 2) olduğu saptanmıştır. Oreksinler orphan G proteini-eşleşmeli reseptörleriyle yakın ilişkili olan  $OX_1R$  ve  $OX_2R$ 'yi aktive ederler (32-34).

Oreksinlerin ratlarda yiyecek alımını uyardığı, oreksin mRNA'nın açlıkla düzenlendiği ve aç bırakılan hayvanlarda pre-pro oreksin mRNA düzeyinin yükselmesiyle orantılı olarak yiyecek tüketiminin arttığı gözlenmiştir. Tüm bunlar çerçevesinde bu peptidlere Yunanca'da "iştah" anlamına gelen "orexis" kelimesinden dolayı oreksin ismi verilmiştir. Terminolojide, sekretinle hipotalamik yerleşiminin benzer olduğu düşünüldüğü için hipokretin (hypocretin) olarak da kullanılabilir (32,35).

Oreksin A ve oreksin B tekli öncü polipeptid olan pre-pro oreksinden üretilmektedir. İnsanlarda pre-pro oreksin geni 17q21 kromozomu üzerine yerleşiktir. Oreksin A 33 aminoasitlik, oreksin B 28 aminoasitlik bir peptiddir. Oreksin B'nin aminoasit yazılışı oreksin A'nın %46'sına benzemektedir (36).

Oreksin reseptörleri insanlarda suprakiasmatik çekirdeklerde, hipofiz bezinde, periferik dokularda (kalp, karaciğer, böbrek, akciğer) testis ve bağırsakta çok az olmakla birlikte bulunmaktadır (37,38).

Rat beyinde pre-pro oreksin; mRNA perifornikal, lateral ve dorsal hipotalamustaki nöronların etkisi altındadır (17,39). Nakabayashi ve ark.nın yaptığı çalışmada pre-pro oreksin için mRNA ekspirasyonunun; böbrek, adrenal bez, pankreas, plasenta, mide, ileum, kolon ve kolorektal epitel hücrelerinde olduğu tanımlanmıştır. Bu sonuç, oreksin A

yapımının insan periferik dokularında da olduğunu göstermektedir (40). Oreksinin pankreasin endokrin hücrelerinde de olduğu saptanmış, fakat buradaki fonksiyonel önemi net olarak tanımlanamamıştır (41). Oreksin A oreksin B'ye göre doku ve kanda daha fazla miktarda bulunmaktadır (35).

Oreksin nöronları beynin değişik bölgelerinde yer almaktadır. Daha çok lateral hipotalamus, perifornikal hipotalamus, arcuate çekirdek ve paraventriküler hipotalamik çekirdekte olup, onun dışında; serebral kortekste, talamusun medial yapılarında, limbik sistem ve beyin sapında da görülmektedir (8). Beyinde oreksin nöronlarının bulunduğu bölgelerin hasar görmesi veya nörodejeneratif hastalıklar (Huntington's hastalığı, Guillain-Barre sendromu, Parkinson hastalığı gibi) bu nöronların kaybına neden olabilmektedir (8,42).

### Oreksinlerin Uyku ve Uyku Bozukluğu Üzerine Fonksiyonları

Lokus koreuleus, tuberomamiler çekirdek, pontin ve lateral dorsotegmental çekirdek gibi uyku-uyanıklık döngüsünde yer alan beyin bölgelerinde oreksin-IR sinir liflerinin görülmesi oreksinlerin uykuda etkili olduğunu göstermektedir (34).

Espana ve ark. ile Huang ve ark., ratların lateral ventrikülüne kısa süreli oreksin infüzyonu yaparak elektroensefalografik (EEG) ve elektromiyografik (EMG) değişikliklerle uyanıklığın arttığını saptamış, çalışma sonucu olarak da oreksinlerin beyinde buldukları yer itibarıyla psikiyatrik ve nörolojik hastalıklardan etkilenebileceğini belirtmişlerdir (43,44).

Oreksin nöronları uykudan uyanıklığa geçiş dönemi olan REM'de aktif, derin uykunun yaşandığı NREM'de ise daha

Makbule GEZMEN KARADAĞ ve ark.

az aktiftir (45,46). Martinez ve ark. ratlarda yaptıkları çalışmada gün içerisinde nazaran gece boyunca oreksinin salınım düzeyinin daha yüksek ve uyanıklıkta oreksinin salınımının daha az olduğunu saptamışlardır (47). Oreksinin nöromodülatör sistemde uyku/uyanıklık düzeyiyle ilişkili olan monoaminerjik sistem ve kolinerjik sistemin aktivitelerini de kontrol etmektedir. Çalışmalarda oreksinin (özellikle oreksinin A) enjeksiyonunun ratlarda beynin bazı bölgelerindeki monoaminerjik nöronların oranını arttırdığı bulunmuştur. Oreksinin sinyallerindeki kaybın da monoaminerjik tonun azalmasına, dolayısıyla da uyku/uyanıklık siklusunun değişmesine neden olduğu saptanmıştır (48-52).

### Narkolepside Oreksinler

Kronik uyku bozukluğu hastalığı olan narkolepsi patolojisinde oreksinin olası rolleri çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir (8,53). Sağlıklı kişilere göre, narkolepsili hastaların %85-95'inde oreksinin nöronlarının %93 oranında az olduğu belirtilmektedir (54-56). Nishino yaptığı çalışmalarda oreksinin nöronlarının kaybına bağlı olarak hastalarda oreksinin A azalmasının olduğunu, fakat narkolepsili doberman türü köpeklerde genetik olarak oreksinin nöron dejenerasyonunun bulunmadığını belirtmiştir (32).

Fare ve köpekler üzerinde yapılan moleküler genetik çalışmalarda ve insanlarda yapılan *histopatolojik analizler* sonucunda narkolepsili hastaların plazma ve CSF oreksinin A düzeyinin düşük olduğu, oreksinin ve/veya oreksinin reseptörleri yetersizliğiyle narkolepsi oluşabileceği belirtilmektedir (17,57-59). *Pre-pro oreksinin* yetersizliği oluşturulan farelerde de insan narkolepsisine benzer davranışsal

eğilimler, uyku/uyanıklık dönemi bozukluğu ve oreksinin yetersizliği görülmektedir (17,46).

$OX_2R$ 'yi kodlayan genin mutasyonu ile oluşan "canine tipi narkolepsi", hastalarda 1973-1974 yıllarında tanımlanmıştır (16,38,46). Köpek ve insanlarda sonradan görülen narkolepsinin ise "canine" narkolepsiyle ilişkili olmadığı, oreksinin A yetersizliğiyle ortaya çıktığı saptanmıştır. Sonradan ortaya çıkan narkolepsi olgularında çevresel etkenlerin de söz konusu olabileceği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda psikolojik stres, düzensiz uyku süresi ve uyuma saati, uyku/uyanıklık sürecindeki değişim, boşanma, kaza, hastalık ve gebelik gibi çevresel etkenlerin kişilerde hastalığın ortaya çıkmasını hızlandırdığı görülmektedir (16,53). Çevresel etkenlerin hastalığı ortaya çıkarmadaki etkisi monozigot ikizlerin %25-31'inde sadece ikizlerden birinde hastalığın görülmesinden de anlaşılmaktadır (13,16,59).

Narkolepsili hastalarda çevresel etkenler nedeni ile veya genetik olarak oreksinin eksikliğinin oluşmasının dışında inflamasyonun da oreksinin nöronlarında kayba neden olabileceğini Gerashchenko ve Shiromani yaptığı bir çalışmada göstermiştir (60). Çalışmada 30 gün boyunca ratların lateral hipotalamusuna düzenli olarak lipopolisakkarid infüze edilmiş ve 30 gün sonra lateral hipotalamusta oreksinin düzeyinde %29.7 azalma saptanmıştır.

*Narkolepsili hastalarda tüm bu nedenlerden dolayı ortaya çıkan oreksinin yetersizliği sonucu, hastalarda kolinerjik hiperaktivite, dolayısıyla katapleksi, hipnagogik halüsinasyonlar ile uyku paralizisi görülmektedir. Dopaminerjik hi-poaktivite ile birlikte de hastalarda aşırı gündüz uyuma ve davranış bozuklukları*

gözlennmektedir (61). Tüm bu sonuçlar narkolepside oreksinlerin rollerini açıkça ortaya koymaktadır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemizde narkolepsi prevalansının çok düşük olduğu tahmin edilmekte, ancak net olarak bilinmemektedir. Bunun nedenlerinden biri; tanı konulabilmesi için gerekli sistemi mevcut olan laboratuvarların sayısının hem yetersiz olması hem de yaygın olarak bulunmamasıdır. Bu veriler, ülkemizin sağlık politikaları arasında yer alması ve ele alınması gereken konulardan birinin de uyku laboratuvarlarının sayısının artırılması olduğunu ve var olanların da sistem açısından geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Hastaların sosyoekonomik sorunlarının yanı sıra uykusuzluğun önemsenmemesi, sık sık uyumanın “şekerleme yapmak” olarak algılanması ve tanı konulması için gerekli merkezlerin yerinin bilinmemesi ve/veya bu merkezlere gitme imkânının bulunmaması ülkemizde hastalık tanısının konulmasını güçleştirmektedir. Kronik bir uyku bozukluğu olan narkolepsinin sadece “şekerleme yapmak” olmadığının bilinmesi için hastalığı tanıttıcı broşürler hazırlanıp hastanelerde ve/veya kişilerin ulaşabileceği yerlerde dağıtılması, yine hastalık hakkında aydınlatıcı gazete yazılarının ve makalelerin yazılması, televizyon/radyo programlarının yapılması ve tanı konulabilecek merkezlerin yerlerinin belirtilmesi önerilmektedir. Bu sayede, bilgilendirilmiş bir toplumun hastalık semptomlarının görülmesiyle birlikte narkolepsinin basit bir uyku bozukluğu olmadığını anlayacağı ve tanı konulmasının kolaylaşacağı düşünülmektedir.

Narkolepsi gibi uyku bozuklukları hastalıklarının tedavisinde multidisipliner yaklaşım esas alınmalıdır. Bu konuda uzman doktor, psikolog, hemşire, sosyal hizmet uzmanı ve diyetisyen hastalıklarının tedavisi için iş birliği halinde çalışmalıdır.

Yapılacak çalışmalarla narkolepsi ile ilgili tedavi yöntemleri artırılmalıdır. Hastalarda ileriki dönemlerde tedavi için oreksin hücre transplantı, gen tedavisi ve farmakolojik ajanlarla kısa süreli ve düşük dozlarda oreksin enjeksiyonu düşünülmelidir. Bu tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için yapılacak olan çalışmalar uzun süreli ve detaylı olduğundan, uygulamada sonuç alınması zaman alacaktır.

Narkolepsili hastalarda plazma ve CSF oreksin düzeyinin düşük olduğu hatırlanacak olunursa, yapılacak yeni çalışmalarda oreksin ile ilişkili diğer nöropeptid, hormon, aminoasit ve yağ asitlerinin de analizinin yapılması hastalığa farklı boyutlardan bakılmasında önemli olacaktır.

## KAYNAKLAR:

1. Hungs M, Mignot E. Hypocretin/orexin, sleep and narcolepsy. *Bioessays* 2001;23(5):397-408.
2. Taheri S, Zeitler JM, Mignot E. The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. *Annu Rev Neurosci* 2002;25:283-313.
3. Gennaro LG, Ferrara M. Sleep spindless: An overview. *Sleep Med Rev* 2003;7(5): 423-40.
4. Özgen F. Uyku ve uyku bozuklukları. *Psikiyatri Dünyası* 2001;5:4148.
5. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and Coding Manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2001.
6. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998;50(Suppl 1):16-22.
7. Allen RP. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Sleep Med* 2000;1:147-8.
8. Baumann CR, Bassetti CL. Hypocretins (orexins) and sleep-wake disorders. *Lancet Neurol* 2005;4(10):673-82.
9. Kanbayashi T, Yano T, Ishiguro H, Kawanishi K, Chiba S, Aizawa R, et al. Hypocretin-1 (orexin-A) levels in human lumbar CSF in different age groups: infants to elderly persons. *Sleep* 2002;25(3):337-9.

## Makbule GEZMEN KARADAĞ ve ark.

10. Bassetti C, Gugger M, Bischof M, Mathis J, Sturzenegger C, Werth E, et al. The narcoleptic Borderland: a multimodal diagnostic approach including cerebrospinal fluid levels of hypocretin-1 (orexin A). *Sleep Med* 2003;4(1):7-12.
11. Longstreth WT, Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, Van Belle G. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 2007;30(1):13-26.
12. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002;58(12):1826-33.
13. Thorpy M. Current concepts in the etiology, diagnosis and treatment of narcolepsy. *Sleep Med* 2001;2(1):5-17.
14. Hamet P, Tremblay J. Genetics of the sleep-wake cycle and its disorders. *Metab Clin Exp* 2006;55(Suppl2):7-12.
15. Wise MS. Childhood narcolepsy. *Neurology* 1998;50 (Suppl 1):37-42.
16. Dauvilliers Y, Billiard M, Montplaisir J. Clinical aspects and pathophysiology of narcolepsy. *Clin Neurophysiol* 2003;114(11):2000-17.
17. Mieda M, Yanagisawa M. Sleep, feeding, and neuropeptides: roles of orexins and orexin receptors. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12(3):339-45.
18. Dauvilliers Y, Maret S, Tafti M. Genetics of normal and pathological sleep in humans. *Sleep Med Rev* 2005;9(2):91-100.
19. Aldrich MS. Diagnostic aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998;50(Suppl 1): 2-7.
20. Ohayon MM, Ferini-Strambi L, Plazzi G, Smirne S, Castrovova V. Frequency of narcolepsy symptoms and other sleep disorders in narcoleptic patients and their first-degree relatives. *J Sleep Res* 2005;14(4):437-45.
21. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol* 1997;52(1):27-78.
22. Hayaishi O, Urade Y. Prostaglandin D2 in sleep-wake regulation: recent progress and perspectives. *Neuroscientist* 2001;8(1):12-5.
23. Guilleminault C, Heinzer R, Mignot E, Black J. Investigations into the neurologologic basis of narcolepsy. *Neurology* 1998;50(Suppl 1):8-15.
24. Guilleminault C, Quera Salva MA, Mancuso J, Hayes B. Narcolepsy, cataplexy, heart rate, and blood pressure. *Sleep* 1986;9(1Pt 2):222-6.
25. Hara J, Yanagisawa M, Sakurai T. Difference in obesity phenotype between orexin-knockout mice and orexin neuron-deficient mice with same genetic background and environmental conditions. *Neurosci Lett* 2005;380(3):239-42.
26. Douglas NJ. The Psychosocial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998;50(Suppl 1):27-30.
27. Vignatelli L, D'Alessandro R, Mosconi P, Ferini-Strambi L, Guidolin L, De Vincentiis A, et al. Health-related quality of life in Italian patients with narcolepsy: The SF-36 health survey. *Sleep Med* 2004;5(5):467-75.
28. Tucci V, Stegagno L, Vandi S, Ferillo F, Palomba D, Vignatelli L, et al. Emotional information processing in patients with narcolepsy: a psychophysiological investigation. *Sleep* 2003;26(5):558-64.
29. Salomon RM, Ripley B, Kennedy JS, Johnson B, Schmidt D, Zeitzer JM, et al. Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (orexin-A) levels in control and depressed subjects. *Biol Psychiatry* 2003;54(2):96-104.
30. Billiard M. The Pharmacological treatment of narcolepsy. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8 (Suppl 2):90-1.
31. Fry JM. Current issues in the diagnosis and management of narcolepsy. *Neurology* 1998;50 (Suppl 1):1.
32. Nishino S. The hypocretin/orexin system in health and disease. *Biol Psychiatry* 2003;54(2):87-95.
33. Smart D, Jerman CJ. The physiology and pharmacology of the orexins. *Pharmacol Ther* 2002;94(1-2):51-61.
34. Chung S, Civelli O. Orphan neuropeptides: novel neuropeptides modulating sleep or feeding. *Neuropeptides* 2006;40:233-43.
35. Spinazzi R, Andreis PG, Rossi GP, Nussdorfer GG. Orexins in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Pharmacol Rev* 2006;58(1):46-57.
36. Sakurai T. Orexins and orexin receptors: implication in feeding behaviour. *Regul Pept* 1999;85(1):25-30.
37. Rodgers RJ, Ishii Y, Haltford JCG, Blundell JE. Orexins and appetite regulation. *Neuropeptides* 2002;36 (5):303-25.
38. Mitsuma T, Hirooka Y, Kayama M, Mori Y, Yokoi Y, Rhue N, et al. Radioimmunoassay for orexin A. *Life Sci* 2000;66(10):897-904.
39. Bellinger LL, Bernardis LL. The dorsomedial hypothalamic nucleus and its role in ingestive behavior and body weight regulation: lessons learned from lesioning studies. *Physiol Behav* 2002;76(3):431-42.
40. Nakabayashi M, Suzuki T, Takahashi K, Totsune K, Muramatsu Y, Kaneko C, et al. Orexin-A expression in human peripheral tissues. *Mol Cell Endocrinol* 2003;205(1-2):43-50.
41. Quedraogo R, Naslund E, Kirchgessner AL. Glucose regulates the release of orexin-A from the endocrine pancreas. *Diabetes* 2003;52(1):111-7.
42. Petersen A, Gil J, Maat-Schieman MLC, Björkqvist M, Tanila H, Araújo IM, et al. Orexin loss in Huntington's disease. *Hum Mol Gene* 2005;14(1):39-47.
43. Espana RA, Baldo BA, Kelley AE, Berridge CW. Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action. *Neuroscience* 2001;106(4):699-715.
44. Huang ZL, Qu WM, Li WD, Mochizuki T, Eguchi N, Watanabe T, et al. Arousal effect of orexin depends on activation of the histaminergic system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(17):9965-70.
45. Espana RA, Scammell TE. Sleep neurobiology for the clinician. *Sleep* 2004;27(4):811-20.
46. Mignot E. Sleep, sleep disorders and hypocretin (orexin). *Sleep Med* 2004;5(Suppl 1):2-8.
47. Martinez GS, Smale L, Nunez AA. Diurnal and nocturnal rhythms show rhythms in orexinergic neurons. *Brain Res* 2002;955(1-2):1-7.
48. Eggemann E, Serafin M, Bayer L, Machard D, Saint-Mieux B, Jones BE, et al. Orexins/hypocretins excite basal forebrain cholinergic neurons. *Neuroscience* 2001;108(2):177-81.
49. Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *J Comp Neurol* 2005;493(1): 92-8.
50. De Lecea L, Sutcliffe JG. The hypocretins and sleep. *The FEBS Journal* 2005;272(22):5675-88.



51. Sutcliffe JC, De Lecea L. The hypocretins: setting the arousal threshold. *Nat Neurosci* 2002;3(5):339-49.
52. Koyama Y, Takahashi K, Kodama T, Kayama Y. State-dependent activity of neurons in the perifornical hypothalamic area during sleep and waking. *Neuroscience* 2003;119(4):1209-19.
53. Lees G, Coyne L. The orexins: a novel family of sleep regulating neuropeptides. *Curr Anaesth Crit Care* 2004;15:75-7.
54. Zeitler JM, Nishino S, Mignot E. The neurobiology of hypocretins (orexins), narcolepsy and related therapeutic interventions. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27(7):368-74.
55. Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev* 2005;9(4):269-310.
56. Gerashchenko D, Murillo-Rodriguez E, Lin L, Xu M, Hallett L, Nishino S, et al. Relationship between csf hypocretin levels and hypocretin neuronal loss. *Exp Neurol* 2003;184(2):1010-6.
57. Sakurai T. Roles of orexin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis. *Sleep Med Rev* 2005;9(4):231-41.
58. Koyama Y, Takahashi K, Kodama T, Kayama Y. State-dependent activity of neurons in the perifornical hypothalamic area during sleep and waking. *Neuroscience* 2003;119(4):1209-19.
59. Higuchi S, Usui A, Murasaki M, Matsushita S, Nishioka N, Yoshino A, et al. Plasma orexin-a lower in patients with narcolepsy. *Neurosci Lett* 2002;318(2):61-4.
60. Gerashchenko S, Shiromani PJ. Effects of inflammation produced by chronic lipopolysaccharide administration on the survival of hypocretin neurons and sleep. *Brain Res* 2004;1019(1-2):162-9.
61. Dalal MA, Schulz A, Beitinger P. Neuroendocrine and metabolic aspects of narcolepsy. *Somnologie* 2002;6:95-100.