

# Nöropeptid Y ve Stres İlişkisi

## *Neuropeptide Y and Stress*

Murat Gülsün, Lut Tamam, Fatih Özçelik

---

### ÖZET

Stres ve bireysel baş etme yetilerinin nörobiyolojik yönü birçok araştırmacının ilgi odağı olmuştur. Bir dizi çalışmada genetik değişkenler ile strese tepki düzeyleri ve yaşam olayları arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Nöropeptid Y stres esnekliğini düzenleyen sistemlerden biridir. Uzun süreli ya da tekrarlayan stres durumlarında nöropeptid Y beynin anahtar bölgelerinden salınır. Bu sistem stresle ilgili bozukluklara yatkınlığı farklı kişilerde farklı esneklikte işleyiş gösterir. Gen-çevre etkileşimleri için özellikle ilgi çekici olan strese duyarlı sinyal moleküllerini kodlayan genlerin değişimidir. Bu durum strese yatkınlığa ya da esnekliğe katkıda bulunabilir. Nöropeptid Y sistemi de strese davranışsal uyumda anahtar rol oynamaktadır. Nöropeptid Y düzeyinin azalmış olması tedaviye dirençli depresyonda ve travma sonrası stres bozukluğunda da gözlenmiştir. Düşük nöropeptid Y ekspresyonunun ya da strese yanıt olarak nöropeptid Y sisteminin yeterince işlevsel olmaması ve sonucunda ortaya çıkan stres esnekliğinin az olması stresle ilişkili bozukluklara yatkınlığı arttırabilmektedir.

*Anahtar Sözcükler:* Nöropeptid Y, stres, stres esnekliği

### ABSTRACT

The neurobiological aspects of stress and coping skills has been the focus of interest for many researchers. Some of the studies has shown that there is a significant relationship among genetically variables, stress response and life events. Neuropeptide Y is one of the systems regulating the stress response. Under the prolonged or repeated trauma neuropeptide Y is released from the brain's key areas. This system shows different levels of functioning in individuals with different levels of resilience. There is particular interest in the variations of genes that encode stress-sensitive signaling molecules during gene-environment interaction. This condition may contribute to susceptibility of stress or stress resilience. Neuropeptide Y system plays a key role in the adaptation to behavioral stress. The reduced levels of neuropeptide Y have also been observed in treatment-resistant depression and posttraumatic stress disorder. Lower level of neuropeptide Y expression and dysfunctional neuro-

peptide Y system in response to stress and resulting decreased stress resilience could increase susceptibility to stress-related disorders.

*Keywords: Neuropeptide Y, stres, stress resilience*

**G**ün geçtikçe artan psikiyatrik sorunlar ve tedavilerindeki kısıtlılıklar, tedaviye direnç durumu, psikiyatrik bozuklukların patofizyolojizini yeniden tanımlamayı, tanı, izlem ve tedavide yeni alternatifler aramayı gerekli kılmıştır. Nöropeptid Y'nin (NPY) stres ile ilişkisi özellikle stres esnekliği (stres resilience) üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar son on beş yılda ilgi odağı olmuştur. NPY başta travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) olmak üzere stresle ilişkilendirilen bozuklukların etiyopatogenezinde, tedavisinde, ve stres esnekliğini arttırmada önemli rol oynayan nörokimyasallardan biri olarak kabul edilmektedir.

Bu yazıda vulnerabilite ve esneklik gibi stresle ilgili kavramlar açıklandıktan sonra NPY'nin özellikleri ve stresle ilişkisi üzerinde durulacaktır.

## **Vulnerabilite (Zedelenebilirlik) ve Esneklik**

Neyin travmaya karşı bireyleri esnek kıldığı neyin bir tehlike ya da tehdide maruz kalındığında vulnerabiliteyi (zedelenebilirlik) arttırdığı konusu uzun süredir araştırmacıların ilgi odağı olmuştur.[1] Esneklik ve vulnerabilite ile ilgili kavramlar çok sayıda bilimsel disiplinle ilişkilidir. Esnekliğin aksine vulnerabilite henüz anlaşılır bir şekilde kavramlaşmamıştır.[2]

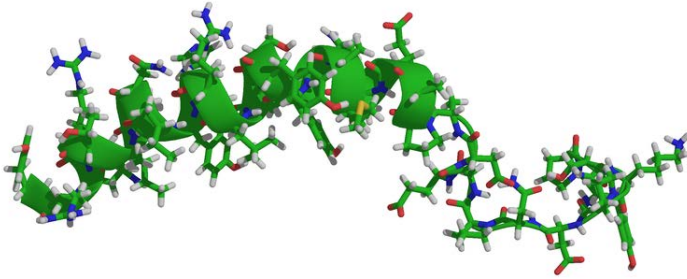
International Strategy of Disaster Reduction (Uluslararası Felaketleri Azaltma Stratejisi-ISDR), vulnerabiliteyi toplum veya bireyin felakete maruz kaldığında gelişen durumla baş edememe eğilimi olarak tanımlamıştır.[2] Ayrıca ISDR vulnerabiliteyi iç ve dış faktörler olarak iki ayrı grupta değerlendirmeyi tercih etmiştir. Dış faktörler; dış şoklar ve çevresel streslerle ilişkili iken iç faktörler travma ile baş edememe ile ilişkilidir. Vulnerabiliteyi ölçmek kolay değildir ancak hangi travmaya maruz kalındığında hangi faktörlerin vulnerabiliteyi arttırdığı veya azalttığına araştırılması bir gerekliliktir.[3] Esneklik ise zor yaşantılara karşı en uygun (optimal) koşullara geri dönebilme yetisi olarak tanımlanabilir ve organizmanın strese karşı olumlu uyumsal yanıtıdır.[4]

Strese karşı esneklik ve vulnerabiliteyi TSSB üzerinden tanımlamak daha açıklayıcı olacaktır. Çok sayıda araştırma travmatik stresi takiben TSSB gelişmesi için azalmış risk (resilience) veya artmış risk (vulnerability) ile ilgili aracı faktörlerin tanınmasına odaklanmıştır.[3] TSSB gelişme riskini arttıran pek

çok değişken vardır. Bu yatkınlaştırıcı durumlar; genetik yatkınlık, daha önceki travma öyküsü, önceden var olan psikiyatrik bozukluk, ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü, yetersiz destek sistemlerini içerir. Olay (örneğin; doğrudan fiziksel zarar, ya da tehdit edici faktöre yakınlık, travma süresi ve şiddeti), travmatize olmuş bireyin özellikleri, çevresel faktörlerin doğası ve aile-sosyal sistem özellikleri (örneğin; destekleyici özellikleri, sakinlik, endişelilik, uzaklık yakınlık, kaotik çevre gibi özellikler) gibi değişkenler TSSB gelişme riskini etkiler.[5] Bu değişkenler arasında sosyal destek özellikle önemlidir. Olumlu nitelikli sosyal destek strese olan esnekliği artırır, travmaya bağlı ruhsal bozukluk riskini, mortalite ve morbiditeyi azaltır.[5]

Bireyin duygusal durumu büyük oranda stresle baş etme yeteneği ile ilişkilidir. Duygusal iyilik hali, günlük olaylar ve stres faktörleri ile karşılaştığında bunları bireyin nasıl ele aldığına bağlıdır. Kronik ve akut strese maruz kalma hem duygudurum hem de anksiyete bozukluklarında önemli rol oynar. Duygudurum ve strese bağlı psikiyatrik bozukluklar vücudun stresi düzenleyen sistemlerinde önemli bir dengesizliğe yol açabilir. Ayrıca ağır alkolizm, bağımlılık ve bilişsel işlev bozuklukları ile yüksek birliktelik gösterir.[5]

Diğer birçok değişkenin yanısıra, NPY'nin de tutarlı olarak stres verici uyarana nörokimyasal, davranışsal ve hücreselel yanıtlarla mücadelede rol aldığı gösterilmiştir.[6] Bu yönüyle etyolojik olarak travma ile ilişkilendirilen bir çok psikiyatrik bozuklukta NPY'nin olası rolü incelenmeye değerdir.



Şekil.1. Nöropeptid Y'nin Yapısı [109]

## Nöropeptid Y

NPY ilk olarak 1982'de izole edilmiştir. Otuzaltı aminoasitten oluşan ve meli sinir sisteminde yüksek oranda bulunan bir polipeptittir. NPY pankreatik polipeptid ailesindedir. Yaygın olarak merkezi ve periferik sinir sisteminde bulunur. Beslenme, merkezi otonom işlevler, öğrenme, stres yanıt-

ları, cinsel ve motor davranışlar da dahil olmak üzere birçok nöroendokrin işlevin düzenlenmesinde görev aldığı gösterilmiştir.[7] NPY özellikle motivasyon ve duygusallık ile ilgili kortikal ve limbik bölgelerde yüksek oranlarda bulunur.

Periferik sinir sisteminde ise perivasküler sinir pleksuslarında, adrenal medullada, adrenerjik sinir uçlarında nöradrenalinle birlikte işlev görür.[8,9] NPY çoğunlukla sempatik sinirlerde bulunur, seyrek olarak parasempatik sinirlerde saptanabilir.[9,10]

Merkezi sinir sisteminde özellikle serebral korteks, hippokampus, talamus, hipotalamus ve beyin sapında yer alır.[9] NPY içeren sinir hücrelerinin gövdeleri arkuat nükleus, lokus sereleus, traktus solitariousta yoğun olarak saptanır. Bu sinirlerin terminal bölgeleri ise hipotalamus, beyin sapı ve diğer limbik alanlara uzanmaktadır. NPY hücrelerinin merkezi sinir sisteminde yaygın dağılım göstermesi nörobilişsel, affektif ve somatosensorial alanlarda işlev gösterdiğini düşündürmektedir.[10]

## Nöropeptid Y Reseptörleri

NPY reseptörü klasik G proteinle eşleştirilmiş reseptör (G protein coupled receptor-GPCR) ailesinin bir üyesidir. Bu reseptörler doğrudan iyon kanallarını açmak yerine hedef hücrede metabolik değişikliklere neden olan metabotropik reseptörlerdir.[11] Memelilerde beş alt tipi vardır. Dördü insanlarda işlevsel haldedir. NPY2R ve NPY4R'ün iştahın baskılanmasında, Y1 ve NPY5R alt tiplerinin beslenme uyarılmasında rol aldıkları bilinmektedir.[11]

### Reseptör Yerleşim Yerleri ve Etkileri

NPY ve NPY reseptörleri, amigdala, hipokampus, neokorteks, septum, kaudat putamen, hipotalamus ve locus seruleus gibi psikopatolojiden sorumlu bölgelerde yoğundur.[12] Bozulmuş merkezi NPY sinyalizasyonu depresyon, anksiyete, şizofreni, alkolizm ve TSSB patofizyolojisinde rol alabilir. Belirli şartlarda psikiyatri hastalarının plazma NPY düzeyleri sempatik tonus için ön belirleyici rolü görebilir. Depresif bireylerin beyin omurilik sıvısı (BOS) NPY düzeyleri bu bozuklukta merkezi sinir sistemindeki NPY disregülasyonun göstergesi niteliğindedir. NPY fizyolojik olarak duygusal ve davranışsal düzenlemede rol aldığından, bu alandaki bozulma psikopatolojinin gelişmesi ile ilgili bulunmuştur.[12]

NPY'nin fizyolojik etkileri NPY1R, NPY2R, NPY4R, NPY5R ve NPY6R olmak üzere 5 reseptör tarafından sağlanır. NPY1R, NPY2R ve NPY5R alt

tipleri, merkezi sinir sisteminde baskındır. NPY4R periferik sinir sistemi dokularında bulunurken NPY6R'ün işlevi anlaşılamamıştır.

NPY ve NPY reseptörleri gıda alımının düzenlenmesi, cinsel davranış, bilgi işleme, biliş, öğrenme ve bellek, kan basıncı kontrolü, sempatik aktivite, stres ve anksiyete düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu şekilde, NPY psikopatoloji ile ilgili fizyolojik süreçler ve davranışları düzenler. NPY neokortekste, hipokampus ve amigdalada inhibitor internöronlara yerleşir ve sıklıkla GABA ile birlikte bulunur. Hipokampus ve amigdalada NPY anksiyolitik bileşikler benzer bir işlev gösterir.[13]

## **Nöropeptid Y'nin Stres Esnekliğindeki Rolü**

İnsanlarda merkezi sinir sisteminde bulunan NPY'nin stres esnekliğine katkısı henüz yeterince bilinmemektedir. Bu konuda insanlarda stres esnekliği ile ilişkili çalışmalar plazma NPY düzeyleri ile yapılan çalışmalarla sınırlıdır. Stresin davranışsal etkileri ve NPY'nin rolü yaşamda kalma eğitimi alan aşırı stres altındaki askerler üzerine yapılan çalışmalar ile desteklenmektedir.[14,15] Yüksek plazma NPY düzeyi olan askerler stres sırasında daha cesaretli davranırken NPY düzeyi gösterenlerde dissosiyasyon belirtileri daha sık görülmüştür. Yüksek NPY düzeylerine sahip kişiler artan stres esnekliği ile yoğun stres altında daha iyi performans sağlayabilir.[6,16] Hayatta kalma kursu gören askerlerden bazılarında plazma NPY önemli ölçüde azalmış ve kurs bittikten sonra daha fazla dissosiyasyon belirtiler bildirilmiştir.[17] Bu gözlemler, NPY düzeylerindeki azalmanın travma sonrası dönemde stresle başa çıkma yeteneğinde bozulmaya yol açabileceğini desteklemektedir.

Periferik sinir sisteminde artmış NPY düzeylerinin insanlarda stres esnekliğini nasıl artırdığı tam olarak anlaşılamamıştır. Plazma NPY düzeyleri sempatik aktivitenin bir ölçüsü olmakla birlikte, strese davranışsal uyumdan sorumlu olan merkezi NPY ile paralellik göstermeyebilir.[18] Normal homeostatik koşullarda, travma ve kronik strese maruz kalınması NPY iletiminde upregülasyona yol açar. Bu durum kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve nörepinefrin gibi pro-stres transmitterlerinin uzamış etkinliğine neden olur. Ayrıca, bu süreç hipotalamo-pitüiter eksen (HPA) işlevini düzenleyerek normal HPA işlevlerine de döndürebilir. NPY'nin bu etkileri korku ve anksiyete, yanı sıra stres, depresyon, TSSB ve muhtemelen panik ve depresyon benzeri patofizyolojik durumlarda stresle başa çıkma yeteneğinde ve esneklikte artışa neden olabilir.[18,19] Travmaya maruz kalan kişilerden bazılarında daha önce travmaya maruz kalma, genetik yatkınlık veya diğer bilinmeyen faktörler ne-

deniyle yetersiz NPY yanıtı görülebilir. Engellenmiş NPY iletimi CRH, noradrenerjik hiperaktivite ve HPA'nın uyarılmasında artış ile sonuçlanabilir. Bu durum korku ve endişede artışa, HPA'da disregülasyona ve merkezi sinir sistemi işlevlerinde artışa neden olur. NPY2R reseptörünün katekolaminin baskılanmasına aracılık ettiği gösterilmiştir. Bu reseptör alt tiplerinin baskılama işlevi kalsiyum girişinin durdurulması ile olur. Bu iki süreç farklı kalsiyum kanalı alt tipleri ile ilişkilidir.[18,19] Tüm bunların fizyolojik ve davranışsal sonuçları, stres, depresyon, TSSB ve panik gibi psikopatolojilere eğilimi artırır.

NPY benzeri immünoreaktivite gösteren nöronlar merkezi sinir sisteminde özellikle de ön beyin limbik yapıları ve beyin sapında bol miktarda bulunmaktadır. Limbik alanlar, hipokampus, amigdala, korteks, stria terminalis, yatak çekirdeği (bed nucleus) stres yanıt sistemi ve duygusal davranış düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar.[6] NPY'nin ekspresyonuna aracılık eden diğer iki alan korku ve endişe durumunda işlev gören periaquaduktal gri madde ve septumdur.[6,7] NPY strese yanıtın birincil bölgesi olan hipotalamusta da yüksek oranlarda bulunur. Birçok çalışma ventrolateral medulla, lokus seruleus, soliter traktus, rafe çekirdeği ve nükleus pallidus gibi beyin sapı çekirdeklerinde A1 grubu nöronlarda NPY varlığını göstermiştir. Bütün bu bölgelerde NPY'nin işlev gördüğü nöronlarda psikiyatrik bozukluklarla ilişkili hormonlar ve transmitterler birlikte veya karşıt etkili olarak hareket ederler.[20] Bunlardan en dikkat çekici olanlar gama-amino bütirik asit (GABA), CRH ve norepinefrindir. Postmortem beyin doku araştırmalarında amigdala ve bazal ganglionlarda yüksek, hipokampus, korteks ve hipotalamusta ılımlı NPY benzeri immünoreaktivite bildirilmiştir.[20,21]

NPY reseptörleri beyin içinde heterojen olarak dağılmaktadırlar. Özel otoradyografik reseptör çalışmaları reseptöre özgül ligand kullanarak kemirgenlerde NPY'nin farklı alt tipleri için özgül bölgeleri ortaya koyan bir profil çıkarılmıştır.[22-25] Örneğin çalışmaların çoğunda kortekste, amigdalada ve beyin sapında yüksek NPY1R reseptör ekspresyonu bildirilmiştir. NPY2R ise hipokampus, beyin sapı ve septumda yüksek dağılıma sahiptir.[13,22,24] Hipotalamusun arkuat nükleusunda ve hipokampal dentat bölgede NPY5R reseptörünün yoğun olarak lokalize olduğu vurgulanmıştır.[26] Orta düzeyde ise limbik bölge ve beyin sapında yerleştiği bildirilmiştir.[13]

NPY reseptör alt tiplerinin beyindeki dağılımında belirgin türe özgü farklılıklar vardır.[22] Kemirgenlerin aksine, otoradyografi ve reseptör bağlantı çalışmaları postmortem insan beyin dokusunda NPY2R reseptörlerinin özellikle kortekste, hipokampus ve hipotalamusta ise NPY1R ve NPY5R reseptör-

lerine baskın olduğu bildirilmiştir.[26] Özellikle preklinik modellerden insana bütün bu çalışmalar NPY reseptör alt tiplerinin türlere özgü farklılıklarına dikkat edilmesi gerektiğini göstermişlerdir.

NPY'nin ilk anahtar rolü, stres ve anksiyeteyi yöneten beyin bölgelerinde NPY ve reseptörlerinin ekspresyonudur. NPY'nin pro-stres transmitterlerini baskılayarak merkezi sinir sistemi aktivitesinde azalmaya neden olduğu ve bu sayede stres ve anksiyeteye yanıtı kontrol ettiği kabul edilmektedir.[30] NPY'nin stresi azaltıcı ve anksiyolitik etkisi üzerine yapılmış önceki araştırmalar, NPY'nin GABAerjik ajanların (benzodiyazepin ve barbituratlar) merkezi sinir sistemi aktivitesini baskılayıcı etkisine benzerlik göstermesine dayanılarak yürütülmüştür. Örneğin NPY'nin merkezi olarak verilmesi ile EEG örüntülerinde baskılanma, sedasyon, antikonvülzan etkiler bildirilmiştir.[27-29] NPY'nin dışarıdan verilmesi tüm hayvan modellerinde anksiyolitik etki yapmaktadır. Yüksek labirent testi, sosyal etkileşim testi, korku davranışını baskılamaya dayanan modeller bunlar arasında sayılabilir. NPY ayrıca korkuya karşı irkilme davranışının baskılanmasını da artırır.[30] NPY'nin davranışsal stres yatıştırıcı işlevinin diğer endojen ajanlara baskınlığı dikkate değerdir.[30]

Bölgeye özgül enjeksiyonlar NPY'nin anksiyete üzerine etkilerini ayırt etmede kullanışlıdır. Bu çalışmalar ayrıca NPY'nin anksiyolitik etkisi için somumlu substratların tanınmasında da yardımcı olmaktadır.[13,31] NPY'nin sıçan amigdaliasına doğrudan verilmesinin fiziksel kısıtlanmaya karşı stres yanıtını azalttığı gösterilmiştir.[32] Bir başka çalışmada, NPY taşıyan viral ajanın direkt olarak sıçan amigdaliasına verilmesi yükseltilmiş artı labirent testine verilen anksiyete yanıtını azaltmıştır.[33] Ekzojen NPY'nin stres azaltıcı ve anksiyolitik etkisi birçok modelle desteklenmiştir. NPY2R reseptör alt tipi birçok araştırma sonucuna göre anksiyete oluşturucu etki gösterirken, NPY1R NPY'nin anksiyolitik etkisine aracılık eder.[34,35]

## Genetik Araştırmalar

NPY1 ve NPY2 reseptörler genleri köreltilmiş (knockout) fareler stres ve duygusal davranış açısından araştırılmıştır. NPY1R reseptör eksikliği anksiyete ve ilişkili davranışlarda artma ile sonuçlanmıştır.[34] Dolayısıyla NPY1R reseptör anksiyolitik etkiye aracılık edebilir. Öte yandan, NPY2R reseptörleri köreltilmiş farelerde streste azalma ve baş etme yetilerinde düzelme ve azalmış anksiyete göstermişlerdir. Bu durum bu alt tipin anksiyete oluşturucu etkisini desteklemektedir.[34,35] Transgenik ve knockout farelerle yapılan çalışmalarda elde edilen veriler NPY'nin anksiyolitik ve stresi azaltıcı etkisini destekle-

mektedir. NPY1R ve NPY2R'nin de sırasıyla anksiyolitik ve anksiyojenik etkisi genetik çalışmalarla desteklenmiştir.[35]

Çeşitli çalışmalarda, genetik değişkenler ile strese tepki düzeyleri ve yaşam olayları arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. İşlevsel genetik varyasyonlar stres esnekliğini azaltabilmektedir.[36,37] NPY stres esnekliğini düzenleyen sistemlerden biridir ve işlevsel genetik değişkenler bu esnekliği etkileyebilir. Uzun süreli veya tekrarlayan şekilde strese cevap olarak NPY beynin anahtar bölgelerinden salınır. Bu salınım stresin etkisini anlamamızı sağlayacak önemli bir mekanizma sunar.[38] Bu sistem stresle ilgili bozukluklara yatkınlığı, farklı kişilerde farklı esneklikte işleme yeteneğine sahiptir.

Erken yaşlarda maruz kalınan stresin erişkinlikte bir psikopatolojiye neden olması olasıdır. Rhesus Makak modeli, erken dönemde stresörle karşılaştırılan maymunlarda, ileriki dönemlerde alkol tüketimi düzeyini ve genetik değişkenlerin bundaki rolünü anlamak için iyi bir olanak sağlamıştır. Annesinden ayrılarak akraları ile yetiştirilen maymunların ileriki yaşamlarında zarardan kaçınma, güvensiz bağlanma ve anksiyete düzeylerinin yüksek olduğu kanıtlanmıştır. Sonraki yaşamlarında bu maymunlar yüksek miktarda alkol tüketmektedirler.[39,40]

Stresle ilgili bozukluklara duyarlılığı saptamak için, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimini kanıtlayan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Gen-çevre etkileşimleri için özellikle ilgi çekici olan ise strese duyarlı sinyal moleküllerini kodlayan genlerin değişimidir. Bu durum strese yatkınlığa ya da esnekliğe katkıda bulunabilir.[39] NPY sistemi strese davranışsal uyumda anahtar rol oynar. Lindell ve arkadaşları rh-NPY genindeki varyantların stres esnekliğini etkileyebileceğini bulmuşlardır.[41] Zhou ve arkadaşları tek nükleotid polimorfizminin NPY ekspresyonunu invitro olarak değiştirdiği, promoter bölgede yerleşmiş olduğunu, invitro olarak da yarıdan fazlasının invivo ekspresyonun varyasyonu olduğunu göstermişlerdir. Bu farklı bulgular NPY'nin anksiyolitik peptid olduğunu ve kişiler arasında stres esnekliğini nasıl değiştirdiğini göstermiş ve birçok hastalık için bir risk faktörü olduğunu doğrulamıştır.[42]

## **Hipotalamo-Pituiter-Adrenal (HPA) Eksenle İlişkisi**

NPY'nin intraperitoneal olarak enjeksiyonunun hipotalamusta nörotrofin üretimi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada. NPY uygulamasının sıçan hipotalamusundaki nörotrofinlerin aksi yönde etki yaptığı, NPY'nin sinir hücrelerinde büyüme, farklılaşma, canlılığını sürdürme, rejenerasyonda,



nörotoksin ve lezyonlara direncinde rol alan sinir büyüme faktörünü (NGF) artırırken beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) düzeyinde azalmaya yol açtığı bulunmuştur.[43,44] Bu çalışma, NPY'nin periferik olarak uygulanmasının sıçan hipotalamik nörotrofinleri üzerine etkisini ölçen ilk çalışma niteliğindedir. Gerçekte, NPY'nin kan beyin bariyerini geçtiği gösterilmiş olmasına rağmen önceki çalışmaların birçoğunda peptitlerin merkezi uygulanması söz konusudur.

BDNF hipotalamusun ventromediyal nükleusunda(VMN) yüksek oranda bulunur. Ayrıca hipotalamusun lateral bölgesi, dorsomediyal ve paraventriküler nükleusunda da bulunmaktadır. VMN, NPY'nin oreksijenik eylemlerine yüksek duyarlılık gösterir. NPY'nin VMN'yi baskıladığı bildirilmiştir.[43] NPY'nin hipotalamustaki BDNF sentezi üzerindeki etkisini VMN nöronlarının aktivitesini baskılayarak gösterdiği düşünülmektedir.[45-48]

Çalışmalar periferik veya merkezi sinir sistemi yoluyla NPY verilmesinin HPA ekseninin aşırı uyarılmasını tersine çevirebileceğini göstermiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda NPY'nin merkezi olarak uygulanmasının, artmış CRH'nin anksiyojenik etkilerini antagonize ettiği kanıtlanmıştır.[45,49] İnsanlarda NPY'nin intravenöz enjeksiyonunun HPA eksenini baskılamasının yanısıra CRH ve ACTH salgılamasını azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmalar doğrultusunda hipotalamusta nörotrofinlerin, özellikle de BDNF'nin HPA ekseninin düzenlenmesine katıldığına ilişkin kanıtlar vardır. Gerçekten stresli koşullarda sıçan hipotalamusunda BDNF düzeyi artar.[50] Ek olarak, BDNF'nin sıçan beynine verilmesi HPA eksenini uyartabilir.[51,52]

## **Nöropeptid Y'nin Çeşitli Psikiyatrik ve Fiziksel Süreçlerle İlişkisi**

### **Depresyon ve Anksiyete**

Depresyonda HPA ekseninde aşırı uyarılma görülür ve bununla uyumlu olarak depresif hastalarda NPY'nin azalmış olduğu bildirilmiştir.[53] Bunu destekler nitelikte bir bulgu; antidepresan ilaçların insan ve hayvan modellerinde NPY'yi arttırmasıdır. BDNF düzeyleri depresyonda azalır ve antidepresanlarla BDNF düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Bu bulgular NPY'nin BDNF gibi biyolojik olarak aktif peptidlerle etkileşimi ile ilgili yeni bulgularla birleştirilmelidir.[31,53] NPY'nin HPA eksenini üzerindeki baskılayıcı etkisi stres anında hücreler arasında haberci olarak işlev gören hipotalamik BDNF seviyesinde azalma aracılığı ile olabilir. Sıçanlarda kronik stres sonrası depresyon benzeri bir model oluşturularak yapılan çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir.[54]

Uzun zamandır glukokortikoidlerin NPY ekspresyonunu düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir.[42] Bu düzenleme, stres sırasında NPY indüksiyonu için önemli olabilir. Stresli koşullarda NPY sistem aktivitesinde ya da düzeyinde yetersizlik olması ya da bunların her ikisinin birden bulunması stres esnekliğini azaltabilir. İnsanlarda hem genetik hem çevresel faktörlerin NPY sistem işlevlerini etkilediği öne sürülmüştür.[42,55-58]

NPY'nin insanlarda anksiyolitik etkisini araştıran çalışmalarda, depresyon hastalarında anksiyete ve BOS NPY düzeyleri arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.[14] Stresli yaşam olayları ve kronik stres insanda depresif bozukluğun gelişiminde etkilidir. NPY ve galaninin stres yanıtını düzenlediği ve antidepresan benzeri etki gösterdiği kemirgenlerde gösterilmiştir. NPY ve galanin gen ekspresyonu kronik fiziksel kısıtlama stresine maruz kalan farelerin beyinlerinde antidepresana (fluoksetin) yanıt çalışılmıştır. Kronik kısıtlama stresi medial amigdala artmış NPY mRNA düzeyleri ve depresyon benzeri davranışlara neden olmuştur. Bu deneklere fluoksetin tedavisinin verilmesi depresyon benzeri davranışları tersine çevirmiş, dentat girus, amigdala ve priform kortekste galanin ve NPY düzeylerini belirgin olarak arttırmıştır.[14]

Stres etkenlerine tekrarlayıcı maruz bırakma sonucunda bütün davranışlar ve endokrin değişiklikler amigdala NPY reseptörlerinin upregülasyonuna yol açar. Upregüle olmuş NPY ekspresyonu strese karşı davranışsal uyum sağlar.[59] Bu durumda NPY'nin stres sinyallerine karşı bir tampon olarak görev yaptığını söylenebilir. NPY'nin transgenik ratlarda stres duyarlılığını azalttığı bulunmuştur. Böylece yükseltilmiş artı labirent testi yapıldığında, NPY transgenik denekler güçlü anksiyeteye neden olan durumlara karşı duyarsızlaşmışlardır. Böylece içme cezalandırma testinde anksiyolitik benzeri etki ortaya çıkmış, denekler içme davranışını durdurmada başarısız olmuşlardır.

NPY -Transgenik model, dorsal hipokampusun NPY'nin anksiyolitik etkisinden sorumlu olabileceğini göstermiştir.[59] Duygudurum ve anksiyete bozuklukları strese karşı uyumsuz olmayan yanıtla ilişkilendirilmektedir. Bu bağlamda, merkezi NPY iletiminin anormal işlevselliği bu grup bozuklukların patofizyolojisinden de sorumlu tutulmaya adaydır. Bu durumda antidepresan tedavinin deneysel modeli merkezi NPY sentezinin upregülasyonunu gösterirken depresyon hayvan modelinde baskılanmış merkezi NPY düzeyi görüldüğü ortak görüş olarak bildirilmiştir.[59]

NPY'nin merkezi uygulaması depresyon hayvan modelinde (davranışsal bozulma paradigmasında) antidepresan benzeri etki oluşturmuştur. Bununla birlikte duygudurum bozukluğu ve anksiyete bozukluklarında merkezi

NPY'nin işlevi üzerine insanlar üzerindeki veriler kısıtlı ve tartışmalıdır. İnsanlar üzerindeki merkezi NPY iletimi çalışmaları karmaşıktır. Çünkü NPY kan beyin bariyerinden geçmez ve NPY'nin merkezi havuzuna ulaşıp biyokimyasal değerlendirme ayrıntılı biçimde yapılabilmemiş değildir. NPY ayrıca periferik sempatik sinir sistemi işlevini içerir ve periferik düzeyleri bu havuzun aktivitesinin yansımasıdır. BOS'da NPY immunoreaktivitesi üzerine yapılan çalışmalar major depresyonda merkezi NPY baskılanması görüldüğünü göstermektedir. Bu bulgu özkıyım kurbanlarının postmortem incelemeleri ile de desteklenmiştir.[56,57] Ancak günümüze kadar bunu destekler ek bir çalışma henüz yapılmamıştır. İlaç tedavisi almayan ve tedaviye yanıtız unipolar depresif hasta ve normal deneklerde yapılan bir çalışmada NPY düzeylerinin depresif hastalarda BOS'da baskılanmış olduğunu gösterilmiştir. Merkezi NPY düzeylerinin tedaviye dirençli depresyonluların BOS'unda azalmış olduğu ve bu durumdan genetik mekanizmaların sorumlu olduğu kanıtlanmıştır.[59]

### **Alkol Tüketimi**

Düşük NPY plazma düzeyi veya düşük NPY ekspresyonu olan bireylerde stres esnekliğinin azaldığı, stresle ilişkili bozukluklara yatkınlığın arttığı bulunmuştur.[41] Travmatik yaşantıları olan, stres düzeylerinin arttığı bireylerde potansiyel olarak alkol bağımlılığı riski artmıştır. NPY varyasyonları ve alkol bağımlılığı ilişkisinin uzun süreli alkol kullananlarda ve gazilerde geniş bir örnekleme gösterilmiştir.[60,61] Alkol tüketiminin NPY tarafından düzenlendiği kanıtlarla desteklenmektedir.[36,37] Alkol tüketimi NPY aşırı ekspresyonu olan farelerde düşmekte iken NPY eksikliği olan farelerde alkol tüketimi artmıştır. Yüksek oranda stres yüklemesi alkol tüketimi ile ilişkili olduğu bilinen G allelinin etkilenmesine neden olur. İnsanda saptanan NPY varyasyonları potansiyel olarak alkol tüketimi ve dolayısıyla alkol bağımlılığı riskini artırmaktadır. Lindell ve arkadaşları, düşük NPY ekspresyonu veya NPY sisteminin yetersiz işlevselliğinin bireylerde stres esnekliğini azalttığı ve daha fazla alkol alımına ve sonuçta bağımlılığa yol açtığını öne sürmüşlerdir.[41]

### **Yeme Davranışı**

Fare ve maymun çalışmaları tekrarlayan stres, yüksek yağ, yüksek şekerli diyetin, NPY salgılamasını uyararak karın bölgesinde yağ birikmesine neden olduğunu göstermiştir.[62] Araştırmacılar iştah hormonları ile oynayarak arzu edilmeyen yerlerde biriken yağları eritebileceklerine inanmaktadırlar.[62]

Anoreksiya nervozalı hastalarda azalan BOS beta endorfin konsantrasyonu tedaviden sonra normale dönmektedir. Buna karşın başlangıçta yüksek bulunan BOS NPY düzeyi tedaviden sonra düşmektedir. Muhtemelen, hastalardaki yüksek NPY konsantrasyonu yemek yemeyi uyarmak için gelişen bir uyum mekanizmasıdır. Ancak reseptörlerdeki aşağı ayarlama (down-regülasyon) nedeniyle etkisiz kalmaktadır.[63] NPY1R ve NPY5R iştah uyarımı ile sıkı ilişkilidir. Oysa NPY2R ve NPY4R iştahın baskılanmasına yol açar.[63]

Stres ve obezite arasında ilişkiye işaret eden çok sayıda araştırma olmakla birlikte doğrudan bir ilişki bulmak zordur. Strese yanıt olarak, bazı insanlar kilo alırken bazıları da kilo kaybederler. Strese yanıt olarak abartılı diyetle bağlı gelişen obezitede, NPY aracılığı ile karın beyaz yağ dokusunun oluşma mekanizmasının araştırıldığı bir çalışmada, strese maruz bırakmanın glukokortikoid aracılığı ile abdominal yağ dokusunda sempatik sinirlerden NPY salınımını arttırdığı, NPY ve NPY2R reseptörlerinin (NPY2R) upregülasyonunu sağladığı bulunmuştur.[64] NPY tarafından verilen bu pozitif geri bildirim yanıtı karın yağ dokusunun büyümesidir. NPY ve NPY2 reseptör aktivasyonu, yağ dokusunda anjiyogenez, makrofaj infiltrasyonu, ve yeni adipositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır. Sonuç olarak abdominal obezite ve metabolik sendrom benzeri durum ortaya çıkar.

NPY, stres gibi, fare ve insan yağ dokusunda artışı uyarmakta iken NPY2 reseptörlerinin farmakolojik olarak baskılanması antiadipojenik ve antiadipojenik etki yaparak abdominal obezite ve metabolik anormalliklerde azalma yapar. Böylece, NPY2R etkinliğinin yağ dokusu içinde değiştirilmesi obezite ve metabolik hastalık tablosu tedavisinde yeni yollar sunmaktadır. Yiyecek arama davranışı, akut stres veya diğer genel stresörler yaşamı sürdürme ile ilişkili olmakla birlikte laboratuvar ortamında taklit edilemez. Anksiyete başta olmak üzere birçok faktörün metabolik bozukluklarda NPY ile ilişkili olarak rol oynadığı ileri sürülmektedir. Örneğin, kronik stres ile birlikte fakir diyet, NPY aracılığı ile abdominal obeziteye ve adipogeneze yol açmaktadır.[62,64]

Kuo ve arkadaşları diğer sistemlerin yanı sıra yiyecek alımı ve NPY üzerine kronik stresin etkilerinin bir sistem olduğunu ana hatları ile belirtmişlerdir.[64] Kemirgen modelleri ile yapılan çalışmalar özellikle peptidin periferik eylemleri üzerinde yoğunlaşırken, son zamanlarda araştırmacılar laboratuvar koşullarında strese bağlı artan merkezi NPY düzeyinin özellikle yüksek yağ, yüksek glukoz düzeyleri ile birlikte ateroskleroz, obezite ve metabolik sendrom-benzeri durumların oluşumuna aracılık ettiğini göstermişlerdir.[65]

## Koroner Arter Hastalıkları

Stres ve koroner arter hastalıkları arasında belirgin bir ilişki vardır.[66-70] Shah ve arkadaşları, damarsal peptid hormonunu bloke ederek beyinde NPY'nin bağımsız rolünü ve ateroskleroz tedavisinde yararlı olabileceğini bulmuşlardır.[71] İnsanlarda erken dönem koroner arter hastalıkları ile NPY üretimini sağlayan genin mutasyonları arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Farelerde NPY1R antagonistleri aterosklerozu önlemektedir. Plateletler ve merkezi sinir sisteminin sempatik sistem hücreleri tarafından salınan NPY ve arter içinde işlev gören ve lokal inflamasyon ve plak birikmesine neden olan NPY1 reseptörlerinin bilinmeyen bir hücre tipi tarafından aktive edilebileceği öne sürülmektedir.[71] Sonuç olarak, NPY'nin, stres ve aşırı beslenme, kronik vasküler ve metabolik maladaptasyonda bir rol oynadığı görülmektedir.

## Büyüme ve Ergenlik (Puberte)

Ponnapakkam ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada Katrina ve Rita Kasırgasına maruz kalan çocuklarda pubertenin geciktiği bildirilmiştir.[72] Hayvanlar üzerine yapılan çalışmalarda da artan NPY düzeylerinin puberteyi geciktirici rolü olabileceğini göstermiştir. NPY'nin sıçanlara merkezi yoldan verilmesi gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımını baskılayarak cinsel gelişimi geciktirebilmektedir. Çocukluk çağındaki dişi sıçanlarda kronik olarak intraserebroventriküler olarak NPY1R antagonisti verilmesinin endojen hipotalamik NPY'yi baskılayarak puberteyi hızlandırdığı görülmüştür.[73]

NPY'nin büyüme üzerinde de etkisi bulunmaktadır. Önceki çalışmalar stresin büyümenin düzenlenmesinde önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur. Psikolojik travma, cücelik, gecikmiş puberte, boy kısalığı ve depresyona neden olabilmektedir. Büyüme hormonu (GH) salınımı strese büyüme hormonu salgılatıcı hormonun (GhRH) salınmasının azalması yoluyla baskılanır.[74] Bununla birlikte bu durumun mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ruhsal gerilim altında artan NPY düzeyleri stres yanıtında rol alır. NPY ve GhRH'nın insan hipotalamusunda yakın bölgelerde odaklandığı hipotezi immünohistokimyasal yöntemlerle doğrulanmıştır. Bu yakın dizilimlerin (juxtaposition) önemli bir kısmı median eminensia ve infundibular nükleustadır. Ayrıca NPY1R'lerin GhRH nöronlarının yüzey alanlarını kapladığı bulunmuştur. Bu yakın dizilimin ilevsel bir yolak oluşturabileceği, GH'un strese bağlı baskılanmasını doğrudan sağlayan morfolojik bir aracı olabileceği düşünülmektedir.[74] Bu bulgular NPY'nin GH salınımında

önemli rol oynadığını ve strese bağlı büyümenin azalmasında ana faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir. HPA eksenin uzamış aktivasyonu, GhRH yolu ile GH salınmasının baskılanmasına neden olmaktadır.[74,75] Psikososyal travmanın gecikmiş puberte ile birlikte cüceliğe, boy kısalığına ve depresyona neden olması sıklıkla beslenme ve azalmış GH salınımindan bağımsızdır ve stresli ortamdan çıkarılma ile düzelebilir.[76-79] Hareket kısıtlılığı yaratılarak strese sokulan sıçanlarda GH salınımı baskılanır.[80] Panik bozukluğu olan hastalarda GhRH 'un GH salınımı üzerindeki uyarıcı etkisi azalmıştır.[81] Ayrıca GH salınımı kritik hastalarda azalmış hipotalamik aktiviteye yanıt olarak azalmaktadır.[82-84]

Stresin GH salınımı üzerine etkisi köklü bir fenomen olarak kabul edilmekle birlikte GH' u baskılamasının mekanizması ile ilgili bilgilerimiz kısıtlıdır. Bu süreçte NPY'nin rolü olabileceği farklı çalışmalar aracılığıyla gösterilmiştir. Aktif olarak ayakta bırakma, soğuk suya maruz bırakma plazma NPY düzeylerini arttırmaktadır.[85,86] NPY1R antagonistleri ile strese bağlı aktiviteler ve taşikardi azalmaktadır.[87,88] Akademik stres altındaki tıp öğrencilerinde NPY seviyeleri de artmaktadır.[89] Adrenalektomi yapılan ve daha sonra elle tutularak strese sokulan sıçanlarda NPY seviyeleri artmıştır. Bu bulgular strese bağlı NPY düzeyi artışının HPA aktivasyonundan bağımsız olarak da meydana geldiğini göstermektedir.[90] Hareketleri kısıtlanarak strese sokulan sıçanlarda paraventriküler nükleusta NPY düzeyleri artmıştır.[91]

NPY'nin insanlarda strese bağlı metabolik değişikliklerde aracı olarak önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Ayrıca NPY, GH salınımını etkileyen önemli bir faktör gibi durmaktadır. Paraventriküler preoptik bölgedeki lezyonların GH salınımını azaltması, GhRH 'nın yanısıra GH sekresyonunda başka nöropeptitlerin de rol alabildiğini göstermektedir.[92,93] NPY'nin GH salınımını hipofizde doğrudan baskılamasına karşın NPY'nin GH salınımını hipotalamik GhRH üzerinden düzenlediği düşünülmektedir.[94-96] Gerçekten de önceki araştırmalar stres anında başlangıçta NPY düzeyinin artışı takiben GH ve GhRH salınımının azaldığını göstermiştir. Diyabetik erkek sıçanlarda açlık sırasında NPY düzeyleri artarken pulsatil GhRH salınımının sekresyonun azaldığı gösterilmiştir.[97]

## Reseptör Agonist-Antagonist Çalışmaları

NPY2R reseptör antagonizminin merkezi sinir sisteminde NPY düzeyini artırması beklenir ve bu psikiyatrik bozuklukların tedavisinde işe yarayabilir. Öte yandan NPY2R'den arındırılmış knockout farelerde anksiyete düzeyinin

azaldığı görülmektedir. Bir NPY2R antagonistinin örneğin BIIE0246'nin (N-[(1S)-4-[(Aminoimino-methyl)amino]-1-[[[2-(3, 5-dioxo-1, 2-diphenyl-1, 2, 4-triazolidin-4-yl)ethyl]amino]carbonyl]butyl]-1-[2-[4-(6, 11-dihydro-6-oxo-5H-dibenz[b,e]azepin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-cyclopentane-acetamide) verilmesi farelerde NPY1R (Y1 Reseptörü) agonistlerinde olduğu kadar antidepresan benzeri etki yapmaktadır.[98] Aksine sıçanların hipokampusuna hem viral vektörler yoluyla hem de doğrudan enjekte edildiğinde NPY'nin NPY2R aktivasyonu yolu ile antikonvülzan etkisi ortaya çıkmaktadır.[99-101] NPY2R antagonistlerinin pro-konvulsif yan etkilerinin olup olmayacağı bilinmemektedir. Öte yandan NPY2R agonistlerinin antikonvülzan etkisi kesin gibidir.

NPY1R anksiyolitik etkisi olduğu kadar hipokampal nörogenez ve nöronal proliferasyona da aracılık etmektedir.[102-104] Hipokampustaki nörogenezin uyarılması depresyon, Alzheimer hastalığı ve şizofreni tedavisi için potansiyel bir hedef oluşturmaktadır.

NPY1 reseptör agonisti olan [Leu31, Pro 34] NPY, NPY benzeri anksiyolitik etki göstermiştir.[30] NPY1 seçici antagonisti olan BIB03304 ve BIBP3226 sosyal etkileşim testinde NPY'nin anksiyolitik etkisini bloke etmekte, anksiyete oluşturuca etki yapabilmektedir.[105] NPY5R reseptörlerinin de NPY'nin anksiyolitik etkisinde rol aldığı bulunmuştur.[106] NPY2R duygusal yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu, NPY2R'si körleştirilmiş knockout farelerde azalmış anksiyete ve stresle baş etme yetisinde artış görülmesi ile desteklenmiştir.[35] Seçici NPY2R agonisti olan C2-NPY ve NPY 13.36 sıçanlarda sosyal anksiyete testi ve yükseltilmiş labirent testi ile anksiyete oluşturuca etki doğurmuştur.[105,107] Bütün bu bulgular NPY'nin anksiyete düzenlenmesindeki rolünü desteklemektedir.

NPY (veya bir NPY1 agonisti) antidepresan ya da bilişsel yetilerin düzeltilmesinde bir ajan olarak kullanılabilmesi olasıdır.[108] Halen araştırılması gereken bir konu olmakla birlikte NPY'nin terapötik potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir.

## Sorular ve Çözüm Bekleyen Sorunlar

İlaç araştırmalarında: terapötik etkinlik için şimdiye kadar uygun küçüklükte bir NPY reseptör agonisti bulunamamıştır. NPY ile ilgili birçok ilaç geliştirme çabası periferik uygulamalara dayalıdır, fakat birçok bileşiğin kan beyin bariyerini geçmediği unutulmaması gereken bir sorundur. İlacın doğrudan merkezi sinir sistemine uygulanması ise tedavide kullanım için pratik değildir. Bu

durumda NPY agonisti ilaçların molekül büyüklüğünün kan beyin bariyerinden geçebilecek kadar azaltılması mümkün olacak mıdır? Mümkün değilse bu ilaçların alternatif olarak başka yollarla uygulanması mümkün olabilir mi? Örneğin intranasal uygulama kan beyin bariyeri sorunu için bir çözüm olabilir mi? NPY'nin özgül olarak endojen olarak artırılması mümkün olabilir mi? Bu yaklaşım mümkün olduğunda klinik yarar elde edilecek midir? Tedaviye yanıtız psikiyatrik bozukluklarda NPY'nin tedaviye dirençle nasıl bir ilişkisi vardır? BDNF'nin merkezi sinir sistemi hasarlarında arttığı, hatta birçok psikiyatrik bozuklukla ilişkilendirildiği bilinmektedir. NPY'nin stresle birlikte artışı ile BDNF düzeyi düşmeye başlamaktadır. Bunu nasıl açıklayabiliriz? NPY stes esnekliğini arttırmakla birlikte bu esnekliğin aşıldığı durumlarda mı BDNF devreye girmektedir? NPY'nin yetersiz kaldığı bireylerde BDNF daha ileri bir onarım mekanizması olarak mı devreye girmektedir? Bu sorulara henüz tatmin edici yanıtlar bulunamamıştır.

NPY ve agonistleri gelecekte psikiyatrik tedavide yer alabilecek umut vadeden moleküller olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte ilacın uygulanması ile ilgili alternatif yolların bulunması bu gelişen umudu kuvvetlendirecektir.

## Kaynaklar

1. Kilpatrick KL, Williams LM. Potential mediators of post-traumatic stress disorder in child witnesses to domestic violence. *Child Abuse Negl* 1998; 22:319-330.
2. Bowirrat A, Chen TJ, Blum K, Madigan M, Bailey JA, Chuan Chen AL et al. Neuro-psychopharmacogenetics and neurological antecedents of posttraumatic stress disorder: unlocking the mysteries of resilience and vulnerability. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8:335-358.
3. Bonanno GA. Loss, trauma, and human resilience: Have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? *Am Psychol* 2004; 59:20-28.
4. Masten AS. Developmental psychopathology as a unifying context for mental health and education models, research, and practice in schools. *School Psychol Rev* 2003; 32:169-173.
5. Southwick SM, Vythilingam M, Charney DS. The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment. *Annu Rev Clin Psychol* 2005; 1:255-291.
6. Eaton K, Sallee FR, Sah R. Relevance of neuropeptide Y (NPY) in psychiatry. *Curr Top Med Chem* 2007; 7:1645-1659.
7. Kose S, Gulec MY, Ozalmete OA, Ozturk M, Gulec H, Sayar K. Plasma neuropeptide Y levels in medication naive adolescents with major depressive disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2010; 20:132-138.



8. Criscione L, Wyss P, Stricker-Krongrad A, Brunner L, Miller J, Crossthwaite A et al. The pharmacology of neuropeptide Y (NPY) receptor-mediated feeding in rats characterizes better Y5 than Y1, but not Y2 or Y4 subtypes. *Regul Pept* 1998; 75-76:363-371.
9. Gehlert DR. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides* 1999; 33:329-338.
10. Rasmusson AM, Southwick SM, Hauger RL, Charney DS. Plasma neuropeptide Y (NPY) increases in humans in response to the alpha(2) antagonist yohimbine. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19:95-98.
11. Lindner D, van Dieck J, Merten N, Morl K, Gunther R, Hofmann HJ, Beck-Sickingher AG. GPC receptors and not ligands decide the binding mode in neuropeptide Y multireceptor/multiligand system. *Biochemistry* 2008; 47:5905-5914.
12. Reuss S, Hurlbut EC, Speh JC, Moore RY. Neuropeptide Y localization in telencephalic and diencephalic structures of the ground squirrel brain. *Am J Anat* 1990; 188:163-174.
13. Kask A, Harro J, von Horsten S, Redrobe JP, Dumont Y, Quirion R. The neurocircuitry and receptor subtypes mediating anxiolytic-like effects of neuropeptide Y. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26:259-283.
14. Morgan CA, 3rd, Wang S, Southwick SM, Rasmusson A, Hazlett G, Hauger RL et al. Plasma neuropeptide-Y concentrations in humans exposed to military survival training. *Biol Psychiatry* 2000; 47:902-909.
15. Morgan CA, 3rd, Rasmusson AM, Wang S, Hoyt G, Hauger RL, Hazlett G. Neuropeptide-Y, cortisol, and subjective distress in humans exposed to acute stress: replication and extension of previous report. *Biol Psychiatry* 2002; 52:136-142.
16. Wynne K, Stanley S, Bloom S. The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2576-2582.
17. Morgan CA, 3rd, Wang S, Rasmusson A, Hazlett G, Anderson G, Charney DS. Relationship among plasma cortisol, catecholamines, neuropeptide Y, and human performance during exposure to uncontrollable stress. *Psychosom Med* 2001; 63:412-422.
18. McCullough LA, Egan TM, Westfall TC. Neuropeptide Y receptors involved in calcium channel regulation in PC12 cells. *Regul Pept* 1998; 75-76:101-107.
19. Cavadas C, Silva AP, Mosimann F, Cotrim MD, Ribeiro CA, Brunner HR et al. NPY regulates catecholamine secretion from human adrenal chromaffin cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5956-5963.
20. Adrian TE, Allen JM, Bloom SR, Ghatei MA, Rossor MN, Roberts GW et al. Neuropeptide Y distribution in human brain. *Nature* 1983; 306(5943):584-586.
21. Yıldırım EA, Turhan S. Anksiyete, stres ve yeme davranışında Nöropeptid Y. *Düşünen Adam* 2002; 15:173-181.
22. Dumont Y, Fournier A, St-Pierre S, Quirion R. Comparative characterization and autoradiographic distribution of neuropeptide Y receptor subtypes in the rat brain. *J Neurosci* 1993; 13:73-86.

23. Quirion R, Dumont Y, Jacques D, Bouchard P. Species differences in the expression and distribution of the neuropeptide Y Y1, Y2, Y4, and Y5 receptors in rodents, guinea pig, and primates brains. *J Comp Neurol* 1998; 402:372-384.
24. Gehlert DR, Shaw JL, Gackenhaimer SL. Functional autoradiography of neuropeptide YY1 and Y2 receptor subtypes in rat brain using agonist stimulated [<sup>35</sup>S-35]GTP gamma S binding. *J Chem Neuroanat* 2003; 26:179-193.
25. Gehlert DR, Gackenhaimer SL. Differential distribution of neuropeptide Y Y1 and Y2 receptors in rat and guinea-pig brains. *Neuroscience* 1997; 76:215-224.
26. Jacques D, Tong Y, Shen SH, Quirion R. Discrete distribution of the neuropeptide Y Y5 receptor gene in the human brain: an in situ hybridization study. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 61:100-107.
27. Fuxe K, Agnati LF, Harfstrand A, Zini I, Tatemoto K, Pich EM et al. Central administration of neuropeptide Y induces hypotension bradypnea and EEG synchronization in the rat. *Acta Physiol Scand* 1983; 118:189-192.
28. Heilig M, Murison R. Intracerebroventricular neuropeptide Y suppresses open field and home cage activity in the rat. *Regul Pept* 1987; 19:221-231.
29. Baraban SC, Hloppeter G, Erickson JC, Schwartzkroin PA, Palmiter RD. Knock-out mice reveal a critical antiepileptic role for neuropeptide Y. *J Neurosci* 1997; 17:8927-8936.
30. Broqua P, Wettstein JG, Rocher MN, Gauthier-Martin B, Junien JL. Behavioral effects of neuropeptide Y receptor agonists in the elevated plus-maze and fear-potentiated startle procedures. *Behav Pharmacol* 1995; 6:215-222.
31. Heilig M. The NPY system in stress, anxiety and depression. *Neuropeptides* 2004; 38:213-224.
32. Sajdyk TJ, Fitz SD, Shekhar A. The role of neuropeptide Y in the amygdala on corticotropin-releasing factor receptor-mediated behavioral stress responses in the rat. *Stress* 2006; 9:21-28.
33. Primeaux SD, Wilson SP, Cusick MC, York DA, Wilson MA. Effects of altered amygdalar neuropeptide Y expression on anxiety-related behaviors. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:1589-1597.
34. Karl T, Burne TH, Herzog H. Effect of Y1 receptor deficiency on motor activity, exploration, and anxiety. *Behav Brain Res* 2006; 167:87-93.
35. Tschennett A, Singewald N, Carli M, Balducci C, Salchner P, Vezzani A et al. Reduced anxiety and improved stress coping ability in mice lacking NPY-Y2 receptors. *Eur J Neurosci* 2003; 18:143-148.
36. Thiele TE, Marsh DJ, Ste Marie L, Bernstein IL, Palmiter RD. Ethanol consumption and resistance are inversely related to neuropeptide Y levels. *Nature* 1998; 396(6709):366-369.
37. Ehlers CL, Li TK, Lumeng L, Hwang BH, Somes C, Jimenez P et al. Neuropeptide Y levels in ethanol-naive alcohol-preferring and nonpreferring rats and in Wistar rats after ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:1778-1782.
38. Heilig M, Koob GF. A key role for corticotropin-releasing factor in alcohol dependence. *Trends Neurosci* 2007; 30:399-406.

39. Barr CS, Goldman D. Non-human primate models of inheritance vulnerability to alcohol use disorders. *Addict Biol* 2006; 11:374-385.
40. Suomi SJ. The development of social competence by rhesus monkeys. *Ann Ist Super Sanita* 1982; 18:193-202.
41. Lindell SG, Schwandt ML, Sun H, Sparenborg JD, Bjork K, Kasckow JW et al. Functional NPY variation as a factor in stress resilience and alcohol consumption in rhesus macaques. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:423-431.
42. Zhou Z, Zhu G, Hariri AR, Enoch MA, Scott D, Sinha R et al. Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature* 2008; 452(7190):997-1001.
43. Gelfo F, De Bartolo P, Tirassa P, Croce N, Caltagirone C, Petrosini L et al. Intraperitoneal injection of neuropeptide Y (NPY) alters neurotrophin rat hypothalamic levels: Implications for NPY potential role in stress-related disorders. *Peptides* 2011; 32:1320-1323.
44. Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:1217-1281.
45. Britton KT, Southerland S, Van Uden E, Kirby D, Rivier J, Koob G. Anxiolytic activity of NPY receptor agonists in the conflict test. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 132:6-13.
46. Britton KT, Akwa Y, Spina MG, Koob GF. Neuropeptide Y blocks anxiogenic-like behavioral action of corticotropin-releasing factor in an operant conflict test and elevated plus maze. *Peptides* 2000; 21:37-44.
47. Chee MJ, Myers MG, Jr., Price CJ, Colmers WF. Neuropeptide Y suppresses anorexigenic output from the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *J Neurosci* 2010; 30:3380-3390.
48. Ehlers CL, Somes C, Seifritz E, Rivier JE. CRF/NPY interactions: a potential role in sleep dysregulation in depression and anxiety. *Depress Anxiety* 1997; 6:1-9.
49. Elfving B, Plougmann PH, Muller HK, Mathe AA, Rosenberg R, Wegener G. Inverse correlation of brain and blood BDNF levels in a genetic rat model of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13:563-572.
50. Givalois L, Naert G, Rage F, Ixart G, Arancibia S, Tapia-Arancibia L. A single brain-derived neurotrophic factor injection modifies hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis activity in adult male rats. *Mol Cell Neurosci* 2004; 27:280-295.
51. Glowinski J, Iversen LL. Regional studies of catecholamines in the rat brain. I. The disposition of [<sup>3</sup>H]norepinephrine, [<sup>3</sup>H]dopamine and [<sup>3</sup>H]dopa in various regions of the brain. *J Neurochem* 1966; 13:655-669.
52. Hansson AC, Rimondini R, Heilig M, Mathe AA, Sommer WH. Dissociation of antidepressant-like activity of escitalopram and nortriptyline on behaviour and hippocampal BDNF expression in female rats. *J Psychopharmacol* 2011; doi:10.1177/0269881110393049.
53. Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: An historical overview and future directions. *Psychiatr Clin Neurosci* 2010; 64:341-357.

54. Naert G, Ixart G, Maurice T, Tapia-Arancibia L, Givalois L. Brain-derived neurotrophic factor and hypothalamic-pituitary-adrenal axis adaptation processes in a depressive-like state induced by chronic restraint stress. *Mol Cell Neurosci* 2011; 46:55-66.
55. Karvonen MK, Pesonen U, Koulu M, Niskanen L, Laakso M, Rissanen A et al. Association of a leucine(7)-to-proline(7) polymorphism in the signal peptide of neuropeptide Y with high serum cholesterol and LDL cholesterol levels. *Nat Med* 1998; 4:1434-1437.
56. Widerlov E, Lindstrom LH, Wahlestedt C, Ekman R. Neuropeptide-Y and Peptide-Yy as possible cerebrospinal-fluid markers for major depression and schizophrenia, respectively. *J Psychiatr Res* 1988; 22:69-79.
57. Widdowson PS, Ordway GA, Halaris AE. Reduced neuropeptide Y concentrations in suicide brain. *J Neurochem* 1992; 59:73-80.
58. Rasmuson AM, Hauger RL, Morgan CA, Bremner JD, Charney DS, Southwick SM. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry* 2000; 47:526-539.
59. Heilig M, Zachrisson O, Thorsell A, Ehnvall A, Mottagui-Tabar S, Sjogren M et al. Decreased cerebrospinal fluid neuropeptide Y (NPY) in patients with treatment refractory unipolar major depression: preliminary evidence for association with preproNPY gene polymorphism. *J Psychiatr Res* 2004; 38:113-121.
60. Mottagui-Tabar S, Prince JA, Wahlestedt C, Zhu G, Goldman D, Heilig M. A novel single nucleotide polymorphism of the neuropeptide Y (NPY) gene associated with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29:702-707.
61. Lappalainen J, Kranzler HR, Malison R, Price LH, Van Dyck C, Rosenheck RA et al. A functional neuropeptide Y Leu7Pro polymorphism associated with alcohol dependence in a large population sample from the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:825-831.
62. Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU, Li L, Baker SB, Johnson MD et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nat Med* 2007; 13:803-811.
63. Kaye WH, Berrettini W, Gwirtsman H, George DT. Altered cerebrospinal fluid neuropeptide Y and peptide YY immunoreactivity in anorexia and bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:548-556.
64. Kuo LE, Czarnecka M, Kitlinska JB, Tilan JU, Kvetnansky R, Zukowska Z. Chronic stress, combined with a high-fat/high-sugar diet, shifts sympathetic signaling toward neuropeptide Y and leads to obesity and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1148:232-237.
65. Abe K, Kuo L, Zukowska Z. Neuropeptide Y is a mediator of chronic vascular and metabolic maladaptations to stress and hypernutrition. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010; 235:1179-1184.
66. Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology* 1993; 4:285-294.

67. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989; 149:1785-1789.
68. Çelik C, Özdemir B. Esansiyel hipertansiyonda psikolojik etmenler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar - Current Approaches in Psychiatry* 2010; 2:52-65.
69. Gürel Eİ, Pehlivanoglu B, Bayrak S. Akut stres ile kan akışkanlığı arasındaki ilişki: Cinsiyet ve menstrüel döngü evrelerinin etkisi. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2010; 22:311-317.
70. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: Systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:613-626.
71. Shah SH, Freedman NJ, Zhang L, Crosslin DR, Stone DH, Haynes C et al. Neuropeptide Y gene polymorphisms confer risk of early-onset atherosclerosis. *PLoS Genet* 2009; 5:e1000318.
72. Ponnappakkam A, Gensure R. Effects of stress after hurricanes Katrina and Rita on pubertal disorders in children. *Ochsner J* 2008; 8:129-133.
73. Pralong FP, Voirol M, Giacomini M, Gaillard RC, Grouzmann E. Acceleration of pubertal development following central blockade of the Y1 subtype of neuropeptide Y receptors. *Regul Pept* 2000; 95:47-52.
74. Dieguez C, Page MD, Scanlon MF. Growth hormone neuroregulation and its alterations in disease states. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28:109-143.
75. Stratakis CA, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress: implications for growth and development. *Horm Res* 1995; 43:162-167.
76. Powell GF, Brasel JA, Raiti S, Blizzard RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. II. Endocrinologic evaluation of the syndrome. *N Engl J Med* 1967; 276:1279-1283.
77. Reinhart JB, Drash AL. Psychosocial dwarfism: Environmentally induced recovery. *Psychosom Med* 1969; 31:165-172.
78. Saenger P, Levine LS, Wiedemann E, Schwartz E, Korth-Schutz S, Pareira J et al. Somatomedin and growth hormone in psychosocial dwarfism. *Pediatr Padol Suppl* 1977; (5):1-12.
79. Stanhope R, Wilks Z, Hamill G. Failure to grow: Lack of food or lack of love? *Prof Care Mother Child* 1994; 4:234-237.
80. Armario A, Marti O, Gavaldà A, Giralt M, Jolin T. Effects of chronic immobilization stress on GH and TSH secretion in the rat: response to hypothalamic regulatory factors. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18:405-413.
81. Uhde TW, Tancer ME, Rubinow DR, Roscow DB, Boulenger JP, Vittone B et al. Evidence for hypothalamo-growth hormone dysfunction in panic disorder: profile of growth hormone (GH) responses to clonidine, yohimbine, caffeine, glucose, GRF and TRH in panic disorder patients versus healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1992; 6:101-118.
82. Van den Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 2000; 143:1-13.

83. Van den Berghe G. Dynamic neuroendocrine responses to critical illness. *Front Neuroendocrinol* 2002; 23:370-391.
84. Van den Berghe G, Shalet SM. Critical illness as a model of hypothalamic ageing. *Novartis Found Symp* 2002, 242:205-215.
85. Puybasset L, Lacolley P, Laurent S, Mignon F, Billaud E, Cuche JL et al. Effects of clonidine on plasma catecholamines and neuropeptide Y in hypertensive patients at rest and during stress. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21:912-919.
86. Zukowska-Grojec Z, Konarska M, McCarty R. Differential plasma catecholamine and neuropeptide Y responses to acute stress in rats. *Life Sci* 1988; 42:1615-1624.
87. Zukowska-Grojec Z, Dayao EK, Karwatowska-Prokopczuk E, Hauser GJ, Doods HN. Stress-induced mesenteric vasoconstriction in rats is mediated by neuropeptide Y Y1 receptors. *Am J Physiol* 1996; 270:H796-800.
88. Zhang WG, Lundberg JM, Thoren P. Neuropeptide Y Y1 receptor antagonist (BIBP 3226) attenuates stress evoked tachycardia in conscious spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Drug Ther* 1997; 11:801-806.
89. Al-Ayadhi LY. Neurohormonal changes in medical students during academic stress. *Ann Saudi Med* 2005; 25:36-40.
90. Castagne V, Corder R, Gaillard R, Mormede P. Stress-induced changes of circulating Neuropeptide-Y in the rat: Comparison with catecholamines. *Regul Pept* 1987; 19:55-63.
91. Rybkin II, Zhou Y, Volaufova J, Smagin GN, Ryan DH, Harris RBS. Effect of restraint stress on food intake and body weight is determined by time of day. *Am J Physiol* 1997; 273:R1612-R1622.
92. Rice RW, Abe K, Critchlow V. Abolition of plasma growth hormone response to stress and of the circadian rhythm in pituitary-adrenal function in female rats with preoptic-anterior hypothalamic lesions. *Brain Res* 1978; 148:129-141.
93. Critchlow V, Abe K, Urman S, Vale W. Effect of lesions in the periventricular nucleus of the preoptic-anterior hypothalamus on growth hormone and thyrotropin secretion and brain somatostatin. *Brain Res* 1981; 222:267-276.
94. Adams EF, Venetikou MS, Woods CA, Lacoumenta S, Burrin JM. Neuropeptide Y directly inhibits growth hormone secretion by human pituitary somatotrophic tumours. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 115:149-154.
95. Barb CR, Barrett JB. Neuropeptide Y modulates growth hormone but not luteinizing hormone secretion from prepuberal gilt anterior pituitary cells in culture. *Domest Anim Endocrinol* 2005; 29:548-555.
96. Bluet-Pajot MT, Epelbaum J, Gourdj D, Hammond C, Kordon C. Hypothalamic and hypophyseal regulation of growth hormone secretion. *Cell Mol Neurobiol* 1998; 18:101-123.
97. Park S, Sohn S, Kineman RD. Fasting-induced changes in the hypothalamic-pituitary-GH axis in the absence of GH expression: lessons from the spontaneous dwarf rat. *J Endocrinol* 2004; 180:369-378.
98. Bacchi F, Mathe AA, Jimenez P, Stasi L, Arban R, Gerrard P et al. Anxiolytic-like effect of the selective neuropeptide Y Y2 receptor antagonist BIIE0246 in the elevated plus-maze. *Peptides* 2006; 27:3202-3207.

99. Noe F, Frasca A, Balducci C, Carli M, Sperk G, Ferraguti F et al. Neuropeptide Y overexpression using recombinant adeno-associated viral vectors. *Neurotherapeutics* 2009; 6:300-306.
100. Noe F, Vaghi V, Balducci C, Fitzsimons H, Bland R, Zardoni D et al. Anticonvulsant effects and behavioural outcomes of rAAV serotype 1 vector-mediated neuropeptide Y overexpression in rat hippocampus. *Gene Ther* 2010; 17:643-652.
101. Sperk G, Hamilton T, Colmers WF. Neuropeptide Y in the dentate gyrus. *Prog Brain Res* 2007; 163:285-297.
102. Wahlestedt C, Pich EM, Koob GF, Yee F, Heilig M. Modulation of anxiety and neuropeptide Y-Y1 receptors by antisense oligodeoxynucleotides. *Science* 1993; 259(5094):528-531.
103. Decressac M, Wright B, David B, Tyers P, Jaber M, Barker RA et al. Exogenous neuropeptide Y promotes in vivo hippocampal neurogenesis. *Hippocampus* 2011; 21:233-238.
104. Hansel DE, Eipper BA, Ronnett GV. Neuropeptide Y functions as a neuroproliferative factor. *Nature* 2001; 410(6831):940-944.
105. Sajdyk TJ, Vandergriff MG, Gehlert DR. Amygdalar neuropeptide Y Y1 receptors mediate the anxiolytic-like actions of neuropeptide Y in the social interaction test. *Eur J Pharmacol* 1999; 368:143-147.
106. Sorensen G, Lindberg C, Wortwein G, Bolwig TG, Woldbye DP. Differential roles for neuropeptide Y Y1 and Y5 receptors in anxiety and sedation. *J Neurosci Res* 2004; 77:723-729.
107. Nakajima M, Inui A, Asakawa A, Momose K, Ueno N, Teranishi A et al. Neuropeptide Y produces anxiety via Y2-type receptors. *Peptides* 1998; 19:359-363.
108. Brothers SP, Wahlestedt C. Therapeutic potential of neuropeptide Y (NPY) receptor ligands. *EMBO Mol Med* 2010; 2:429-439.
109. Monks SA, Karagianis G, Howlett GJ, Norton RS. Solution structure of human neuropeptide Y. *J Biomol NMR* 1996; 8:379-390.

---

**Murat Gülsün**, Doç. Dr., Isparta Asker Hastanesi, Isparta; **Lut Tamam**, Prof. Dr., Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Adana; **Fatih Özçelik**, Uzm. Dr., Gümüşsuyu Asker Hastanesi, İstanbul

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Murat Gülsün, Isparta Asker Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Isparta, Turkey.  
E-mail: mgulsun@yahoo.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: [www.cappsy.org/archives/vol4/no1/](http://www.cappsy.org/archives/vol4/no1/)

Çevrimiçi yayım / Published online 31 Ekim/October 31, 2011; doi:10.5455/cap.20120402

---