

Anksiyete, Stres ve Yeme Davranışında Nöropeptid Y

Ejder Akgün YILDIRIM *, Sibel TURHAN **

ÖZET

Nöropeptidlerin anksiyete ve depresyon gibi birçok psikiyatrik bozukluğun etyolojisinde ve tedavisindeki önemi giderek artmaktadır. Bir çok çalışma merkezi sinir sisteminde yaygın dağılımı olan Nöropeptid Y üzerine odaklanmaktadır. Nöropeptid Y stres sırasında kortikotropin salgılatıcı faktörlere karşı anti-stres hormonu olarak işlev görür. Belirgin anksiyolitik etkisi vardır ve yeme davranışında görev alır. Nöroendokrin, otonomik ve kardiyovasküler etkilerinin yanısıra seksüel davranış, beslenme, bellek ve anksiyetede rolü nedeniyle psikiyatrinin geleceğinde önemi giderek artmaktadır.

Anahtar kelimeler: Nöropeptid Y, anksiyete, yeme davranışı, stres

Düşünen Adam; 2002, 15(3): 173-181

SUMMARY

The importance of the neuropeptides increases gradually in both etiology and the treatment of many psychiatric disorders such as anxiety disorders and depression. Many studies have been focused on Neuropeptide Y distributed widely in central nervous system. In stress condition Neuropeptide Y has function as an anti-stress hormone against corticotropin releasing factor (CRF). It has obvious anxiolytic effect and functions in feeding behaviour. Besides its neuroendocrine, autonomic, neurochemical and cardiovascular effects, it would become more important agent in the future of the psychiatry because of its role in sexual behavior, feeding, memory and anxiety.

Key words: Neuropeptide Y, anxiety, feeding behaviour, stress

GİRİŞ

Sinir sisteminde klasik nörotransmitterlerin yanında peptid yapılı nöromodulatorlerin izole edilmesi son yirmi yılda sinir sistemi işleyişi, organizasyonu ve sinaptik ileti biyokimyasında yeni açılımlara yol açmıştır. Özellikle intraluminal-gastrointestinal peptidlerin nöromodulator işlevlerinin gösterilmesi, geçen zamanla sayısız nörokrin peptidin bulunması ve periferik etkili peptid yapılı hormonların merkezi sinir sisteminde nöropeptid olarak işlev gördüğüne dair kanıtlar bir çok araştırmacıyı endojen peptidlerin sinir sistemindeki olası varlıklarını ve işlevlerini araştırmaya yöneltti (1). Bu ilerlemeler sonucunda nöro-

peptidlerin stres fizyolojisindeki rollerinin gün ışığına çıkması anksiyete bozukluklarının etiyolojisi ve tedavisinde yeni yaklaşımları doğurmuştur. Günümüzde anksiyete üzerine birçok çalışma, özellikle yeni anksiyolitik ilaç çalışmaları, anksiyete davranışının oluşumu ve düzenlenmesi ile ilişkili nöroaktif peptidlere odaklanmaktadır (2). Nöropeptid Y (NPY) anksiyolitik etkisi ve anti-stres potansiyeli ile bu anlamda öne çıkmaktadır. NPY bir nörotransmitter veya nöromodulator olarak sinir sisteminin termoregülasyon, endokrin sistem, kan basıncı ve nöronal eksitabilite gibi çeşitli fonksiyonlarının regülasyonunda rol oynamaktadır. Bununla birlikte stres-anksiyete sürecinin yanı sıra NPY'nin beslenme seks-üreme ve

* Bakırköy Ord. Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 10. Psikiyatri Birimi, Uz. Dr. ** İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, As. Dr.

bellek işlevleri gibi birçok davranışsal süreçlerdeki anahtar rolü psikiyatri pratiği açısından önemlidir (3-6).

NÖROPEPTİD Y

Nöropeptid Y (NPY) ilk olarak 1982'de domuz beyininden izole edilmiştir. Yapıca ve immunolojik olarak pankreatik polipeptide benzer ve 36 aminoasitten oluşur (7). Peptit YY (PYY), Pankreatik Polipeptid (PP) ve Neuropeptid Y (NPY), pankreatik polipeptid ailesine aittir (3,5,8,9). Bu aileden ilk keşfedilmiş olan PP, 1960'ların sonlarında ilk olarak tavuk pankreasında, insüline bulaşmış bir şekilde bulunmuştur. On yıl sonra da bu ailenin ikinci üyesi olan PYY, domuz bağırsağında keşfedilmiştir (8). Bu peptidler farklı dokulara dağılmış ve farklı fizyolojik sistemlerde rol oynamaktadırlar (9). PYY çoğunlukla bağırsaklarda yer alırken, PP ise pankreasta bulunur (10). PYY ve PP, genellikle endokrin sistemde rol oynarlar (9). NPY ise, yaygın olarak santral ve periferik sinir sisteminde bulunmaktadır (10,11).

NPY'NİN DAĞILIMI

NPY özellikle santral ve periferik nöronlarda bulunur. Periferde; çeşitli organların kan damarlarının etrafındaki sinir plexuslarında, adrenerjik sinir uçlarında ve adrenal medullanın kromofin hücrelerinde noradrenalin ile birlikte bulunur ve birlikte salınır (7,8). NPY çoğunlukla sempatik sinirlerde bulunmasına rağmen, bazı parasempatik sinirlerde de bulunduğu gösterilmiştir (8,12).

Beyinde ise serebral korteks, hipokampus, talamus, hipotalamus ve beyin sapında bulunur (8). İmmunohistokimyasal yöntemler ile, NPY içeren hücre gövdelerinin geniş ve yoğun olarak hipotalamusun arkuat nükleusunda, lokus coeruleus ve solitary traktın nükleusunda bulunduğu saptanmıştır. NPY içeren sinir terminalleri ise yüksek dansitede hipotalamusta, beyin sapında ve bazı limbik bölgelerde bulunmuştur. Terminal sinirlerin ve hücre gövdelerinin bu geniş mesafedeki dağılımı NPY'nin somatik, sensoryal ve kognitif beyin fonksiyonlarında rol oynadığını düşündürmektedir (12). Nöronlardan salınan ve dolaşımdaki NPY'nin periferik etkilerinin bir çoğundan PYY'nin de payı olması muhtemeldir. Bu ailenin şimdiye kadar tanımlanan reseptörlerin çoğunun

NPY ve PYY için benzer afiniteleri olduğu, bununla birlikte PP için sadece bir reseptörün yüksek afinitesi olduğu saptanmıştır (8).

NPY RESEPTÖRLERİ

NPY'nin G-proteinine bağlı altı tane reseptörü vardır. Tüm bu reseptörler Gi proteinine bağlanıp adenil siklazı inhibe ederler (3-5,8-11).

Y₁ Reseptörü: Bu reseptör genellikle postsinaptik membranda bulunur ve NPY'nin periferik etkilerinin çoğundan sorumludur. Y₁ reseptörü adenil siklaza bağlı olarak serebral korteks, vasküler düz kas hücrelerinde ve insan nöroblastoma SK-N-MC hücrelerinde inhibitör davranış gösterir. Bu etki pertussis toksinin uygulanmasıyla önlendiğinden, G-proteinine bağlı reseptörün rolünü kesinleştirmektedir. Y₁ reseptörü serebral korteks, talamus ve amigdalanın bazı nükleuslarında yoğun olarak bulunur (5,8).

Y₂ Reseptörü: Y₁ reseptörü gibi bu reseptör de adenil siklaza bağlanıp, onu inhibe ederek etki gösterir. Y₂ reseptörü hipokampus, talamus, hipotalamus ve beyin sapında olmak üzere beyin çeşitli bölgelerinde bulunur. Periferik sinir sisteminde sempatik, parasempatik ve sensoryal nöronlarda yer alır (8).

Y₃ Reseptörü: Farelerde klonlanmış, sıçanlarda henüz klonlanamamış bir reseptördür (11).

Y₄ Reseptörü: Bu reseptörün PP için son derece yüksek afinitesi vardır (8,11). Bundan dolayı bu reseptörün PP'nin endojen reseptörü olabileceği düşünülmektedir. İnsanda kolon, ince bağırsak ve pankreasta yüksek seviyelerde bulunurken, sıçanlarda ise sadece testis ve akciğerlerde yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır (8).

Y₅ Reseptörü: Sıçanlarda yüksek oranda beyin ve testiste yer alırken, bu dağılım insanlarda da benzerdir (8). Ayrıca emosyonel davranışların regülasyonunda önemli olan bölgelerde (hipotalamik çekirdekler, lateral septum, locus coeruleus ve amigdala) bulunmuştur (13).

Y₆ Reseptörü: Y₆ reseptörü budanmış (eksik) bir reseptördür. Kalpte bol miktarda bulunurken iskelet kasında, gastrointestinal dokuda ve adrenal bezde

düşük seviyede bulunmuştur. Yapılan çalışmalar sonucunda, ilginç olarak, bu reseptörün insan fizyolojisinde bir rolü olmadığı gösterilmiştir (8).

PERİFERİK SINIR SİSTEMİ VE NPY

Son on yılın keşifleri; sempatik sinir sisteminde kotransmitterlerin varlığını destekleyen güçlü kanıtlar ortaya koymuştur. Bu kotransmitterler: NPY ve pürinlerdir. NPY, kan damarlarını ve kalbi inerve eden tüm periferik noradrenerjik sinirlerde oldukça fazla bulunan bir vazokonstriktör peptiddir. NPY aynı zamanda beyinde (ilk keşfedildiği yer), adrenal medulla intrinsik kardiyak nöronlarda ve barsağın miyenterik pleksusunda da bulunur. NPY, sempatik sinirlerin sinaptik veziküllerinde sıklıkla noradrenalin ile birlikte depolanır (7,8). Ayrıca eldeki veriler NPY'nin, bazı kemirgen türlerinin trombositlerinde ekstrasöral yerleşimi olduğunu da göstermektedir.

NON-ADRENERJİK NON-KOLİNERJİK SİSTEMDE NPY

Otonom sinir sisteminde, sempatik ve parasempatik sinir sisteminin dışında non-adrenerjik non-kolinerjik sistem de (NANK) vardır. Bu sistemde ATP, VIP, NPY ve nitrik oksit postgangliyonik transmitter olarak bulunmaktadır. Ayrıca substans P, GABA ve dopamin ise gangliyonik transmisyonunda yer almaktadır. Bu sistem, aminojerik, purinerjik, peptiderjik ve nitreerjik sinir liflerini içine alır. Ancak, NANK türü nöromediatörlerin bir kısmının kendilerine özgü sinir liflerinin bulunduğu gösterilememiştir. Bunlar bazı kolinerjik veya adrenerjik sinir uçlarında kotransmitter olarak sentez edilip salıverilirler.

NPY, postgangliyonik sempatik sinirlerde noradrenalin ile birlikte büyük yoğun-öz granülleri denilen veziküllerde depolanır. Dinlenme durumunda vasküler tonusun korunmasını sağlayacak yeterli NE, tercihli olarak, daha çok sayıda olan küçük yoğun-öz veziküllerin havuzundan salınmaktadır. Bununla birlikte, yüksek yoğunluktaki sempatik sinir aktivasyonu sırasında, büyük yoğun-öz veziküllerin egzozitozu artar ve yüksek miktarda NPY açığa çıkar.

NPY'nin kardiyovasküler sistem üzerine bir çok etkisi vardır. Vazokonstriksiyon gibi bazı etkilerini direkt yaparken, NPY diğer vazokonstriksiyon olayları

amplifiye etmesi, nörotransmitter açığa çıkmasını inhibe etmesi, hormon salınımını modüle etmesi ve endotelial ve immün hücrelerle etkileşmesini indirekt olarak yapmaktadır.

NPY strese karşı en çok reaksiyon gösteren kan damarlarını hedef aldığından dolayı, kalp veya beyin iskemisine neden olabilir. Bununla birlikte, farklı türlerde ve insanlar arasında da NPY'nin vazokonstriktör etkisinde önemli varyasyonlar vardır.

NPY'nin kardiyovasküler sistemdeki akut etkilerine ilave olarak, kronik etkileri de olduğu sanılmaktadır. Vasküler düz kas proliferasyonu ve vasküler hipertrofiyi stimüle etme etkisinden dolayı NPY, stres ile kan damarlarındaki potansiyel kronik değişimler arasındaki bağlantı olabilir.

SANTRAL UYGULANAN NPY'NİN NÖROENDOKRİN ETKİLERİ

1982'de bir NPY benzeri peptid olan peptid YY (PYY)'nin nöroendokrin etkileri üzerine ilk rapor yayınlandı. PYY'nin erkek sıçana intraserebroventriküler enjeksiyonundan sonra, gonadotropin ve büyüme hormonu üzerinde birçok etkiye sahip olduğu görülmüştür (14).

Hipotalamustaki arkuat nükleusta (ARC) bulunan NPY nöronlarının, üreme fonksiyonları üstünde önemli rolleri vardır (15). Overektomi yapılmış sıçanlarda intraserebroventriküler NPY uygulanması, LH salgısını hem bazal epizodik hem de preovuluar dalgalanmada uyandır (16). NPY bu etkiyi büyük bir olasılıkla, hipotalamustaki GnRH nöronlarını direkt uyarak yapar (15,17). Çünkü preoptik bölgede, ARC'den ve beyin sapından gelen NPY terminalleri ile GnRH nöronları arasında sinaptik bir ilişki tespit edilmiştir. Farmakolojik çalışmalar, NPY'nin bu etkisini Y₁ reseptörü aracılığıyla yaptığını göstermektedir (15).

Büyüme hormon salgılanmasını inhibe eden somatostatin nöronları, hipotalamusta periventriküler nükleusta (PeV) bulunur. ARC'deki NPY nöronlarının aksonları PeV'a projekte olarak, orada SS nöronları ile sinaps oluştururlar. Bunlara dayanarak santral uygulanan NPY'nin plazma GH seviyesini düşürmesini, SS salgılanmasını uyarmasına bağlayabiliriz (18).

NPY'nin aldosteron salgılanması üzerinde uyarıcı iken, prolaktin ve TSH üzerinde inhibitör etkisi vardır (14,19).

Hipotalamik supraoptik (SON) ve paraventriküler (PVN) nukleuslarda yoğun olarak, NPY içeren sinir terminalleri vardır. Düşük dozda NPY, SON'a uygulandığında plazma vasopressin konsantrasyonunun arttığı görülmüştür. Bu da bize NPY'nin hipotalamo-nörohipofiz sistemdeki magnosellüler nöronlarını direkt olarak uyardığını gösterir. Nörohipofizde, nörosekratuvar sinir terminallerinde, yüksek dansitede NPY reseptörleri yer almaktadır (20).

Serotonin ve NPY

Serotoninin NPY üzerinde etkisi vardır. Sıçanlarda 5, 7-dihidroksitriptamine dayalı lezyon çalışmaları, serotoninin NPY ve somatostatinin biyosentezini striatumda inhibe ederken, hipokampus ve frontal kortekste ise salgılanmalarını uyardığı saptanmıştır. Nöroanatomik çalışmaların sonuçları da, serotonin nöronlarının, NPY içeren nöronlar ile arkuat nukleusta sinaps yaptıklarını göstermektedir (21).

BESLENME ÜZERİNE ETKİSİ

NPY'nin santral sinir sistemine uygulanmasına dayalı bir çok çalışmada, NPY'nin besin alımı ve vücut ağırlığını regüle ettiği gösterilmiştir (8,22,23). Manipulatif olarak endojen NPY baskılandığında spontan beslenmenin de baskılandığı görülmüştür. Besin alımının manipulatif olarak artırılmasında (besin alımını ilk başta kısıtlamak gibi) NPY salgılanması, dokulardaki içerik, sentez ve gen ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Bu bulgular, endojen NPY'nin beslenme davranışı üzerindeki düzenleyici rolünü göstermektedir (22). Bu etkinin ortaya çıkabilmesi için NPY'nin lateral serebral ventriküle veya direkt hipotalamusa enjeksiyonu gerekir (12). NPY güçlü bir oreksijenik asittir. NPY'nin bu etkisi için, paraventriküler nukleusta (PVN) bulunan NPY reseptörleri önemlidir. Endojen NPY, arkuat nukleusta (ARC) sentezlenir ve beslenme durumunda PVN'a transport edilir (17,23).

Kemirgenlerde NPY, beslenme sıklığını değiştirmeden esas olarak beslenme miktarını artırır (8). NPY'nin kronik olarak beyne uygulanmasında, kronik aşırı

beslenme ve buna bağlı olarak obesite görülür (23-25). NPY'nin bu etkisine karşı tolerans gelişmez (8). Bu da NPY'nin, vücut yağ depolarındaki potansiyel düzenleyiciliğini ve NPY'nin kısa ve uzun süreli doygunluk belirtilerini etkileyebildiğini gösterir (8,23).

Bununla ilgili olarak, besin kısıtlanmasında ve zayıflıkta NPY sentezi ARC'de artar ve PVN'a salınarak oradaki seviyesini artırır (4,23). Böylece besin alımı da artar. NPY'nin ARC, PVN döngüsündeki aktivitesi, enerji balansına ve enerji alım ve tüketiminin santral efektör sistemin regülasyonuna duyarlıdır (23). NPY'nin temel gıdalar üzerindeki selektif etkisi denendiğinde, karbonhidrat tüketimindeki etkisinin, yağ tüketimine göre daha belirgin olduğu görülmüştür (8). Tüm bunlar, NPY'nin fizyolojik beslenme regülasyonunda önemli rolü olduğunu gösterir (24).

Hipotalamik NPY'nin besin alımı üzerindeki etkisinden başka, yağ dokusu üzerinde de etkisi vardır. Santral NPY enjeksiyonu, kortikosteron ve insülinin plazma konsantrasyonunu artırarak yağ dokusunu artırır. NPY, muhtemelen hipotalamik CRF salgılanmasını artırarak plazma kortikosteron konsantrasyonunu da artırır. Diğer yandan birçok hormon, hipotalamik NPY'nin sentez ve duyarlılığını etkiler. Örneğin NPY'nin beslenme üzerindeki etkisi, sağlam bir hipotalamus-pituitary-adrenal aksisi gerektirir. Adrenalektomi yapıldığında, NPY'nin beslenme üzerindeki etkisi tamamen inhibe olurken, glukokortikoid replasmanında bu etkisi restore olmaktadır. Bu, NPY ve CRF arasında enerji balansının regülasyonu üzerinde hassas bir denge olduğunu göstermektedir (8).

İnsülin ve leptin, NPY sentez ve salgılanmasını değiştirebilmektedir. Yağ dokusunun artmasında, hem insülin hem de leptinin seviyesi artarken, NPY sentez ve aktivitesi ise inhibe olur. Böylece besin alımı azalır. Buna karşı, besin kısıtlanmasında (oruç hali, insülin veya leptin seviyeleri çok düştüğünde), NPY sentez ve salgılanması artar ve buna bağlı olarak besin alımı artar. Bu bulgular, NPY'nin yağ dokusunun negatif feedback kontrolünde anahtar rol oynadığını göstermektedir (23).

NPY'nin en önemli etkisi olan beslenmedeki fizyolojik rolünün hangi reseptörle olduğu NPY'nin hipotalamustaki doğal etkilerinin karmaşıklığından dolayı, tam olarak belirlenememiştir. Bu reseptör kesin

olarak belirlendiğinde, obesitenin tedavisinde oldukça önemli olacaktır (5).

NPY'nin beslenme üzerindeki etkisinde aracı olan reseptörü tespit etmek için yapılan çalışmalarda, Y₃ ve Y₄'ün direkt olarak besin alma üzerindeki kontrolde rolleri olmadığı görülmüştür. İlk başta Y₁ agonisti olan [Pro34]'ün güçlü bir oreksijenik asit olmasından ve Y₁ reseptör antagonistleri olan BIBP 3226, 1229 U91 ve BIBO 3304'ün uygulanmasıyla beslenmenin inhibe olmasından dolayı, NPY'nin beslenme üzerindeki etkisini Y₁ aracılığıyla yaptığı düşünülmüştür. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda [Pro34]-NPY uygulamasıyla besin alma stimülasyonunu en fazla % 50 artırması, ya Y₁ reseptörünün etkisinin olmadığı ya da bu etkide yalnız olmadığını düşündürmüştür (11,25).

Bu konudaki çelişkiler hala çözülememiş olmasına rağmen birçok araştırmacı, Y₅ reseptörünün "beslenme reseptörü" olduğunu savunmuştur. Bunu da duyarsızlaştırma ve gen delesyonu çalışmaları ile desteklemişlerdir. Çelişkilere rağmen, Y₅ reseptörünün beslenme stimülasyonu üzerindeki agonist profili Y₁'den daha iyidir (25).

STRES VE NPY

İnsanlar ve çoğu memeli türleri dinlenme durumundayken, plazma immünoaktif NPY seviyeleri düşük psikomolar dağılımındadır. Çeşitli stres şartlarında ise, özellikle çok şiddetli ve uzun süreli olanlarda, hayvanlar ve insanlarda plazma immünoaktif NPY seviyesi yüksek bulunmuştur. Sempatik sistemin aktivasyonu stresin yapı taşlarından biri olduğundan dolayı, bu gibi durumların NPY açığa çıkmasını artırdığı öngörülebilir. Yani dolaşımdaki NPY seviyesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun şiddetine ve stresin süresine bağlıdır. Bundan dolayı; hafif ve kısa stres testleri (egzersiz, başın yukarı aşağı sallanması, mental task) plazma immünoaktif NPY seviyelerini artırmakta yetersiz kalırken, maksimal oksijen utilizasyonunun % 75'i kadar egzersiz yapılması, plazma katekolaminlerden daha uzun süren önemli NPY yükselmelerine neden olmuştur. Hipoksinin egzersiz ile kombinasyonu veya sadece hipoglisemi, plazma NPY düzeyinde daha da yükselmelere neden olmuştur. Diğer yandan NPY'si tükenmiş hayvanlarda korku veya stresle paralel davranışlar açığa çıkmıştır

(26). Ayrıca, strese karşı oluşan kardiyovasküler yanıtların cinsiyete göre farklılık gösterdiği de saptanmıştır.

NPY klirensinin stresten etkilenip etkilenmediğini tespit etmek ve bu süreçte adrenal medullanın rolünün belirlenebilmesi için, 1251-NPY; kontrol grubuna ve intakt, adrenal medulloktomi yapılmış ve immobilizasyon stresine maruz bırakılmış erkek sıçanlara infüzyonla verilmiştir. Şaşırtıcı olarak, bu stres modeli plazma immünoaktif NPY düzeylerini yükseltmezken, intakt sıçanlarda 1251-NPY klirensi oldukça yükselmiştir. Bundan dolayı hesaplanmış total plazma NPY, immobilizasyon sırasında yükselmiştir. Bu sonuçlar, NPY salınımının stres ile stimüle edildiğini ancak stresin NPY inaktivasyonunu daha fazla uyardığını göstermektedir.

Bu gözlemler, NPY klirensinin stres ile aktive edilebilen bir süreç olduğunu göstermektedir. Strese bağlı artmış 1251-NPY klirensinin, adrenal medullektomi ile ortadan kalkması, adrenal medullanın NPY regülasyonundaki kritik rolünü göstermektedir. Adrenal medulla bu etkiyi, dolaşımdaki NPY'ye hasar veren enzimleri salgılayarak ve/veya dokuların NPY'ye yanıtlarını azaltarak yapmaktadır.

Strese yanıtta cinsiyet farklılığının rolü

Dişilere kıyasla erkek sıçanlarda strese karşı daha baskılayıcı plazma NPY yanıtlarının gözlenmesi, bu süreçte ya östrojenin inhibitör ya da testosteronun kolaylaştırıcı etkisi veya her iki mekanizmanın da rolü olduğunun düşünülmesine yol açmıştır.

Sıçanların soğuğa maruz bırakılması, kan basıncında ve kalp hızında artış ile mezenterik kan akımında düşüşü içeren yoğun hemodinamik yanıtı neden olur. Stres durumu kalktıktan sonra, dişi sıçanlara kıyasla aynı yaş ve kilodaki erkek sıçanlarda vasopressör yanıtlar, dişilere göre çok fazla artmış olan vasküler yanıt, aynı şekilde çok artmış plazma NPY seviyeleri ile birlikte seyredir. Bu bulgular NPY'nin cinsiyete göre değişimini gösterir. Soğğun indüklediği plazma NE yanıtlarının nörojenik kökenli ve trombosit immünoaktif NPY içeriğinin her iki cinsiyette aynı olduğu kabul edilerek, dolaşımdaki NPY'nin seksüel dimorfizminin kaynağının sempatik sinirler olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca Morris ve ark.'larının

önceki çalışmaları, adrenal medullanın sıçanların dolaşımındaki NPY düzeylerine az miktarda katkıda bulunduğunu ve bilateral adrenal medullektominin, NPY'nin hemoraji stresine yanıtını azaltmak yerine arttırdığını göstermiştir.

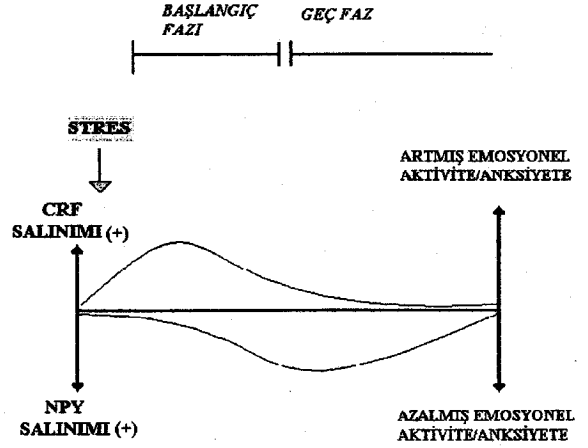
Strese karşı oluşan plazma immunoreaktif NPY yapıtları üzerine, adrenal medullektominin dişilere göre erkeklerde daha çok inhibitör etki göstermesi, erkek adrenal medullasının dişilere göre daha fazla NPY salgıladığını gösterir. Proteaz inhibitörünün NPY çikışı üzerindeki etkisi, erkekte dişi adrenal medullasına göre daha fazladır. Bu bulgular, erkek adrenal medullanın daha fazla NPY salgılamakla beraber NPY inaktive edici enzimleri de daha fazla salgıladığını göstermektedir. NPY-spesifik proteazların varlığı ile bu proteazların stres ve seks hormonları tarafından regülasyonu deneysel verilerle desteklenmiştir.

Yapılan çalışmalar, strese karşı kardiyovasküler ve NPY yanıtlarının seksüel disformizmi, seks hormonlarının kontrolü altında olduğunu ve insanlarda hem östrojen hem de testosteronun bu kontrolden sorumlu olabileceğini göstermiştir.

Sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalar; bu parametrelerdeki cinsiyet farklılığının birincil mediatörünün östrojen olmadığını, androjenlerin strese karşı daha büyük kardiyovasküler ve NPY yanıtından sorumlu olabileceğini göstermiştir. Erişkin erkeklerde strese bağlı gelişen kardiyovasküler komplikasyonların daha sık görülmesi bu durumu desteklemektedir.

Kortikotropin salgılatıcı faktör ile etkileşimi

Stresli uyarılara karşı davranışsal cevapta CRF'nin önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Endojen NPY'nin, strese bağlı CRF salgılanmasına karşı bir nevi "tampon" olduğu düşünülmektedir (Şekil 1). Fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde, bu karşılıklı etkileşim gerekmektedir. Elde edilen bulgular, CRF ve NPY'nin amigdala da zıt etkilerinin olabileceğini göstermiştir. Beyin mikrodializ teknik uygulanması sonucunda, CRF'nin strese cevap olarak amigdala da salgılandığı gösterilmiştir. Stresin uygulanmasından sonra CRF, 20 dakika içinde artmaya başlar ve kısa süre sonra normal seviyesine iner. NPY'nin amigdala da, benzer streslere yanıtı tam çözülememiş



Şekil 1. Stres koşulunda Kortikotropin Salgılatıcı Faktör (CRF) ve Nöropeptid Y (NPY) ilişkisi.

olmasına rağmen, daha yavaş başlar ve daha uzun sürer. Yani strese karşı hızlı yanıt CRF'den gelirken, daha sonraları ise CRF'nin yerini yavaş yanıtla NPY alır. Bu bulgulara dayanılarak; amigdala da, NPY ve CRF transmisyonundaki bir bozukluğun, anksiyete ve depresyonun veya her ikisinin de nedeni olabileceğini söyleyebiliriz (27).

ANKSİYETE VE DEPRESYONDA NPY

NPY, memelilerde yüksek konsantrasyonlarda hipotalamus, limbik sistem ve kortekste bulunur. NPY transmisyonundaki bir bozukluk klinik olarak anksiyete ve depresyonun açığa çıkmasını kolaylaştırır (27,28).

Bazı davranış çalışmalarında eksojen uygulanan NPY'nin sıradan anksiyolitik droglara benzer etkisinin olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar NPY'nin anksiyeteyi azaltabileceğini desteklemektedir. Bu etkisini Y_1 reseptörü aracılığıyla yaptığı düşünüldüğünden (10), Y_1 antagonisti olan BIBP3226 ile anksiyojenik etki yaratılmış, daha sonra da bir anksiyolitik ajan olan diazepam ile bu etkisi yok edilmiştir. Bu da NPY-erjik nörotransmisyon ile GABA-erjik sistem arasında sıkı bir ilişki olduğunu gösterir. NPY'nin birçok immunoreaktif kortikal nöronlarının GABA da içermesi, NPY-erjik sistem ile GABA-erjik sistem arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (29). Bunun yanında α_2 adrenerjik reseptör antagonisti olan idazoksanın NPY'nin anksiyolitik etkisini engellemesi, flumazenil gibi benzodiazepin reseptör

Tablo 1. ANP'nin çeşitli deneysel modellerde anksiyete üzerine etkileri; "+" anksiyolitik etki, "0" anksiyolitik etki yok (2,30).

İLAC	MEKANİZMA	DENEY MODELİ	DENEK TÜRÜ	DOZ	UYGULAMA YOLU-BEKLEME SÜRESİ	ANKSİYOLİTİK ETKİ	REFERANS
[Cyst ^{7,21} , Pro ³⁴]-NPY	Y ₁ agonist	Yükseltilmiş t testi	Sıçan	3 nmol/5 µL	i.c.v., 60	0	Kirby ve ark. 1995
		Geller-Seifter test	Wistar sıçan (200-250 g)	2.5-15 µg/rat	i.c.v., 15	0	Britton ve ark., 1997
[Glu ^{2,32} , d-Ala ⁶ , d-Dpr ²⁷ , Lys ²⁸]-NPY	Y ₂ agonist	Geller-Seifter test	Wistar sıçan (200-250 g)	2.5-15 µg/rat	i.c.v., 15	0	Britton ve ark., 1997
[Gly ⁶ , Glu ²⁶ , Lys ²⁹ , Pro ³⁴]-NPY	Y ₁ agonist	Geller-Seifter test	Wistar sıçan (200-250 g)	10-15 µg/rat	i.c.v., 15	+	Britton ve ark., 1997
[Leu ³¹ , Pro ³⁴]-NPY	Y ₁ agonist	Yükseltilmiş t testi	Sprague-Dawley sıçan (220-240 g)	0.7-7 nmol/5 µL	i.c.v., 60	+	Broqua ve ark. 1995
		Fear-potentiated startle	Sıçan	0.7-7 nmol	i.c.v., 60	+	Broqua ve ark., 1994
		Geller-Seifter test	ddY fare	70 pmol/4 µL	i.c.v., 10	+	Nakajima ve ark. 1998
		Açık alan	Long-Evans sıçan (220-240 g)	2.3-13.2 nmol/5 µL	i.c.v., 60	+	Broqua ve ark., 1995
		Hole-board	Sıçan	2.3-13.2 nmol	i.c.v., 60	+	Wettstein ve ark., 1994
		Porsolt Yüzme Testi	Wistar sıçan (200-275 g)	50-100 pmol/0.5 µL	Amigdala, 15	+	Heilig ve ark., 1993
			Wistar sıçan (200-250 g)	5-15 µg/rat	i.c.v., 15	+	Britton ve ark., 1997
			Wistar sıçan (200-250 g)	8 µ/5 µL	i.c.v., 15 Kronik anksiyeteli	+	Turhan 2001
	Wistar sıçan (200-250 g)	8 µ/5 µL	i.c.v., 15 Kronik anksiyeteli	+	Turhan 2001		
	Wistar sıçan (200-250 g)	8 µ/5 µL	i.c.v., 15 Kronik anksiyeteli	+	Turhan 2001		

antagonistlerinin bu durumu değiştirmemesi nedeniyle NPY'nin anti-anksiyete işlevinde GABA/benzodiazepin reseptör kompleksinden ziyade noradren-erjik sistemin ilişki olduğu öne sürülmüştür (2).

NPY ve analoglarının intraserebral olarak lokalize mikroenjeksiyonunda, NPY etkilerini amigdala, analogları ise hipotalamus üzerinden yapar. Selektif Y₁ analoglarının [Leu³¹, Pro³⁴] NPY lokal enjeksiyonunda görülen anksiyolitik etki, NPY'nin bu etkisini Y₁ reseptörü aracılığıyla ve amigdalada yaptığını destekler niteliktedir (14,21,45). Y₁ reseptör agonistlerinin tersine seçici olarak Y₂ reseptörlerine bağlanan [Glu^{2,32}, d-Ala⁶, d-Dpr²⁷, Lys²⁸]-NPY ya da NPY'nin karboksil uç fragmanları gibi NPY analogları genel olarak anksiyete modellerinde etki-

siz bulunmuştur. Bir çalışmada NPY₁₃₋₃₆'nın Geller-Seifter testinde pozitif etkisinden bahsedilse de ceza yanıtında sınırlı artış sağlamıştır (2).

Yapılan bir çalışmada, Y₅ antagonisti olan CPP71683A yüksek dozda verildiğinde de anksiyete benzer davranışların arttığı gözlenmiştir. Bu da Y₅ antagonistlerinin de anksiyetede rolleri olabileceğini düşündürmüştür. Reseptörlerin alt tiplerinin selektif agonist ve antagonistleriyle ilgili farmakolojik çalışmalar, NPY'nin anksiyolitik etkilerinde birden fazla reseptör alt tipinin (Y₁, Y₂ ve/veya Y₅) etkisinin olduğunu göstermektedir (10).

Daha önce yapılan klinik çalışmalarda NPY disfonksiyonu, bazı depresyon formlarında görülmüştür.

Kontrol sağlıklı gruba göre depresif hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) ve plazmalarında NPY'nin daha düşük olduğu ve antidepresan tedavi ile yükseldiği görülmüştür (7,27,31). NPY'nin insanda anksiyete sürecindeki rolünü araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Wilderløy ve ark.'ları şiddetli anksiyete semptomları olan depresyon hastalarında düşük BOS NPY konsantrasyonları bulmuşlardır. Boulenger ve ark.'ları sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında panik bozukluğu olan hastalarda yüksek plazma NPY benzeri immünoreaktivite gözlemişlerdir. Sosyal fobi ve panik bozukluğu olan hastaların bazal ve stresle uyarılmış plazma NPY düzeylerinin sağlıklı gönüllülerle arasında anlamlı fark olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.

Önceki deneylerde, kronik antidepresan tedavi ve elektrokonvülsiyon uygulanan sıçanlarda, NPY gen ekspresyonunun arttığı ve farklı beyin bölgelerinde Y2 reseptör dansitesinin azaldığı görülmüştür. Bu sonuçlara dayanılarak antidepresanların, endojen NPY seviyesini düzenleme yoluyla bazı terapötik etkilerini gösterdikleri söylenebilir (31).

ANTİKONVÜLSAN ETKİSİ

Yapılan çalışmalar, NPY'nin antiepileptik etkisinin de olabileceğini göstermiştir. Deneysel oluşturulan nöbetlerden sonra korteks ve/veya hipokampusta önemli miktarda NPY immünoreaktivitesinin artması ve Y₁ ve Y₂ reseptör ekspresyonunun değişmesi, NPY'nin konvülsiyon fenomenindeki rolüne işaret etmektedir (33). Eksojen uygulanan NPY, kainik asit veya elektriksel hipokampus uyarısıyla limbik nöbet aktivitesini inhibe eder. Bunlar potansiyel NPY-erjik ajanların gelecekte antiepileptik tedavide kullanılabileceğini göstermektedir (33).

SONUÇ

Sonuç olarak belirgin anksiyolitik etkisi olan NPY üzerinden geliştirilecek nonpeptiderjik ajanlar anksiyetenin tedavisinde benzodiyazepinlere alternatif bir tedavi seçeneği olacaktır. Obezite ve psikojenik strese bağlı kardiyovasküler hastalıkların etiolojisinde NPY'nin rolü, toplumdaki ölüm nedenlerinin büyük bir oranını oluşturan bu hastalıkların engellenmesinde yeni terapötik ajanları gündeme getirecektir.

Nöropeptid Y psikiyatri pratiğinde anahtar mevkiye adaydır. Bugün olmasa bile gelecekte gündemi sık işgal edecek gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Robert SM, Jerold SM, Linda FQ: Principles of neuropsychopharmacology. Massachusetts, Sinauer Associates, 1997.
2. Griebel G: It there a future for neuropeptide receptor ligands in the treatment of anxiety disorders? Pharmacology and Therapeutic 82:1-61, 1999.
3. Aramakis VB, Stanley BG and Ashe JH: Neuropeptide Y receptor agonists: Multiple effects on spontaneous activity in the paraventricular hypothalamus. Peptides 17(8):1349-57, 1996.
4. Bannon AW, et al: Behavioral characterization of neuropeptide Y knockout mice. Brain Research 868:79-87, 2000.
5. O'Shea D, et al: Neuropeptide Y induced feeding in the rat is mediated by a novel receptor. Endocrinology 138(1):196.
6. Picker MJ, et al: Effects of neuropeptide Y on the discriminative stimulus and antinociceptive properties of morphine. Pharmacol Biochem and Behav 64(1):161-164, 1999.
7. Kayaalp O: Tıbbi farmakoloji, cilt:2, 9. baskı, Hacettepe Taş, Ankara, 2000.
8. Gehlert DR: Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding, and obesity. Neuropeptides 33(5):329-338, 1999.
9. Wyss P, et al: The pharmacology of NPY receptor-mediated feeding in rats characterizes better Y5 than Y1, but not Y2 or Y4 subtypes. Regul Pept 75-76, 363-371, 1998.
10. Nakajima M, et al: Neuropeptide Y produces anxiety via Y2-type receptors. Peptides 19(2):359-63, 1998.
11. Polidori C, et al: Neuropeptide Y receptor(s) mediating feeding in the rat: characterization with antagonists. Peptides 21:29-35, 2000.
12. Rasmusson AM, et al: Plasma neuropeptide Y (NPY) increases in humans in response to the alfa-2 antagonists yohimbine. Neuropsychopharmacology 19(1):95-98, 1998.
13. Kask A, et al: Neuropeptide Y Y5 receptor antagonist CGP7183A: the effects on food intake and anxiety-related behavior in the rat. Eur J Pharmacol 414(2-3):215-224, 2001.
14. Koob GF, Sandman CA, Strand FL: A recade of neuropeptides, vol.579.
15. Li C, Chen P, Smith MS: Morphological evidence for direct interaction between arcuate nucleus neuropeptide Y (NPY) neurons and gonadotropin-releasing hormone neurons and the possible involvement of NPY Y1 receptors. Endocrinology 140(1):5382-90, 1999.
16. Jair MR, et al: Evidence that stimulation of two modalities of pituitary luteinizing hormone release in ovarian steroidal-primed ovariectomized rats involve neuropeptide Y Y1 and Y4 receptors. Endocrinology 140(11):5171-7, 1999.
17. Catzeflis C, et al: NPY administered chronically into the lateral ventricle profoundly inhibits both the gonadotropic and the somatotrophic axis in intact adult female rats. Endocrinology 132(1):224-34, 1993.
18. Suzuki N, et al: Inhibitory effect of neuropeptide Y on growth hormone secretion in rats is mediated by both Y1 and Y2 receptor subtypes, and abolished after anterolateral deafferentation of the medial basal hypothalamus. Reg Rep 65:145-151, 1996.
19. Renshaw D, et al: Actions of neuropeptide Y on the rat adrenal cortex. Endocrinology 141(1):169-73, 2000.
20. North WG, Moses AM, Share L: The neurohypophysis: A window on brain function, vol.689.
21. Cravley JN and McLean S: Neuropeptides. Basic and Clinical Advances Vol.780.
22. Bivens LM, Thomas WJ, Stanley BG: Similar feeding patterns are induced by peripheral neuropeptide Y injection and by food deprivation. Brain Research 782:271-280, 1998.
23. Woods SC, et al: NPY and food intake: Discrepancies in the

model. Regul Pept 75-76:403-408, 1998.

24. **Kanatani A, et al:** Role of the Y1 receptor in the regulation of neuropeptide Y-mediated feeding: comparison of wild-type, Y1 receptor-deficient and Y5 receptor-deficient mice. Endocrinology 141(3):1011-6, 2000.

25. **Morgan DGA, et al:** The NPY Y1 receptor antagonists BIBP3226 locks NPY induced feeding via a non-specific mechanisms. Regul Pep 75-76:377-382, 1998.

26. **Britton KT, et al:** Neuropeptide Y blocks anxiogenic-like behavioral action of corticotropin-releasing factor in an operant conflict test and elevated plus maze. Peptides 21(1):37-44, 2000.

27. **Heilig M, et al:** Corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y: role in emotional integration. Elsevier Science TINS 17:2, 1994.

28. **Wahlestedt C, et al:** Modulation of anxiety and neuropeptide Y-Y1 receptors by antisense oligodeoxynucleotides. Science 259,

528-531.

29. **Kask A, Rago L, Haro J:** Anxiogenic-like effect of the NPY Y1 receptor antagonists BIBP3226: antagonism with diazepam. Eur J Pharmacol 317(2-3):R3-4, 1996.

30. **Turan S:** Intrasrebroventrikuler nöropeptid Y uygulamasının kronik immobilizasyon stresi üzerine etkileri, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2001.

31. **Stogner KA, Holmes PV:** Neuropeptide Y exerts antidepressant-like effects in the forced swim test-in rats. Eur J Pharmacol 387(2):R9-10, 2000.

32. **Bijak M:** Neuropeptide Y suppresses epileptiform activity in rat frontal cortex and hippocampus in vitro via different NPY receptor subtypes. Neuroscience Letters 268, 1999.

33. **Woldbye DP:** Antiepileptic effects of NPY on pentylenetetrazole seizures. Regul Pept 75-76:279-282, 1998.

VI. ULUSAL KONSÜLTASYON LİYEZON PSİKİYATRİSİ KONGRESİ

“ULUSLARARASI KATILIMLI”

14-16 Kasım 2002

Polat Renaissance Otel, İstanbul

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi Bilim Dalı, Çapa/İstanbul

Tel: (0212) 533 63 69 **Fax:** (0212) 532 59 89

Web sitesi: www.istanbulklp.org