

Depresyonun Nöroendokrinolojisi

Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul EŞEL*, Prof. Dr. Seher SOFUOĞLU*

Uzun süredir nöroendokrin anormalliklerin bazı psikiyatrik hastalıklardaki santral sinir sistemi işlev bozukluğunun patofizyolojisini anlamada önemli ipuçları verdiği düşünülmektedir. Nöropsikiyatrik hastalıklarla nöroendokrin değişiklikler arasındaki bağlantıyı anlamak, sadece endokrin değişikliklerin bazı psikiyatrik hastalıklar için belirleyici (marker) olabilmesi bakımından değil, aynı zamanda bu endokrin anormalliklerin hastalıkların patofizyolojisinde direkt olarak rol oynayabilmesi bakımından da önemlidir. Nöroendokrin sistemler beyin nörotransmitterleri tarafından kontrol edildiği için, bu sistemlerdeki anormallikler psikiyatrik hastalıkların altında yatan nörotransmitter değişikliklerini anlamada yardımcı olabilir (Hansen-Grant ve ark. 1998).

Hormonal eksenler psikiyatri için üç açıdan önemlidir: Birincisi, bazı peptid hormonlar klasik nörotransmitterler gibi işlev görürler. İkincisi, nöroendokrin eksenlerin hormonları kan yoluyla beyne taşınarak geribildirim (feedback) oluşturur ve nöronal fonksiyonu etkileyebilir. Üçüncü olarak da, bazı psikiyatrik hastalıklar klasik nöroendokrin eksenlerin hipoaktivitesi veya hiperaktivitesi ile seyrederek (Kaplan ve Sadock 1998).

Psikiyatride nöroendokrin test araştırmaları, bazal hormon düzeyleri ölçümleri ve nöroendokrin

dinamik (challenge) testlerden ibarettir. Bazal endokrin değerlendirmeleri kanda belli hormonların düzeylerinin ölçümü (örneğin, serum kortizol düzeyleri) veya idrarda hormon metabolitlerinin ölçümü (örneğin, idrarda ketosteroid ölçümü) şeklinde yapılır. Kesin endokrinolojik işlev bozukluğunun değişik organik mental bozukluklara yol açtığı bilinir, ancak, bazı psikiyatrik hastalıklarda bazal hormonal ölçümlerde hafif düzeyde değişiklikler olduğu da bildirilmiştir. Dinamik nöroendokrinolojik testler ise, belli nörotransmitterlerin aktivitesini arttıran veya azaltan ajanlar verilerek, hormonların bu ajanlara verdikleri cevabın ölçülmesiyle yapılır (Morihisa ve ark. 1999).

Hipotalamus, nöroendokrin eksenlerin düzenlenmesinde esas rolü oynayan beyin yapısıdır. Değişik biyojenik amin nörotransmitterleri kullanan çok sayıda nöronal girdi (input) hipotalamusa gelir. Depresyonlu hastalarda birçok nöroendokrin anormalliğin olduğu bildirilmiştir, ancak bu anormalliklerin depresyonda mevcut biyojenik amin aktivitesindeki değişikliklerin sonucu mu, sebebi mi olduğu tartışmalıdır (Dinan 1994). Depresyonla ilişkili olarak ortaya atılmış nöroendokrin eksen anormalliklerinin başlıcaları adrenal, tiroid, büyüme hormonu (growth hormone) ve prolaktin eksenlerindedir.

1. HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL (HPA) EKSEN
HPA eksen anormallikleri depresif bozukluklarda

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, KAYSERİ

en sık ve tutarlı olarak gösterilmiş olan biyolojik belirleyicilerdendir. İnsan ve hayvanlarda strese cevap olarak görülen temel endokrin reaksiyon HPA eksenin aktivasyonudur (Huether ve ark. 1999). Bu aktivasyon, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden portal venöz dolaşıma salınan CRF (corticotropin-releasing factor) tarafından başlatılır. CRF salımı ön hipofizden ACTH (adrenocorticotrophic hormone) ve β endorfin salınına neden olur. ACTH ve β endorfinin her ikisi de aynı prekürsör maddeden yani POMC'den (pro-opiomelanocortin) ön hipofizde sentezlenir. Arjinin vazopressin (AVP) gibi başka maddeler de daha zayıf olarak ACTH salımını kontrol ederler, ancak bu etki de CRF'nin varlığına bağlı gibi görünmektedir. Dolaşımda ACTH artışı adrenal korteksten glukokortikoid salınına yol açar. Birçok psikolojik ve fiziksel uyarıcı hayat için gerekli olan bu stres cevabına neden olur (Arborelius ve ark. 1999).

CRF, 41 aminoasitli bir peptiddir ve strese karşı yalnız endokrin cevabı düzenlemekle kalmaz, beyin çeşitli bölgelerinde bulunan reseptörleri vasıtasıyla bir nörotransmitter gibi görev yaparak otonomik ve davranışsal cevapları da düzenler. CRF santral sinir sisteminde heterojen olarak dağılmıştır. CRF içeren hücreler en çok hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinin medial parvosellüler bölümünde bulunurlar. CRF içeren internöronlar ise geniş olarak neokortekste dağılmışlardır ve kognitif işlemlerde önemli oldukları sanılmaktadır. Bir başka yoğun CRF hücresi içeren beyin bölgesi ise, stria terminalisin "bed nükleusu"dur ve otonomik fonksiyonda rol oynadığı sanılır. Ayrıca beyinde başlıca serotonerjik ve noradrenerjik yolların merkezi olan rafe çekirdekleri ve lokus seruleusta da CRF immün cevabının bulunduğu bildirilmiştir. CRF'nin CRF₁ ve CRF₂ olmak üzere, her ikisi de adenil siklaza bağlı iki reseptörünün olduğu bilinmektedir (Arborelius ve ark. 1999).

Memelilerde strese endokrin cevap HPA eksenine yönetilir. Stres sırasında paraventriküler çekirdekte CRF sentezi artar ve sinir uçlarından CRF median eminense salınır. Buradan hipofizden portal dolaşıma girerek ön hipofize gelir. Bu bölgede kendi reseptörlerine bağlanan CRF, bir seri hücre içi olayı başlatır; sonuçta hücredeki POMC geni ifadesi (expression) kuvvetlenir ve ACTH, β -

endorfin ve β -lipotropin gibi POMC'den üretilen peptidlerin salınışı artar. ACTH dolaşıma geçer ve adrenal korteksten glukokortikoidlerin (primatlar da daha çok kortizol, ratlarda kortikosteron olarak) salınına neden olur (Arborelius ve ark. 1999).

Strese cevap olarak kortizolün ani yükselmesi adaptif bir işlemdir, ancak kortizol uzun sürelerle aşırı biçimde salınırsa kan basıncında yükselme, ateroskleroz, diyabet, immün baskılanma, kemik ve kas erimesi gibi sayısız olumsuz fizyolojik etkileri olabilir. HPA sistemi hipokampus, hipotalamus ve ön hipofizde bulunan kortikosteroid reseptörlerinin sağladığı inhibitör negatif geri bildirim vasıtasıyla kontrol edilir (Hansen-Grant ve ark. 1998).

Beyinde başlıca iki tip kortikosteroid reseptörü vardır: Mineralokortikoid reseptörü (MR, tip I) ve glukokortikoid reseptörü (GR, tip II). MR'ler beyinde daha çok hipotalamus dışı limbik yapılarda (hipokampus, septum, septohipokampal nükleus, amigdal) bulunurlar ve bazal HPA aktivitesinin kontrolünü sağlarlar. GR'ler ise, yine limbik sistem (hipokampus ve septum) ve hipotalamusun paraventriküler çekirdeği, kortikal ve talamik bölgelerde, ayrıca beyin sapındaki nükleus solitarius ve lokus seruleusta yoğun olarak bulunmaktadır. Bunların işlevinin de, daha çok stres sırasında çok artmış olan HPA eksen aktivitesini paraventriküler çekirdek, anterior hipofiz ve hipokampus düzeyinde baskılamak olduğu sanılmaktadır. Bunun dışında glukokortikoidlerin uyku ve beslenme gibi bazı davranışsal etkilerinin de bu GR'ler aracılığı ile olduğu düşünülmektedir (Dinan 1994). Glukokortikoidler ayrıca öğrenme ve hafıza işlevlerinde önemli bir beyin bölgesi olan hipokampusun gelişimi sırasında nöron yapımı (neurogenesis) ve programlı hücre ölümünü (apoptosis) etkilerler (Plotsky ve ark. 1998).

Beyindeki CRF sisteminin strese yalnızca endokrin cevabı değil, otonomik ve davranışsal cevapları da düzenlediğini belirtmiştik. Örneğin CRF'nin laboratuvar hayvanlarında direkt olarak santral sinir sistemine verilmesi, kalp hızı artışı, damar basıncı artışı, araştırmacı davranışın baskılanması, azalmış yiyecek arama ve azalmış cinsel davranış gibi, hemen hemen strese cevap sırasında gözlenen tepkilere özdeş veya depresyondakine benzer cevaplar oluşturmaktadır (Glowa ve Gold 1991). Ayrıca CRF periferik sempatik ve adrenomeduller sistem-

leri de aktive ederek, beyinde NE (norepinefrin) ve DA (dopamin) miktarını arttırır (Owens ve Nemeroff 1991).

Depresyondaki HPA eksen anormallikleri

Glukokortikoidlerin depresyonda işe karışmış olabileceğinin ilk işaretleri Cushing hastalığında ve dışardan verilen sentetik glukokortikoidlerle ortaya çıkan mental bozukluklardı (Kelly ve ark. 1983). Bunun yanısıra, yüzlerce çalışma depresyonlu hastalarda HPA sistemin hiperaktif olduğunu ortaya koymuştur (Musselman ve Nemeroff 1996). Major depresyonlu hastaların çoğunda plazma kortizol konsantrasyonu yükselmiştir, kortizol metabolitleri artmıştır ve 24 saatlik idrar serbest kortizol konsantrasyonu yükselmiştir. Depresyon sırasındaki bu artmış kortizol üretimi, depresyonun düzelmesiyle normale dönmektedir, yani bir durum belirleyicisi (state marker) niteliğindedir (Musselman ve Nemeroff 1996). Ayrıca depresyonlu bireylerde kortizolün bazal düzeylerinde artışın dışında normal sirkadiyen ritmi de bozulmuştur ve genellikle bu HPA eksen değişiklikleri depresyonu daha şiddetli olanlarda ve daha yaşlı olan depresyonlularda daha belirgindir (Beck-Friis ve ark. 1985).

Bunun dışında, depresyonluların yaklaşık %50'sinde normal inhibitör negatif geri bildirim sistemi çalışmamaktadır, bu yüzden sentetik bir glukokortikoid olan deksametazon verildikten sonra kortizolün endojen sekresyonu baskılanmamaktadır (Rush ve ark. 1997). Bunu ölçmek için kullanılan deksametazon supresyon testi (DST), psikiyatrik araştırmalarda en çok kullanılan nöroendokrinolojik test haline gelmiştir. Bazı araştırmacılar tarafından DST'nin, depresyonda bulunan minör HPA eksen anormalliklerini gösterebileceği ve endojen melankolik depresyonda iyi bir belirleyici olabileceği ileri sürülmüştür (Carroll 1982).

DST şu şekilde uygulanır: Hastaya akşam 23⁰⁰'te oral yoldan 1 mg deksametazon verilir. Ertesi gün 08⁰⁰, 16⁰⁰ ve 23⁰⁰'te hastadan kan örnekleri alınır ve serum kortizol düzeyleri ölçülür. Deksametazon sonrası serum kortizol düzeyleri 5 µg/dl'ye eşit veya daha fazla ise testin anormal veya pozitif olduğu düşünülür (Carroll 1982). Bu, hipotalamus-tan adrenal kortekse kadar herhangi bir noktadaki hiperaktiviteyi gösterir. Melankolik major depresyonlularda %40-50 oranında deksametazon non-

supresyonu vardır (Carroll 1982). Şiddetli ve psikotik depresyonlularda, daha ciddi intihar girişimleri olan depresyonlularda, yatan hastalarda ve ailede affektif bozukluk hikayesi olanlarda bu oran %80-90'a yükselir (Rush ve ark. 1997, Nelson ve Davis 1997). Bipolar depresyonlularda nonsupresyon oranı melankolik unipolar depresyonlularda olduğu kadardır (Rush ve ark. 1997). Anormal DST'nin daha çok terminal insomnia, kilo kaybı ve duygudurumun diurnal değişimi gibi depresyonun vejetatif semptomlarıyla birlikte bulunduğu da bildirilmiştir (Maes ve ark. 1990). Depresyonun başlangıcındaki DST nonsupresyonu plasebo cevabının çok daha düşük olacağına işaret eder (Riberio ve ark. 1993).

DST nonsupresyonunun özellikle psikotik depresyonda pozitif olması, kortizol yüksekliğinin psikotik depresyonun patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşüncesini doğurmuştur. Hiperkortizoleminin veya artmış CRF'nin dopamin aktivitesini arttırmak suretiyle depresyondaki psikotik semptomların oluşumuna katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (Nelson ve Davis 1997, Posener ve ark. 1994).

DST pozitifliği de hiperkortizolemi gibi genellikle depresyonun iyileşmesi ile birlikte düzelir ve relapstan birkaç hafta öncesinden itibaren yeniden pozitifleşir, yani DST pozitifliği bir durum belirleyicisi gibi görünmektedir (Musselman ve Nemeroff 1996, Rush ve ark. 1997). Depresyonun klinik düzelmesinden sonra da DST'nin pozitif olarak devam etmesi kötü prognoz ve erken relapsa işaret eder (Nemeroff ve Ewans 1984, Riberio ve ark. 1993). Duygudurum bozukluklarındaki deksametazon nonsupresyonunun sebebinin CRF hipersekresyonu olduğu sanılmaktadır (Arborelius ve ark. 1999).

DST, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisini anlamada önemli veriler sunmuş bir test olsa da, testin duyarlılık (yani depresyonluları belirleme) ve özgünlüğünde (depresyonu olmayanları doğru belirleme) önemli problemler vardır. Çünkü, DST birçok başka psikiyatrik hastalıkta (alkolizm, anoreksiya nervoza, şizofreni, şizoaffektif bozukluk, OKB, demans), kilo kaybı, diabetes mellitus gibi fiziksel hastalıklarda ve steroidler, östrojenler gibi bazı ilaçların alınmasıyla da pozitif çıkabilir. Bu yüzden DST depresyonlu hastaların tanısı için kullanılacak rutin bir test olarak uygun görün-

memektedir (Morihsa ve ark. 1999). DST'nin melankolik ve melankolik olmayan depresyonu ayırt etmede %87 özgünlüğe ve %48 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmişse de (Rush ve ark. 1997), tedavi değişmeyeceği için bunun da pratik bir değeri yoktur.

Depresyonlu hastalarda bildirilen başka bir bulgu da, intravenöz CRF verildikten sonra ACTH cevabının azalmış olması, ancak kortizol cevabının normal olmasıdır (muhtemelen adrenal gland genişlemesine bağlı olarak). Kortizolün adrenal kortekste sentezini bloke eden bir ajan olan metirapon verildikten sonra CRF verilirse, artık depresyonlu hastalarda ACTH cevabının kör olmadığı görülür. Bu da depresyonlulardaki CRF'ye azalmış ACTH cevabının altında yatan nedenin hiperkortizolemi olabileceğini düşündürten bir bulgudur (Arborelius ve ark. 1999).

Ayrıca, major depresyonlu hastalarda deksametazonla kortizol nonsupresyonunun derecesi ile CRF'ye körleşmiş ACTH cevabı arasında bir korelasyon vardır. Klinik düzelmeye CRF'ye ACTH cevabı da düzelir (Arborelius ve ark. 1999). Holsboer ve arkadaşları standart DST testi ile CRF stimülasyon testini kombine olarak kullanmışlar ve önceden deksametazonla tedavi edilen depresyonlu hastaların CRF'ye artmış ACTH ve kortizol cevabı verdiklerini bulmuşlardır. Ayrıca depresyonda olmayan, fakat duygudurum bozuklukları için aile yükünlüğü olan bireyler de bu kombine DST-CRF testinde anormallik sergilemişlerdir. Bu da depresyonlu hastalardaki HPA eksen anormalliklerinin genetik geçişli bir özellik olabileceğini ortaya koymaktadır (Holsboer ve ark. 1995, 1996, Heuser ve ark. 1996). Yine, bu testle ortaya çıkan hiperkortizoleminin amitriptilin tedavisi ile düzeldiği bildirilmektedir (Heuser ve ark. 1996).

Depresyonlulardaki CRF'ye kör ACTH cevabını açıklamak için öne sürülen mekanizmalardan bir diğeri de, artmış hipotalamik CRF'ye sekonder olarak pitüiter CRF reseptörlerinin duyarlılığının azalmış olmasıdır (down-regulation). Depresyonda hipotalamik CRF salımının artmış olduğuna başka bir destek de, ilaçsız depresyonlularda ve intihar kurbanlarında beyin omurilik sıvısı (BOS) CRF konsantrasyonunun artmış olduğunu bulan çalışmalardan gelmiştir (Nemeroff ve ark. 1984). Ayrıca DST'de supresyon göstermeyen depresyonlularda daha yüksek BOS CRF değerleri bulunmaktadır (Roy ve

ark. 1987). Bunun dışında, postmortem çalışmalarda depresyonlu hastaların beyinlerinde, paraventriküler çekirdekte CRF konsantrasyonu ve CRF mRNA ifadesi (expression) artmış olarak bulunmuştur (Raadsheer ve ark. 1995). BOS'ta yükselmiş CRF değerlerinin de durum belirleyicisi olduğu, yani depresyonun düzelmesiyle veya elektrokonvulzif tedavi (EKT) ya da ilaç tedavisi ile normale döndüğü ileri sürülmektedir (Arborelius ve ark. 1999).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve kompute tomografi (CT) kullanılarak yapılan çalışmalarda, depresyonlularda epizod sırasında olan ve tedavi ile düzelen hipofizer ve adrenal bezde genişleme bulgusu bildirilmiştir (Axelson ve ark. 1992, Rubin ve ark. 1995). Ayrıca depresyonlu intihar kurbanlarının postmortem beyin incelemelerinde frontal kortikal CRF reseptörlerinin azalmış olduğu bildirilmiştir (Nemeroff ve ark. 1988). Hayvanlarda intraventriküler CRF verilmesi de anksiyete ve benzeri davranışlar ortaya çıkarmaktadır (Glowa ve Gold 1991).

Bütün bu bulgular depresyonlu hastalardaki HPA eksen hiperaktivitesinin, epizod sırasında veya hemen önce ortaya çıkan presinaptik CRF hipersekresyonu, buna sekonder olarak gelişen hipofizer ve adrenal bez hipertrofisi ve postsinaptik CRF reseptör duyarlılık azalması ile birlikte olduğunu ortaya koymaktadır (Arborelius ve ark. 1999). Depresyonda bu hiperaktif HPA ekseninin sonucu olarak veya belki de primer bir defekt olarak, epizodlar sırasında beyin kortikosteroid reseptörlerinde değişiklik olduğu, bunun "glukokortikoid direnci"ne yol açtığı, bu yüzden glukokortikoid hormonların HPA eksenin değişik seviyelerinde yapmaları gereken geribildirim (feedback) etkiyi gösteremedikleri ve bunun da kalıcı HPA eksen hiperaktivasyonuna yol açtığı da ileri sürülmüştür. Depresyonlu hastalarda glukokortikoid direnci olduğu hipotezi ayrıca, bu hastalarda yüksek kortizol düzeyleri olmasına rağmen, neden Cushing hastalığındaki gibi yuvarlak yüz, abdominal strialar gibi tipik fiziksel bulguların olmadığını açıklayabilmektedir (Dinan 1994). Yine bu hipotezle uyumlu olarak, antidepresanların ve EKT tedavisinin tedavi edici etkinliklerini glukokortikoid reseptörlerini düzenlemek ve HPA eksenini glukokortikoid geribildirimine daha duyarlı hale getirmek suretiyle gösterdikleri ileri sürülmektedir (Heuser ve ark. 1996, Barden 1999).

Bazı yazarlar ise depresyonlu hastaların aslında immünosupresyon, osteoporoz, santral obezite, adet düzensizlikleri, kas zayıflığı ve kognitif bozukluklar gibi Cushing hastalığı belirtilerini gösterdiklerini ve duygudurum bozukluklarının tedavisinde antiglukokortikoid ilaçların kullanılabileceğini öne sürmektedirler (Mitchell ve O'Keane 1998).

Hipokampus HPA eksenin geribildirim inhibisyonunda esas bölge olduğu için ve glukokortikoid reseptörlerinin (GR) en fazla bulunduğu beyin yapısı olduğu için, glukokortikoidler aşırı miktarda oldukları zaman nörotoksik etkilerine en çok maruz kalacak yapı olacaktır. Nitekim depresyonda plazma kortizol düzeyleri ile hipokampal atrofi arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar vardır (Axelson ve ark. 1993). İnsan beyninde normal çevre şartlarındayken bile sürekli olarak nöronlar arasındaki sinaptik bağlantılar yenilenmekte, bir kısmı yok olurken, bir kısmı yeni oluşturulmaktadır. Stres oluşturan durumlarda ise, sinaptik bağlantılarda (sinapsların sayısında, yerlerinde değişiklik, var olan sinapsların etkinliğinde artış veya azalış, reseptörlerin yoğunluğunda değişiklikler ve hücre içi sinyal iletiminin etkinliğinde değişimler gibi) çok daha fazla adaptif değişiklikler ve reorganizasyonlar olacaktır. İnsanlarda psikososyal stresin, özel strese duyarlı nöronlar ve nöroendokrin sistemler vasıtasıyla sinaptik bağlantılarda değişiklikler yaptığı, bu şekilde fizyolojik, kognitif, emosyonel ve davranışsal değişikliklerle yeni duruma uyum sağlanabildiği öne sürülmektedir. Özellikle kişinin var olan başa çıkma mekanizmalarıyla kontrol edemediği bir stresörle karşılaştığı durumlarda, asosiyatif korteks → amigdala → hipokampus yoluyla HPA eksen aktive olmakta, sonuçta kandaki kortizol düzeyi yükselmekte, beyindeki nöronlar ve glia hücrelerindeki glukokortikoid reseptörleri yoluyla beyin işlevleri etkilenmektedir (Huether ve ark. 1999).

Ayrıca depresyon ataklarından önce birçok kez şiddetli bir stresörün olduğu (Checkley 1992, Berksun ve ark. 1991) ve erken çocukluk döneminde yaşanan olumsuz deneyimlerin erişkin hayatta depresyon riskini arttırdığı (Kivela ve ark. 1998, Weiss ve ark. 1999) bilinmektedir. Genetik ve genetik olmayan (epigenetik) faktörlerin birbirlerini tamamlayıcı biçimde, perinatal periyottan peripubertal periyoda kadar uzanan bir gelişimsel

dönem boyunca etkileşerek, bireyin depresyona yatkınlığını veya çevresel stresörlere karşı kırılabilirliğini arttırdıkları düşünülmektedir. İnfantken anneden ayrılan hayvanların akut strese kontrollere oranla daha yüksek HPA eksen aktivasyonu ile cevap verdikleri, daha yüksek BOS CRF değerlerine sahip oldukları bildirilmiş, dolayısıyla erken yaşam streslerinin uzun süreli CRF nöronal hiperaktivitesi ile birlikte olduğu öne sürülmüştür (Arborelius ve ark. 1999). Erken yaşam stresörü dışında, hem akut, hem de kronik stresin lokus seruleustaki CRF düzeylerini arttırdığı, anksiyolitik ilaçların bu bölgedeki CRF konsantrasyonunu azalttığı, bu ilaçların anksiyete giderici etkilerinin bir kısmının belki de bu yolla olduğu ileri sürülmektedir. Erken yaşamdaki olumsuz olayların ve kronik stresin CRF içeren hücrelerde uzun süreli değişikliklere yol açtığı ve bu şekilde depresyona yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (Arborelius ve ark. 1999). Böylece erken yaşamdaki stresin HPA eksen üzerinde kalıcı etkiler oluşturarak depresyona eğilim oluşturduğu hipotezi, erken yaşam olaylarının erişkin psikopatolojisinde asıl rolü oynadığını savunan psikoanalitik görüşe de biyolojik bir destek sağlamaktadır (Plotsky ve ark. 1998).

Kronik stres sırasında oluşan hiperkortizolemi, bir yandan hipokampustaki glukokortikoid reseptörleri vasıtasıyla HPA eksenini inhibe ederken, bir yandan da hipokampustaki reseptörlerde duyarlılık azalmasına (down-regulation) yol açacaktır. Bu duyarlılık azalması HPA eksen üzerindeki geri bildirim inhibisyonunun azalmasına neden olacağı için glukokortikoid salınmasında bir artış olacaktır. Bu aşırı glukokortikoid ise hipokampusta ve CRF salan nöronlarda kalıcı hasara yol açacak, bu da kişide depresyona yatkınlık oluşturacaktır (Dinan 1994). Yine bu hipoteze göre, depresyonda olan monoaminerjik anormallikler de bu yaşam olayları tarafından tetiklenen HPA eksen hiperaktivasyonu ve hiperkortizolemiye sekonder olarak gelişmektedir. Kadınlarda, HPA eksenin stresin tetiklediği disregülasyona karşı daha hassas olduğu ve belki de bu yüzden depresyonun daha sık görüldüğü ileri sürülmüştür (Weiss ve ark. 1999).

Depresyonda olduğu düşünülen bu HPA eksen anormalliklerinin hangi nörotransmitterlerle ilişkili olduğunu araştırmak için değişik dinamik test (challenge) çalışmaları yapılmaktadır. NE'nin HPA eksen üzerinde inhibitör veya stimülatör etkisinin

olduğu, serotoninin daha çok HPA eksenini aktive ettiği, asetil kolin, GABA (gama amino bütirik asit) ve endojen opioidlerin de bu eksen üzerinde düzenleyici etkilerinin olabileceği bildirilmektedir (Musselman ve Nemeroff 1996). CRF salınışının serotonin, NE, DA gibi birkaç nörotransmitterin kontrolü altında olduğu ileri sürülmektedir (Mokrani ve ark. 1997). Ama son yıllarda depresyonda serotonin hipotezinin popüler olmasıyla birlikte, özellikle serotoninin depresyonun patofizyolojisindeki rolünün ortaya çıkarılması amacıyla nöroendokrin stratejiler ve bu arada HPA eksenle ilgili dinamik testler uygulanmaktadır. Bu çalışmalardan çıkan sonuçlara göre, özellikle 5-HT_{1A} reseptörlerinin HPA eksenini etkilenmesinde rol oynadığı söylenebilir. Bu amaçla en çok kullanılan nöroendokrin stratejiler 5-HT prekürsörü L-triptofan ve 5-hidroksitriptofan verilmesi (Ryan ve ark. 1992, Cowen ve ark. 1985, Sargent ve ark. 1998), fenfluramin gibi serotonin salınışını arttıran ajanlar verilmesi (O'Keane ve Dinan 1991, Mokrani ve ark. 1997, Ramasubbu ve ark. 1999, Cleare ve ark. 1998), buspiron veya ipsapiron gibi 5-HT_{1A} reseptör agonisti drogların verilmesi (Cowen ve ark. 1994, Moeller ve ark. 1994) veya klomipramin, sitalopram gibi bir SSRI (Leatherman ve ark. 1993, Golden ve ark. 1992, Kapitany ve ark. 1999) verilmesinden sonra kortizol ve prolaktin cevaplarının ölçülmesidir. Çünkü, serotonerjik ajanlara bu hormonların verdiği cevabın en azından kısmen serotonin reseptörleri vasıtasıyla kontrol edildiği düşünülmektedir. Bunun kanıtı, yukarıda sayılan serotonerjik ajanların normal sağlıklı bireylerde plazma ACTH ve kortizol düzeylerini arttırması ve bu artma cevabının 5-HT_{1A} antagonisti pindolol tarafından engellenmesidir (O'Keane ve Dinan 1991). Ama genel olarak bu ajanlara prolaktin cevabının kortizol cevabına göre santral serotonerjik aktivitedeki değişiklikleri daha iyi yansıttığı düşünülmektedir.

Depresyonlu hastalarda serotonin prekürsörü 5-hidroksitriptofan (Ryan ve ark. 1992), buspiron (Cowen ve ark. 1994), fenfluramin (O'Keane ve Dinan 1991, Cleare ve ark. 1998) ve klomipramin (Golden ve ark. 1992) gibi serotonerjik ajanlara körleşmiş ACTH ve kortizol cevabı alınmıştır ve bu anormal cevabın serotonin sentezi, depolanması, salınması veya reseptör işlevleri gibi bir veya birden fazla basamaktaki santral serotonerjik disfonksiyonu yansıttığı düşünülmektedir. Cowen ve

arkadaşları (1994) buspirona azalmış ACTH cevabının, depresyonda postsinaptik 5-HT_{1A} reseptör duyarlılığının azalmasına bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu konu ileride prolaktin başlığı altında daha ayrıntılı olarak incelenecektir.

2. HİPOTALAMO-PİTÜİTER-TİROİD (HPT) EKSENİ

HPT eksenini de HPA eksenini gibi kompleks bir ağıdır. Hipotalamustan salınan üç aminoasitli bir peptid olan TRH (tirotropin salgılatıcı hormon), hipofizer portal dolaşım yoluyla ön hipofize taşınır. TRH orada pitüiter bir hormon olan TSH (tirotropin) salınımını uyarır. Periferik dolaşıma karışan TSH tiroid bezinden tiroksin (T₄) ve 3, 5, 3-triiodotironin (T₃) salınımını indükler. T₄ tiroid bezi dışında T₃'e çevrilebilir. Biyolojik olarak aktif tiroid hormonu düzeyleri kısmen tiroid bağlayan globulin tarafından düzenlenir. Dolaşımdaki T₃ ve T₄, negatif geribildirim mekanizmalarıyla TSH ve TRH salınışlarını kontrol ederler (Hansen-Grant ve ark. 1998). TRH aynı zamanda amigdal ve hipokampus gibi hipotalamus dışındaki beyin bölgelerinde de bulunur ve santral sinir sisteminde bir nörotransmitter gibi görev yaparak bir çok davranışsal cevaba yol açar (Musselman ve Nemeroff 1996).

Tiroid bezinin hastalıkları birçok psikiyatrik semptomun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hipertiroidizmde anksiyete, yorgunluk, depresyon ve emosyonel labilite olur. Primer hipotiroidizmde ise, psikomotor yavaşlama, yorgunluk, azalmış libido, depresif mizaç ve intihar eğilimi gibi semptomlarla klinik tablo çoğunlukla major depresyona benzer. Hipotiroidizmde sıklıkla bulunan uyku artışı ve kilo alma gibi semptomlar, tablonun yanlışlıkla atipik depresyon gibi değerlendirilmesine yol açabilir (Hansen-Grant ve ark. 1998).

Hipotiroidizmi olan hastalarda depresif semptomlar hormon eksikliği düzeltilmediği sürece anti-depresanlara cevap vermez. Ayrıca standart anti-depresan tedaviye cevap vermeyen dirençli depresyonların bir kısmında direnç sebebinin subklinik hipotiroidizm olduğu bildirilmektedir. Dirençli depresyonlardaki subklinik hipotiroidizm oranlarının (%29-100), genel olarak depresyonlu hastalarda rastlanan orandan (%8-17) yüksek olduğu bilinmektedir. Bu subklinik hipotiroidizm tabloları, yüksek bazal TSH değerleri veya TRH uyarımına artmış TSH cevabı şeklinde kendini gösterir. Bunun dışında depresyonlu hastaların %9-20'sinde yine

subklinik tiroid disfonksiyonunu gösterecek biçimde antitiroid antikorlar tesbit edilmektedir. Bütün bu bozukluklar, depresyonlu hastalarda normal populasyona göre daha sık görüldüğü için, bu birlikteliğin rastlantısal olmadığı düşünülmektedir (Howland 1993, Sofuoğlu ve ark. 1987).

Subklinik hipotiroidizmi ve antitiroid antikorları olan depresyonlu hastalar trisiklik antidepressanlara (TCA) daha düşük oranda cevap vermektedirler. Ayrıca kronik depresyonluların ve sık döngülü bipolar hastaların da bir kısmından subklinik hipotiroidizmin sorumlu olduğu bildirilmektedir. Sonuç olarak, subklinik hipotiroidizmi olan depresyonlu hastalar, tek başına antidepressan veya tek başına tiroid hormonu tedavisine yeterli cevap vermemekte, bu iki ilaç birlikte verilirse daha iyi cevap alınmaktadır (Howland 1993). Antidepressan ilaçlara T₃ eklenmesinin, tedaviye cevapsız hastalarda en az lityum eklenmesi kadar etkili olduğu bildirilmiştir (Joffe ve ark. 1993).

Depresyonlu hastalarda tutarlı olarak bildirilen bulgulardan birisi de, hastaların yaklaşık olarak %25'inde bulunduğu bildirilen dışardan verilen TRH'ye TSH cevabının yetersiz oluşudur (Musselman ve Nemeroff 1996). Major depresyonlu hastalar, hem kontrollere göre, hem de minör depresyonlulara göre bu anormalliği daha sık gösterirler. Bu bulgu, aslında hipertiroidizmi düşündürten bir bulgudur (Maes ve ark. 1993). Bu test çoğunlukla şu şekilde yapılır: Deneğe 500 µg TRH intravenöz olarak verilir ve sonraki 60 dk. boyunca TSH ölçümü için kan örnekleri alınır. TSH'nin 5 µIU/ml veya 7µIU/ml'nin altındaki düzeyleri pozitif test cevabı (TRH'ye kör TSH cevabı) olarak kabul edilir (Arana ve ark. 1990).

Depresyonlularda ayrıca bazal TSH düzeylerinin de normallere göre düşük olduğu, TRH'ye kör TSH cevabının bazal TSH düşüklüğü ile ilişkili olduğu ve belki de bundan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Maes ve ark. 1992, 1993). Bu görüşe göre, bazal TSH düşüklüğü ise, FT₄ düzeylerinde geçici ufak yükselmelerin oluşturduğu negatif geribildirim sonucunda gelişmektedir (Maes ve ark. 1993).

Bir başka görüş ise, depresyondaki primer olayın TRH hipersekresyonu olduğu, bazal TSH düşüklüğünün ve TRH'ye kör TSH cevabının aşırı hipotalamik TRH salınmasına sekonder olarak hipofizer TRH reseptörlerinde gelişen duyarlılık azalmasına

bağlı olduğu görüşüdür. Bu görüşle uyumlu olarak bazı depresyonlu hastaların BOS'ta artmış TRH konsantrasyonuna sahip oldukları bulunmuştur (Banki ve ark. 1988). Bunu doğrulamayan çalışmalar da vardır (Frye ve ark. 1999). TRH'nin depresyonda artmasından ise, hipotalamik düzeyde dopaminerjik ve/veya α₂ adrenerjik transmisyonadaki artış sorumlu tutulmaktadır (Musselman ve Nemeroff 1996).

TRH hipersekresyonunun primer bir patoloji mi, yoksa depresyonu tedavi etmek için oluşan kompensatuar bir mekanizma mı olduğu da tartışmalı bir konudur. Nitekim, depresyonlu hastalarda TRH'nin santral sinir sistemine direkt olarak verilmesinin akut fakat kısa süreli bir antidepressan etkiye yol açtığı bulunmuştur (Marangell ve ark. 1997).

Birçok çalışmada depresyonun düzelmesiyle birlikte TRH'ye kör TSH cevabının da düzeldiği bildirilmiştir. Ancak genel olarak TRH'ye TSH cevabı testinin major depresyon için duyarlılığı (%25) DST'ninkinden düşüktür (Rush ve ark. 1997). Bununla birlikte TRH stimülasyon testi DST testi ile birlikte kullanılırsa duyarlılık %80'lere kadar yükselmektedir (Rush ve ark. 1997, Bilici ve Taneli 1998). Ülkemizde yapılan bir çalışmada TRH stimülasyon testi ve DST testi bulgularının birbirinden bağımsız olduğu ve bu bulguların major depresyon alt gruplarını ayırt etmediği sonucuna varılmıştır (Bilici ve Taneli 1998). Depresyondaki semptomlar ayrı ayrı incelendiğinde, DST'deki gibi terminal insomnia ve kilo kaybı semptomlarının TRH'ye kör TSH cevabı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir, dolayısıyla depresyondaki vejetatif semptomların hipotalamusla ilişkili bozukluklara işaret ettiği ileri sürülmüştür (Maes ve ark. 1990).

Bunun dışında bir de panik ataklarla birlikte seyreden major depresyonlularda panik atakları olmayan depresyonlulara göre daha sık TRH'ye kör TSH cevabı alındığı, depresif hastalardaki HPT eksenli patolojisinin en önemli belirleyicilerinden birisinin panik atakların varlığı olduğu öne sürülmüştür (Gillette ve ark. 1989). Hipertiroidizmde panik benzeri semptomların sık oluşu ve panik bozuklukta da %40'a yakın oranlarda TRH'ye kör TSH cevabı alındığı (Roy-Byrne ve ark. 1986) düşünüldüğünde bu bulgu ilginç gözükmemektedir.

3. HİPOTALAMO-PİTÜİTER-GROWTH HORMON (HPG) EKSENİ

Growth hormon veya büyüme hormonu (GH) hipotalamusun kontrolü altında ön hipofizden salınan bir hormondur. GH sistemi birçok nörotransmitterin işe karıştığı karmaşık bir sistemdir. Hipotalamustaki nöronlar GH salımını kontrol eden iki peptid üretirler: Growth hormon salgılatıcı hormon (growth hormone releasing hormone-GHRH) ön hipofizin bazofilik hücrelerinden GH salımını uyarır; yine hipotalamustan salınan somatostatin ise GH salımını inhibe eder. Her iki peptid hipotalamustan ön hipofize portal sistem yoluyla gelirler. Periferde GH bir yandan direkt olarak insülini antagonize ederken, bir yandan da karaciğerde insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1 veya somatomedin-C) yapımını arttırarak, dolaylı yoldan somatik büyümeyi sağlar. GH ve IGF-1'in hipofiz ve hipotalamus üzerinde negatif geribildirim etkisi vardır. Ayrıca limbik sistem de hipotalamusa GH'yi kontrol eden sinyaller gönderir (Skare ve ark. 1994).

Hipotalamustaki arkuat çekirdekte özellikle GHRH yapılıdır, periventriküler çekirdekte ise somatostatin üreten hücreler bulunur. Somatostatinin GH'nin dışında, direkt olarak GHRH'yi de bloke ettiği gösterilmiştir. Arkuat çekirdekte α_2 adrenerjik nörotransmitter sistemi GHRH salınımı için önemlidir. Katekolaminlerin inhibisyonu veya azlığı GHRH salınmasının tamamen baskılanmasına yol açar, bir α_2 agonist olan klonidin ise GHRH salınımını uyarır. Dopaminerjik, muskarinik ve kolinerjik reseptörlerin de GH salınmasını kontrol ettikleri bilinmektedir. Örneğin dopamin agonistleri insanlarda GH salınmasını uyarmaktadır (Skare ve ark. 1994). GABA da hipotalamik düzeyde somatostatini inhibe ederek GH salımını arttırmaktadır. Örneğin GABA_B agonisti olan baklofenin GH düzeyini arttırdığı bildirilmiştir (Koulu ve ark. 1979). Görüldüğü gibi GH'nin nörotransmitterlerce kontrolü oldukça karmaşıktır.

GH salınması sirkadiyen bir paterne sahiptir ve geceleri, özellikle uykunun 4. evresinde daha aktiftir. Stres, hareket, hipoglisemi ve gonadal hormonlar GH salımını arttırmaktadır (Skare ve ark. 1994).

Depresyonda GH'nin bazal ölçümlerinin yapıldığı bazı çalışmalarda azalmış nokturnal ve artmış diür-

nal GH salınışı (Mendlewicz ve ark. 1985, Sakkas ve ark. 1998) bildirilmişse de, bu bulguyu doğrulamayan çalışmalar da vardır (Rubin ve ark. 1990). Depresyonda uyku sırasındaki GH salımının anormal olduğu bulgusu ile yavaş dalga uykusunun azalmış olduğu bulgusu birlikte düşünüldüğünde, GHRH'nin GH'nin yanı sıra yavaş dalga uykusunu da (derin uykuyu) uyardığı ve GHRH'nin CRH ile birlikte depresyonda uyku sırasındaki endokrin işlev anormalliklerinin patofizyolojisinde önemli rol oynadıkları öne sürülebilir (Sakkas ve ark. 1998).

GH ile ilgili olarak yapılan farmakolojik dinamik test (challenge) çalışmalarında insülin verilerek oluşturulan hipoglisemi, L-dopa veya apomorfın gibi dopaminerjik ajanlar, desipramin, klonidin, baklofen, buspiron ve son yıllarda da GHRH gibi ajanlar verilerek GH uyarılmış ve bu çalışmaların bazılarında depresyonlu hastalarda bu ajanlara GH cevabının azalmış olduğu bulunmuştur (Skare ve ark. 1994). Ancak genel olarak değerlendirildiğinde dinamik GH çalışmalarının sonuçları çok tutarlı değildir ve GH cevapları yaş, cinsiyet ve kadınlarda menstruel siklus gibi faktörlerden belirgin biçimde etkilenmektedir (Schittecatte ve ark. 1994).

Depresyonlularda klonidine azalmış GH cevabı diğer dinamik ajanlara nispetle daha tutarlı olarak bildirilen bir bulgudur (Siever ve Uhde 1984, Amsterdam ve Maislin 1990, Valdivieso ve ark. 1996). Depresyonlu hastaların yaklaşık %60 kadarının klonidine azalmış GH cevabı verdiği, normalde ise bu oranın %5 civarında olduğu bildirilmiştir (Valdivieso ve ark. 1996). Klonidin GH'yi hipotalamik postsinaptik α_2 adrenerjik reseptörler vasıtasıyla uyarmaktadır. Dolayısıyla depresyondaki klonidine kör GH cevabı bulgusu, hastalıkta α_2 adrenerjik reseptörlerde bir duyarlılık azalması olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (Schittecatte ve ark. 1994, Valdivieso ve ark. 1996). Bazı çalışmalarda depresyonlu bireylerin remisyonuna girdikten sonra da klonidine azalmış GH cevabı gösterdikleri, dolayısıyla bu bulgunun ve α_2 reseptör duyarlılık azalmasının depresyona yatkınlık için bir gösterge olabileceği ve bir yatkınlık belirleyicisi (trait marker) olabileceği ileri sürülmüştür (Siever ve Uhde 1984, Siever ve ark. 1992). Ancak bu bulgunun aksine, Coote ve arkadaşları (1998) depresyonun gerek EKT ile, gerekse desipramin tedavisi ile düzelmesinden

sonra, önceden var olan klonidine kör GH cevabının düzeldiğini, dolayısıyla bu anormalliğin bir durum belirleyicisi (state marker) olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmaya göre, desipramin ve EKT tedavisi depresyonun başlangıcında bulunan noradrenerjik anormalliği (veya α_2 duyarlılık azalmasını) düzeltiyor gibi görünmektedir.

Bunun dışında DST'si pozitif olan depresyonlularda aynı zamanda klonidine kör GH cevabı olduğu, bu iki nöroendokrinolojik bulgunun ilişkili olabileceği de ileri sürülmüştür (Mokrani ve ark. 1997, Valdivieso ve ark. 1996). Bu bulgudan yola çıkarak, depresyonda var olan kronik aşırı kortizol salımının NE salımını arttırabileceği ve bunun da α_2 adrenoreseptör duyarlılık azalmasına (hiposensitivitesine) yol açmış olabileceği bir hipotez olarak öne sürülmüştür. Böylece hiperkortizolemisi olan, yani DST nonsupresyonu gösteren depresyonlu bireylerde, sürekli hiperkortizolemi α_2 subsensitivitesine neden olduğu için bunlarda klonidine kör GH cevabı alınmaktadır (Mokrani ve ark. 1997).

Bazı çalışmalarda GH'yi uyarmak için direkt olarak sentetik GHRH kullanılmıştır. Çalışmaların bir kısmında depresyonluların GHRH stimülasyonuna azalmış GH cevabı verdikleri bildirilmişse de, normal kontrollerden farklı olmadıklarını bildiren çalışmalar da vardır. GHRH uyarı testi sonuçları bu nedenle şimdilik tutarlı gibi görünmemektedir (Skare ve ark. 1994).

Depresyonlularda GABA aktivitesini ölçmek için, GABA_B agonisti olan baklofen verilerek GH cevabına da bakılmış, bazı çalışmalarda baklofene azalmış GH cevabı bulunurken (O'Flynn ve Dinan 1993), bazı çalışmalarda bu bulgu doğrulanmamıştır (Davis ve ark. 1997).

Kliniğimizde yapılmış çalışmalarda da depresyonlu hastaların L-dopaya azalmış GH cevabı verdikleri, bu kör cevabın distimik ve anksiyete bozukluğu olan hastalarda olmadığı bulunmuş, azalmış GH cevabının depresyondaki dopaminerjik hipoaktiviteye bağlı olabileceği sonucu çıkarılmıştır (Sofuoğlu ve ark. 1992, 1993).

4. DEPRESYON VE PROLAKTİN

Prolaktin (PRL) ön hipofizden salınan bir hormondur ve arkuat nükleustan köken alıp tuberoinfundibuler yolak boyunca uzanan nöronlardan salınan dopaminin inhibitör kontrolü altındadır. TRH,

PRL salımını uyarın başlıca maddelerden birisidir. PRL süt yapımını uyarır; emme, meme başlarının uyarılması, cinsel birleşme, egzersiz ve stres gibi faktörler bu hormonun salınmasını arttırlar. PRL salınışı da uykuda artma, uyanıkken azalma şeklinde bir sirkadiyen ritme sahiptir (Hansen-Grant ve ark. 1998).

Major depresyonda genellikle bazal PRL değerlerinin pek değişmediği bildirilmektedir (Steiger ve Holsboer 1997), ancak sirkadiyen ritminin değiştiğini bildiren çalışmalar da vardır (Mendlewicz ve ark. 1980). Kortizol gibi, PRL salınması da sağlıklı bireylerde serotonerjik ajanlar tarafından uyarılmaktadır. Bu yüzden, major depresyonda santral serotonerjik aktivitedeki değişiklikleri ortaya koyabilmek amacıyla, PRL'nin serotonin agonisti ajanlara verdiği cevabı değerlendiren dinamik testler yapılmıştır. Genel olarak, serotonerjik ajanlara PRL cevabının, kortizol cevabına göre daha güçlü olarak santral serotonerjik aktiviteyi yansıttığı düşünülür. Daha önce de bahsettiğimiz gibi, bu amaçla L-triptofan, 5-hidroksi triptofan (Ryan ve ark. 1992, Cowen ve ark. 1985), fenfluramin (O'Keane ve Dinan 1991, Ramasubbu ve ark. 1999, Cleare ve ark. 1998, Golden ve ark. 1990), buspiron (Cowen ve ark. 1994, Moeller ve ark. 1994) veya klomipramin ve sitalopram gibi SSRI'lar (Leatherman ve ark. 1993, Golden ve ark. 1992, Kapitany ve ark. 1999) kullanılmıştır. Major depresyonlu hastalarda çoğunlukla bu serotonerjik ajanlara PRL cevabının azalmış olduğu bulunmuş ve bu durum depresyonda beyin serotonin reseptör duyarlılığının azalmış olmasına bağlanmıştır (Cleare ve ark. 1998, Moeller ve ark. 1994, Golden ve ark. 1992, Kapitany ve ark. 1999).

İnsanlarda PRL sekresyonunun daha çok 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C} ve 5-HT₂ reseptörleri vasıtasıyla uyarıldığı sanılmaktadır. Dolayısıyla depresyonda bulunan serotonerjik ajanlara kör PRL cevabı bulgusunun 5-HT_{1A} veya 5-HT_{1C}/5-HT₂ reseptör duyarlılığındaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (Moeller ve ark. 1994, O'Keane ve Dinan 1991, Kapitany ve ark. 1999). Nitekim, bir çalışmada depresyonlu hastaların klomipramine kör prolaktin cevabı verdikleri halde, TRH'ye PRL cevaplarının güçlü olduğu bulunmuş, dolayısıyla serotonerjik ajanlara kör PRL cevabının ön hipofizin laktotrop hücrelerinin hormonal üretim kapasitesinin azalmasından kaynaklanmadığı, santral serotonerjik

sistemdeki disregülasyonu yansıttığı öne sürülmüştür (Golden ve ark. 1990). Bu bulguların aksine, depresyonda dinamik ajanlara PRL cevabının değişmemiş olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi (Kavoussi ve ark. 1998, 1999), depresyonlulardaki bu kör PRL cevaplarının daha çok intihara eğilimle ilişkili olduğunu ve bu hormonal özelliğin yalnızca intihar eğilimi ve agresyonu olan depresyon alt grubundaki hastalarda gözlemlendiğini iddia edenler de vardır (Kavoussi ve ark. 1998, Coccaro ve ark. 1989, Malone ve ark. 1996). Dolayısıyla bu yazarlara göre, santral serotonerjik disfonksiyon depresyondan çok, intihar eğilimi ve agresif kişilik bozuklukları ile ilişkilidir.

Fenfluramin veya klomipramine kör PRL cevaplarının depresyonun antidepresanla tedavisinden sonra çoğunlukla düzeldiği, dolayısıyla bu nöroendokrinolojik anormalliğin de bir durum belirleyicisi olduğu ileri sürülmektedir (Leatherman ve ark.

1993, O'Keane ve ark. 1992). Yine, bunun tersini savunanlar da vardır (Kavoussi ve ark. 1999).

SONUÇ

Son yirmi yıldır major depresyonun tanı ve tedavisinde dev adımlar atılmıştır. Bu hastalıkta HPA eksen başta olmak üzere birçok nöroendokrin sistemde değişiklikler olduğu bulunmuştur. Bu değişikliklerin araştırılması bir yandan depresyonun patofizyolojisini daha iyi anlamamıza yardımcı olurken, bir yandan da bazı belirleyicilerin bulunmasına ve depresyonun tedavi seçeneklerinin zenginleşmesine yol açmaktadır. Henüz elimizde major depresyona yatkınlığı ölçen bir test yoksa da tanı koymada, hastalık riskini ve tedaviye cevabı tahmin etmede yardımcı olabilecek belirleyicilerin bulunması, depresyonlu hastalara ve risk altındaki bireylere yaklaşımımızı olumlu yönde etkileyecek gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Amsterdam JD, Maislin G (1990) Comparison of growth hormone response after clonidine and insulin hypoglisemia in affective illness. *Biol Psychiatry*, 28: 308-314.
- Arana GW, Zarzar MN, Baker E (1990) The effect of diagnostic methodology on the sensitivity of the TRH stimulation test for depression: a literature review. *Biol Psychiatry*, 28: 733-737.
- Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM ve ark. (1999) The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*, 160: 1-12.
- Axelson DA, Doraiswamy PM, Boyko OB ve ark. (1992) In vivo assessment of pituitary volume with magnetic resonance imaging and systematic stereology: relationship to dexamethasone suppression test results in patients. *Psychiatry Res*, 46: 63-70.
- Axelson DA, Doraiswamy PM, McDonald WM ve ark. (1993) Hypercortisolemia and hippocampal changes in depression. *Psychiatry Res*, 47: 163-173.
- Banki CM, Bissette G, Arato M ve ark. (1988) Elevation of immunoreactive CSF-TRH in depressed patients. *Am J Psychiatry*, 145: 1526-1531.
- Barden A (1999) Regulation of corticosteroid receptor gene expression in depression and antidepressant action. *J Psychiatry Neurosci*, 24: 25-39.
- Beck-Friis J, Junggren JG, Thoren M ve ark. (1985) Melatonin, cortisol, and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy human with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology*, 10: 173-186.
- Berskusn OE, Ünal S, Göğüş AK (1991) Psikiyatrik rahatsızlıklar ve presipitan faktör olarak yaşam olayları. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2: 141-145.
- Bilici M, Taneli B (1998) Majör depresyonda hipotalamo-pitüiter-adrenal ve hipotalamo-pitüiter-tiroid eksen bulguları. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9: 83-91.
- Carroll BJ (1982) The dexamethasone suppression test for melancholia. *Br J Psychiatry*, 140: 292-304.
- Checkley S (1992) Neuroendocrine mechanisms and the precipitation of depression by life events. *Br J Psychiatry*, 160 (Suppl 15): 7-17.
- Cleare AJ, Murray RM, O'Keane V (1998) Assessment of serotonergic function in major depression using d-fenfluramine: relation to clinical variables and antidepressant response. *Biol Psychiatry*, 44(7): 555-561.
- Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM ve ark. (1989) Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 46: 587-599.
- Coote M, Wilkins A, Werstik ES ve ark. (1998) Effects of electroconvulsive therapy and desipramine on neuroendocrine responses to the clonidine challenge test. *J Psychiatry Neurosci*, 23: 172-178.
- Cowen PJ, Gadhui H, Gosden B ve ark. (1985) Responses of prolactin and growth hormone to L-tryptophan infusion: effects in normal subjects and schizophrenic patients receiving neuroleptics. *Psychopharmacology*, 86: 164-169.
- Cowen PJ, Power AC, Ware CJ ve ark. (1994) 5-HT_{1A} receptor sensitivity in major depression, a neuroendocrine study with buspirone. *Br J Psychiatry*, 164: 372-379.
- Davis LL, Trivedi M, Choate A ve ark. (1997) Growth hormone response to the GABA_B agonist baclofen in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 22: 129-140.
- Dinan TG (1994) Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model. *Br J Psychiatry*, 164: 365-371.

- Frye MA, Dunn RT, Gary KA ve ark. (1999) Lack of correlation between cerebrospinal fluid thyrotropin-releasing hormone (TRH) and TRH-stimulated thyroid-stimulating hormone in patients with depression. *Biol Psychiatry*, 45: 1049-1052.
- Gillette GM, Garbutt JC, Quade DE (1989) TSH response to TRH in depression with and without panic attacks. *Am J Psychiatry*, 146: 743-748.
- Glowa JR, Gold PN (1991) Corticotropin releasing hormone produces profound anorexigenic effects in rhesus monkey. *Neuropeptides*, 18: 55-61.
- Golden RN, Ekstrom D, Brown TM ve ark. (1992) Neuroendocrine effects of intravenous clomipramine in depressed patients and healthy subjects. *Am J Psychiatry*, 149: 1168-1175.
- Golden RN, Ruegg R, Brown TM ve ark. (1990) Abnormal neuroendocrine responsiveness to clomipramine in depression. *Psychopharmacol Bull*, 26: 317-320.
- Hansen-Grant SM, Pariante CM, Kalin NH ve ark. (1998) Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed), 2. Baskı, Washington DC, American Psychiatric Press, s.171-194.
- Heuser IJE, Schweiger U, Gotthardt U ve ark. (1996) Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *Am J Psychiatry*, 153: 93-99.
- Holsboer F, Lauer CJ, Schreiber W ve ark. (1995) Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology*, 62: 340-347.
- Holsboer F, Barden N (1996) Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev*, 17: 187-205.
- Howland RH (1993) Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry*, 54: 47-54.
- Huether G, Doering S, Rügger U ve ark. (1999) The stress-reaction process and the adaptive modification and reorganization of neuronal networks. *Psychiatry Res*, 87: 83-95.
- Joffe RT, Singer W, Levitt AJ ve ark. (1993) A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 387-393.
- Kapitany T, Schindl M, Schindle SD ve ark. (1999) The citalopram challenge test in patients with major depression and in healthy controls. *Psychiatry Res*, 88: 75-88.
- Kaplan HI, Sadock BJ (1998) *Synopsis of Psychiatry*, 8. Baskı, Baltimore, Williams & Wilkins, s.118-119.
- Kavoussi RJ, Kramer J, Hauger RL ve ark. (1998) Prolactin response to D-fenfluramine in out-patients with major depression. *Psychiatry Res*, 79: 199-205.
- Kavoussi RJ, Hauger RL, Coccaro EF (1999) Prolactin response to d-fenfluramine in major depression before and after treatment with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry*, 45: 295-299.
- Kelly WF, Checkley JA, Bender DA ve ark. (1983) Cushing's syndrome and depression: a prospective study of 20 patients. *Br J Psychiatry*, 142: 16-19.
- Kivela SL, Luukinen H, Koski K ve ark. (1998) Early loss of mother or father predicts depression in old age. *Int J Geriatr Psychiatry*, 13: 527-530.
- Koulu M, Lammintausta R, Dahlstrom S (1979) Stimulatory effect of acute baclofen administration on human growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 48: 1038-1040.
- Leatherman ME, Ekstrom RD, Corrigan M ve ark. (1993) Central serotonergic changes following antidepressant treatment: a neuroendocrine assessment. *Psychopharmacol Bull*, 29: 149-154.
- Maes M, Maes L, Suy E (1990) Symptom profiles of biological markers in depression: a multivariate study. *Psychoneuroendocrinology*, 15: 29-37.
- Maes M, Schotte C, Vandewoude M ve ark. (1992) TSH responses to TRH as a function of basal serum TSH: relevance for unipolar depression in females-a multivariate study. *Pharmacopsychiatry*, 25: 136-144.
- Maes M, Meltzer HY, Cosyns P ve ark. (1993) An evaluation of basal hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in depression: results of a large-scaled and correlated study. *Psychoneuroendocrinology*, 18: 607-620.
- Malone K, Corbitt EM, Li S ve ark. (1996) Prolactin response to fenfluramine and suicide attempt lethality in major depression. *Br J Psychiatry*, 168: 324-329.
- Marangell LB, George MS, Callahan AM ve ark. (1997) Effects of intrathecal thyrotropin-releasing hormone (protirelin) in refractory depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*, 54: 214-222.
- Mendlewicz J, Van Cauter E, Linkowski P ve ark. (1980) The 24-hour profile of prolactin in depression. *Life Sci*, 27: 2015-2024.
- Mendlewicz J, Linkowski P, Kerkohfs M ve ark. (1985) Diurnal hypersecretion of growth hormone in depression. *J Clin Endocrinol Metab*, 60: 505-512.
- Mitchell A, O'Keane V (1998) Steroids and depression. *BMJ*, 316: 244-245.
- Moeller FG, Steinberg JL, Fulton M ve ark. (1994) A preliminary neuroendocrine study with buspirone in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 10: 75-83.
- Mokrani MC, Duval F, Crocq A ve ark. (1997) HPA axis dysfunction in depression: correlation with monoamine system abnormalities. *Psychoneuroendocrinology*, 22 (Suppl 1): 63-67.
- Morihisa JM, Rosse RB, Cross CD ve ark. (1999) *Laboratory and Other Diagnostic Tests in Psychiatry*, Textbook of Psychiatry, RE Hales, SC Yudofsky, JA Talbott (Ed), 3. Baskı, Washington DC, American Psychiatric Press, s. 298-299.
- Musselman DL, Nemeroff CB (1996) Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry*, 168 (Suppl 30): 123-128.

- Nelson JC, Davis JM (1997) DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 154: 1497-1503.
- Nemeroff CB, Ewans DL (1984) Correlation between the dexamethasone suppression test in depressed patients and clinical response. *Am J Psychiatry*, 141: 247-249.
- Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G ve ark. (1988) Reduced corticotropin releasing factor binding site in frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*, 45: 577-579.
- Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G ve ark. (1984) Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*, 226: 1342-1344.
- O'Flynn K, Dinan TG (1993) Baclofen-induced growth hormone release in major depression: relationship to dexamethasone suppression test result. *Am J Psychiatry*, 150: 1728-1730.
- O'Keane V, Dinan TG (1991) Prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in major depression: evidence for diminished responsiveness of central serotonergic function. *Am J Psychiatry*, 148: 1009-1015.
- O'Keane V, McLoughlin D, Dinan TG (1992) D-fenfluramine-induced prolactin and cortisol release in major depression: response to treatment. *J Affect Disord*, 26: 143-150.
- Owens MJ, Nemeroff CB (1991) Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev*, 43: 425-473.
- Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB (1998) Psychoneuroendocrinology of depression, hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatry Clin North Am*, 21: 293-307.
- Posener JA, Schildkraut JJ, Williams GH ve ark. (1994) Acute and delayed effects of corticotropin-releasing hormone on dopamine activity in man. *Biol Psychiatry*, 36: 616-621.
- Raadshcer FC, Van Heerikhuizen JJ, Lucassen PJ ve ark. (1995) Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *Am J Psychiatry*, 152: 1372-1376.
- Ramasubbu R, Flint A, Brown G ve ark. (1999) A neuroendocrine study of serotonin function in depressed stroke patients compared to non-depressed stroke patients and healthy controls. *J Affect Disord*, 52: 121-133.
- Riberio SCM, Tandon R, Grunhaus L ve ark. (1993) The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 150: 1618-1629.
- Roy A, Pickar D, Paul S ve ark. (1987) CSF corticotropin-releasing hormone in depressed patients and normal subjects. *Am J Psychiatry*, 144: 641-645.
- Roy-Byrne PP, Uhde TW, Rubinow DR ve ark. (1986) Reduced TSH and prolactin responses to TRH in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*, 143: 503-507.
- Rubin TR, Poland RE, Lesser IM (1990) Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression X: serum growth hormone measures in patients and matched control subjects. *Biol Psychiatry*, 27: 1065-1082.
- Rubin RT, Phillips JJ, Sadow TF ve ark. (1995) Adrenal gland volume in major depression: increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 52: 213-218.
- Rush AJ, Giles DE, Schlessler MA ve ark. (1997) Dexamethasone response, thyrotropin-releasing hormone stimulation, rapid eye movement latency, and subtypes of depression. *Biol Psychiatry*, 41: 915-928.
- Ryan ND, Birmaher B, Perel JM ve ark. (1992) Neuroendocrine response to L-5-hydroxytryptophan challenge in prepubertal major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 843-851.
- Sakkas PN, Soldatos CR, Bergiannaki JD ve ark. (1998) Growth hormone secretion during sleep in male depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 22: 467-483.
- Sargent PA, Williamson DJ, Cowen PJ (1998) Brain 5-HT neurotransmission during paroxetine treatment. *Br J Psychiatry*, 172: 49-52.
- Schittcette M, Charles G, Machowski R ve ark. (1994) Effects of gender and diagnosis on growth hormone response to clonidine for major depression: a large-scale multicenter study. *Am J Psychiatry*, 151: 216-220.
- Siever LJ, Uhde TW (1984) New studies and perspectives on the noradrenergic receptor system in depression, effects of the α_2 -adrenergic agonist clonidine. *Biol Psychiatry*, 19: 131-156.
- Siever LJ, Tretzman RL, Coccaro EF ve ark. (1992) The growth hormone response to clonidine in acute and remitted depressed male patients. *Neuropsychopharmacology*, 6: 165-177.
- Skare SS, Dysken MW, Billington CJ (1994) A review of GHRH stimulation test in psychiatry. *Biol Psychiatry*, 36: 249-265.
- Sofuoğlu S, Büker AC, Baştürk M (1987) Depresyonlu hastalarda hipotiroidi. *Nöroloji-Nöroşirürji-Psikiyatri Dergisi*, 2: 93-97.
- Sofuoğlu S, Besim T, Keleştimur F ve ark. (1992) Growth hormone response to L-dopa in depression and anxiety disorders. *Clin Neuropharmacol*, 15 (Suppl 1): 34B.
- Sofuoğlu S, Besim T, Doğan P ve ark. (1993) The relationship between blunted growth hormone responsiveness and platelet MAO-B activity in major depression. *Neuroendocrinology Letters*, 15: 273.
- Steiger A, Holsboer F (1997) Nocturnal secretion of prolactin and cortisol and the sleep EEG in patients with major endogenous depression during an acute episode and after full remission. *Psychiatry Res*, 72: 81-88.
- Valdivieso S, Duval F, Mokrani MC ve ark. (1996) Growth hormone response to clonidine and the cortisol response to dexamethasone in depressive patients. *Psychiatry Res*, 60: 23-32.
- Weiss EL, Longhurst JG, Mazure CM (1999) Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: psychosocial and neurobiological correlates. *Am J Psychiatry*, 156: 816-828.