
HPA (hipotalamik-pituiter [hipofiz]-adrenal) Eksenini

Doç. Dr. M. Hakan TÜRKCAPAR*

Depresyonun biyolojisi ile ilgili çalışmaların önemli bir kısmı depresyon ve endokrin sistem arasındaki ilişkileri saptamaya dönüktür (Stokes ve Sikes 1987). Endokrin sistemle, sinir sisteminin ve ruhsal bozuklukların ilişkisi aslında tarihin en eski dönemlerinden beri bilim adamlarının ilgisini çekmiştir. Yaklaşık M.Ö. 400'de Hipokrat, "melankoli"ye kara safranın neden olduğunu söyleyerek depresyonla endokrin sistem arasındaki ilişkiye işaret ediyordu (Akiskal 2000).

Kortizol aşırı salınımı ve depresyon arasında bir ilişki olduğu biyolojik psikiyatrideki en eski gözlemlerden biridir. Modern psikiyatride kortizolle ruhsal rahatsızlıklar arasındaki bağlantı bu yüzyılın başlarında ilk kez araştırılmaya başlandı. Organizmanın stresle karşılaştığı durumlarda glukokortikoid aktivitesinde artış ortaya çıkması ilk dikkat çeken gözlemdir (Thase 2000). 1930'lu yıllarda Canon'un adrenal bezlerin organizmanın strese karşı fizyolojik tepkisinde rol oynadığını bulmasından sonra ruhsal hastalıklardaki biyolojik değişkenleri ortaya çıkartma çabalarında araştırmacıların ilgisi hipofiz adrenal eksenine yöneldi. 1960'larda bazı araştırmacılar depresif hastaların idrar ve plazmalarında 17-hidroksikortikosteroid oranında kontrollere göre yükseklik olduğunu saptadılar. Depresif hastalarda saptanan bu kortizol

düzeyi değişikliği çalışmaların daha çok depresyon ve HPA eksenini ilişkilerine odaklanmasına yol açtı. Bu ilişkiyle ilgili araştırmalar, kortizol salınımının hem normal kişilerde hem de depresyondaki hastalarda nasıl düzenlendiğinin anlaşılmasıyla sonuçlandı. 1960'ların sonu 1970'lerin başında Sachar ve arkadaşları psikotik depresyonu olan hastalarda, hastalık ve düzelmeye döneminde plazma kortizol ve kortikotropin düzeylerinde değişkenlik olduğunu saptadılar. 1980'lerde Carroll ve arkadaşlarının deksametazon supresyon testi (DST) ile yaptığı çalışmalar melankolik depresyonu olan hastalarda DST'de baskılanmama olduğunu ortaya koydu (Arana ve ark. 1985). Sonraki yıllarda HPA eksenini depresyon ilişkisine dönük çalışmaların sonucunda özellikle melankolik ve psikotik tip depresyonlar başta olmak üzere depresif hastalarda, hipotalamik-pituiter (hipofiz)-adrenal (HPA) ekseninde hiperaktiviteye işaret eden biçimde adrenal kortizolde hipersekresyon, kortizolün sirkadiyen olarak periyodik salınımında düzleşme, DST'de baskılanmanın ortadan kalkması saptanmıştır (Risch ve Janowsky 1990). Birçok araştırmayla ortaya konulan bu değişiklikler biyolojik psikiyatrinin bugün en bilinen ve yerleşik bilgi haline dönüşmüş bulgularındadır (Krishnan 1993). Kortizol sekresyonunda artış olduğuna ilişkin kanıtlara rastlanma oranı ayaktan tedavi görmekte olan depresif hastalarda yaklaşık %20-40, yatarak tedavi görenlerde ise %40-60'dır (Thase 2000).

* SSK Ankara Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği, ANKARA

Depresyonu olan hastalarda tanımlanan diğer nöroendokrin anormallikler, azalmış nokturnal melatonin salınımını, triptofan uygulamasına azalmış prolaktin salınımını, folikül stimulan hormon ve lüteinizan hormonun bazal düzeylerinde azalmayı ve erkeklerde testosteron düzeylerinde azalmayı içermektedir (Nathan ve ark. 1995).

HPA ekseninde yer alan organ ve salınan hormonlar sırasıyla hipotalamus ve hipotalamustan salgılanan CRF (corticotropin releasing factor); hipofiz ve hipofizden salgılanan adreno kortikotropik hormon (ACTH); adrenal (böbrek üstü bezler) ve kortizoldür.

Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) Ekseninin Normal İşleyişi ve Fizyolojisi

Adrenal kortizol salınımı büyük ölçüde limbik sistem-hipotalamus- hipofiz ve adrenal (LHPA) eksenini tarafından düzenlenir. Hipotalamustaki paraventriküler çekirdekten kortikotropin salgılatıcı hormon (corticotropin releasing hormon-CRF) salgılanır. 41 amino asitten oluşan hipotalamik bir nöropeptid hormon olan CRF ilk kez 1981 yılında tanımlanmıştır (Green ve ark. 1995). CRF ön hipofizden (anterior pituitary) ACTH ve β -endorfin salınımının birincil fizyolojik aracısıdır. Hipotalamus içinde CRF içeren nöronlar paraventriküler nükleustan median eminense uzanırlar (Nathan ve ark. 1995). Hipotalamustan CRF salınımı limbik nörotransmitter aktivitesi ve özellikle de hipokampus tarafından belirlenir. Hipotalamus ise limbik sistemle çok yakın bir ilişki içindedir. Limbik sistem (hipokampus, amigdaloit kompleks, uncus, anterior talamik çekirdek, septal nükleus, hipotalamus, hipokampal, parahipokampal, singulate, subcallosal korteks, ve bağlantı devreleri) duygusal yaşantıların beyindeki anatomik merkezi olarak kabul edilir. Limbik yapılarla hipotalamus arasındaki ilişki nedeniyle hipotalamusun limbik işlevlerin duyarlı bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (Risch ve Janowsky 1990).

CRF hipofizer portal dolaşım yoluyla ön hipofize ulaşır ve buradaki kortikotrop hücrelere etki ederek adreno kortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasına yol açar. ACTH, kendisinin de sentezlendiği aynı prekürsör proteinden sentezlenen iki peptid - β -endorfin ve β -lipotropinle- birlikte salınmaktadır. Sistemik dolaşıma katılan ACTH böbrek üstündeki adrenal bez korteks

hücrelerinde bulunan reseptörlerine bağlanarak kortizol adı verilen hormonun salgılanmasına yol açar. Dolaşıma katılan kortizol hedef organlarda kendi reseptörlerini uyararak etkisini gösterir. Adrenokortikal steroid yapımı kandan alınan steroidlerin enzimatik işlemlerle kademeli bir şekilde modifiye edilmesiyle ya da doğrudan asetatlan adrenokortikal hücrelerde sentezlenmeyle gerçekleştirilir (Stokes ve Sikes 1987).

Dolaşımdaki ACTH her ne kadar adrenal korteksten kortizol salınımını uyarsa da, plazma ACTH düzeyi ile kortizol düzeyi arasında doğrusal ve orantılı bir ilişki saptanamamıştır. Bu kortizol sentezinde başka hormonların da (dolaşımdaki pro-alpha-melanotropin, pro-adrenocorticotropin/endorphin'den türeyen peptid düzeyi gibi) etkili olmasıyla ilgili olabilir (Risch ve Janowsky 1990).

Adrenal korteks tarafından üretilen kortizol kan beyin bariyerini serbestçe geçer. Sistemik dolaşıma katılan kortizolün kendi salınımını durdurucu bir etkisi vardır. Kortizol HPA eksenini hipofizin ACTH üreten kortikotrop hücreleri, hipotalamus ve hipokampus düzeylerinde negatif geri bildirim düzeneğiyle inhibe eder (Krishnan 1993). Glukokortikoidlerin ACTH salınımından sorumlu olan ön hipofizdeki hücreler üzerine inhibitör etkisi başlıca iki yolla gerçekleşir: 1) Kortizolün kandaki artış ve düşüş hızına duyarlı hızlı geri bildirim düzeneği, hipokampustaki kortizol reseptörleri aracılığıyla işlemekte ve ACTH salınımının azalmasıyla sonuçlanmaktadır; 2) Kandaki kortizolün kararlı durum konsantrasyonuna duyarlı yavaş geri bildirim düzeneğinin ise hipofizer ve adrenal reseptörler aracılığıyla işlediği düşünülmektedir. Kortizolün yanısıra ACTH'nin da benzer şekilde merkezi inhibitör etkisi bulunmaktadır (Kaplan ve Sadock 1998).

İnsanlarda HPA ekseninde hormon salgılanması döngüsel bir ritme sahiptir. Kortizol salınımının sıklığı ve süresi sabahın erken saatlerinden (uyanmadan hemen önce) yaklaşık sabah saat 10:00'a dek artar (Stokes ve Sikes 1987). Gündüz saatlerinde giderek kortizol salınımı düşer.

CRF beyinde hipotalamus dışındaki bölgelerde de nörotransmitter olarak işlev görmektedir. CRF'nin yüksek yoğunlukta olduğu başlıca beyin bölgeleri neokorteks, limbik sistem, lokus seruleusa yakın bölgeler ve otonomik sinir sisteminin işlevlerini

düzenleyen bölgelerdir. CRF periferik sempatik ve adrenomeduller sistemi aktive eder; hem noradrenalin hem de dopamin çevrimini (turn-over) bütün beyin bölgelerinde arttırır. Deney hayvanlarında bu artışın stresi izleyerek ortaya çıkan davranışların benzerine neden olduğu gösterilmiştir (Green ve ark. 1995). Bu etki CRF'nin HPA eksenine olan etkilerinden bağımsız bir etkidir. Bu gözlem bazı araştırmacıların CRF'nin stresin temel bütünleştirici aracısı (integrative mediator) olduğunu öne sürmelerine yol açmıştır.

Strese tepki olarak CRF içeren nöronlarda aktivite artışı ACTH, β -endorfin, ve diğer pro-opiomelanokortin (POMC) ürünlerinde artışa neden olur (Nathan ve ark. 1995). Hipotalamustan salınan CRF noradrenalin, serotonin ve kolinerjik girdilerle (input) artar; GABA (Gama Amino Bütirik Asit) ile inhibe edilir. CRF ile katekolaminerjik sistem arasındaki bu ilişkiler ve CRF'nin karmaşık merkezi ilişkileri bu nöropeptidi psikiyatrik patofizyolojideki araştırmalar açısından ilginç hale getirmektedir (Green ve ark. 1995).

Major Depresyonda HPA Ekseninde Saptanan Değişiklikler

Major depresyonda hipotalamus- hipofiz-adrenal (HPA) ekseninde saptanan başlıca değişiklikler şunlardır:

- 1) BOS'da CRF artışı ile gösterilebilen kortikotropin-salğılatıcı faktörde (CRF) aşırı salınım,
- 2) CRF uyarımına küntleşmiş ACTH ve β -Endorfin cevabı,
- 3) İntihar eden hastaların frontal kortekslerinde CRF reseptör yoğunluğunda azalma,
- 4) Hipofizde büyüme,
- 5) İntihar eden deprese hastalarda adrenal bezde büyüme,
- 6) Depresif epizod süresince kortizol salınımında özellikle akşamları ve gece olmak üzere artış,
- 7) Kortizolün 24 saatlik idrarda artmış atılımı,
- 8) Kortizol, beta endorfin ve adreno kortiko tropik hormonun (ACTH) deksametazon verilmesiyle baskılanmaması (Nathan ve ark. 1995).

Depresyonda BOS'da CRF yoğunluğunda artış, ilaçsız deprese hastalarda yapılan bir çok çalışmayla ortaya konulmuştur. Bu artışın merkezi olarak

CRF'nin fazla salgılanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. CRF stimülasyon testiyle yapılan çalışmalarda DST pozitif deprese hastalarda CRF'ye küntleşmiş ACTH ve β -endorfin cevabı bulunmuştur. CRF'ye azalmış bu cevabın median eminenste ki sinir uçlarından CRF'nin kronik biçimde hipersekresyonuna ikincil olduğu düşünülmektedir. Bu durum gerek hipofizdeki gerekse kortekste ki CRF reseptörlerinde yoğunluk azalmasına neden olmaktadır (Nathan ve ark. 1995).

Hipotalamus, nöroendokrin eksenlerin düzenlenmesinde merkezi bir öneme sahiptir ve biyojenik amin nörotransmitterleri kullanan pek çok nöronal girdiyi bizzat kendisi alır. Depresyonda ortaya çıkan, nöroendokrin eksen değişiklikleri biyojenik amin-içeren nöronların anormal işlevselliğinin bir sonucu olabilir. Kuramsal açıdan bir nöroendokrin eksenin (örneğin; tiroid eksen, adrenal eksen) özel biçimdeki bir disregülasyonunun depresyonun sebebiyle ilgili olması mümkün olmasına rağmen, bu disregülasyonların altta yatan köklü bir beyin bozukluğunu yansıtmaya olasılığı daha fazladır (Kaplan ve Sadock 1998).

Bugün için başta DST testinde görülen değişiklikler olmak üzere HPA eksenine bağlantılı bu bulguların mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da başlıca altı düzeneğin bu duruma yol açabileceği sanılmaktadır:

1. Deksametazon metabolizmasında artış: DST'de nonsupresyonla ilgili en basit açıklama dışarıdan verilen deksametazonun hipofize ulaşmadan önce fazla metabolize edilerek hedef organa ulaşmamasıdır. DST'de nonsupresyon gösteren hastaların deksametazon düzeyi, DST suprese hastalardan daha yüksek bulunmuştur (Rothschild 1993). Ancak bu durumda depresif hastaların neden deksametazonu fazla metabolize ettiklerinin açıklanması gereklidir. Depresif hasta gruplarında DST ile yapılan çalışmalar sonucunda deksametazon seviyesinin düşüklüğü ile nonsupresyon arasında her zaman bağlantı olmadığı gösterilmesi de bu açıklamanın yetersiz olduğunu düşündürmektedir (Kathol ve ark. 1989).

2. Hipofiz glukokortikoid reseptörlerinde deksametazon duyarlılığının azalması: Hipofizde glukokortikoidlere karşı reseptör duyarlılığında azalma olduğu varsayımı depresyondaki hastalarda görülen DST ve ACTH baskılanmamasını, plazma

ACTH ve kortizol seviyelerinde diurnal patternde görülen artışı ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyindeki yükselmeyi açıklar (Kathol ve ark. 1989).

3. Adrenal aşırı duyarlılığı: Bir çok çalışmada depresyonu olan hastalarda adrenallerin ACTH'ye artmış adrenokortikal tepki verdiği saptanmıştır. Bu artmış cevabın olası düzeneği olarak adrenokortikal hücrelerde hipertofi (büyüme), adrenal korteks hücrelerinde hiperplazi (sayı artışı) veya ACTH reseptörlerinde artmış duyarlılık üzerinde durulmaktadır (Krishnan 1993).

4. Hipofiz üzerinde yeralan merkezi sinir sistemi yapılarının aşırı aktivitesi: Bu görüşe göre depresyondaki hastalarda hipofizin çalışması üzerine düzenleyici etkisi olan hipotalamik limbik yapılar hipofizi aşırı uyarmakta bu da depresif hastalarda HPA ekseninde görülen etkinlik artışına yol açmaktadır. DST'de görülen pozitiflik bu etkinlik artışının deksametazonun baskılayıcı etkisini yenmesine bağlıdır (Kathol ve ark. 1989).

5. Hipofiz ve adrenalde büyüme: Depresif hastaların adrenal bezinde büyüme olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir. Bu büyümenin HPA ekseninde görülen süregen aşırı aktivitenin sonucu olduğu düşünülmektedir. Adrenal bez büyüklüğü ile DST sonuçları ya da kortizol düzeyleri arasında bağlantı bulunamamıştır. Bunun nedeni DST sonuçları ya da kortizol düzeylerinin o anki fizyolojik durumu yansıtmasına karşılık adrenal bez büyüklüğünün kronik durmu yansıtmasıdır (Krishnan 1993).

6. İmmün sistemde aktivasyon: Bu varsayım depresyonda sistemik immün aktivasyon ve bununla bağlantılı olarak artan interlökin-1 betanın hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninde hiperaktiviteye yol açtığını savunmaktadır (Maes ve ark. 1993).

7. Ön hipofizde CRF reseptörlerinde down regülasyon: Depresyonda CRF infüzyonuna azalmış ACTH cevabına ön hipofizdeki CRF reseptörlerindeki down regülasyonun neden olduğu öne sürülmüştür. Depresif hastaların BOS'larında yüksek düzeyde CRF bulunması bu down regülasyonun CRF artışına bir yanıt olduğunu düşündürmektedir (Dinan 1994).

Nörotransmitter Sistemleri ve HPA Eksenli İlişkisi

Nörotransmitterler merkezi sinir sistemine olan

etkileriyle hormonal sistemde değişikliklere yol açabilirler. Örneğin hipotalamustan CRF salgılanması nükleus lokus seruleusdan uzanan noradrenerjik girdiler ve raphe nükleusundan uzanan serotonerjik girdiler olmak üzere bir çok nörotransmitterden etkilenir. 5-HT_{1A} reseptörlerinin CRF salınımı üzerinde etkisi olduğu öne sürülmüştür (Dinan 1994).

Noradrenerjik Sistem ve Kortizol İlişkisi: Katekolamin düzeyleriyle kortizol etkinliği arasında bir ilişkiyi inceleyen çalışmalarda depresif hastalarda idrar MHPG düzeyi ile plazma kortizol düzeyleri arasında ve idrara MHPG ve idrar serbest kortizol düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif ilişki saptanmıştır. Bu durum katekolaminlerle HPA eksenli arasındaki ilişkiyi göstermektedir (Schatzberg ve Schildkraut 1995). Bu çalışmalarda elde edilen bulgular topluca düşünüldüğünde deprese hastalarda periferik katekolaminerjik aktivite artışının HPA eksenli aktivitesine eşlik ettiği sonucuna ulaşılabılır. Ayrıca MHPG-kortizol ilişkisi hem HPA ekseninde hem de merkezi noradrenerjik sistemde artmış aktiviteye işaret etmektedir. Bu durumun iki açıklaması olabilir. Birincisi bu her iki sistemde birlikte bir etkinlik artışı genel strese cevap olarak adrenal ve sempatik sinir sisteminde artmış aktivite olması; ikinci olası açıklama ise santral olarak artmış CRF aktivitesinin her iki sistemde yükselişe yol açması. Bu eş artış aynı zamanda depresyonda rol oynadığı öne sürülen artmış santral kolinerjik aktiviteyi yansıtıyor olabilir. β -adrenerjik agonistlerin hipofizden ACTH sekresyonunu arttırması adrenerjik hiperaktivitenin HPA ekseninde etkinlik artışına yol açabileceği görüşünü desteklemektedir.

DST

Major depresyonu olan hastalarda DST kullanılarak yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda endojen depresyonu olan hastalarda deksametazon baskılanmaması daha yüksek oranda bulunmuştur. Ayrıca melankolik-melankolik olmayan ve psikotik deprese hastalarla, psikotik olmayan hastaların bazal ve deksametazon sonrası kortizol düzeylerini karşılaştıran çalışmalarda, melankolik ve/veya psikotik depresyonu olan hastaların hem bazal (Risch ve Janowsky 1990, Schatzberg ve ark. 1983, Schweitzer ve ark. 1991, Stokes ve ark. 1984), hem de deksametazon sonrası (Maes ve ark. 1991, Maes ve ark. 1990a, Maes ve ark. 1990b) kortizol

düzeyleri melankolik olmayan hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Bazı çalışmalarda aradaki farkın bulunamaması sonuçlar endojenite ölçütlerinin ve hasta popülasyonunun özelliklerinin farklı olmasına bağlanmaktadır.

DST asıl olarak Cushing hastalığının tanısında kullanılmak üzere 1960 yılında Liddle adlı araştırmacı tarafından ortaya çıkarıldı. Endojen depresyonu olan psikiyatrik hastalarda kullanan ilk araştırmacılar Stokes ve Carroll oldu. Carroll DST ile yaptığı çalışmalarla DST pozitifliğinin nonspesifik olarak strese özgü bir tepki olmaktan öte depresif hastalara özgü bir bulgu olduğunu göstermiştir (Carroll 1982).

Deksametazon baskılama testinin uygulaması: En sık kullanılan prosedür kortizolün sentetik bir analogu olan uzun etkili steroid deksametazonun endojen sirkadiyen kortizol sekresyonunun en az olduğu gece saat 23:00'te 1 mg ağızdan uygulanmasıdır. Normal bireylerde bu deksametazon negatif geri bildirim (feed-back) etkisiyle hipotalamustan CRF ve ön hipofizden ACTH salınımını bloke ederek kortizolün ve diğer adrenokortikosteroidlerin salınımını baskılar (APA Task Force). Normalde bu baskılama 24 saat kadar sürer. Deksametazon uygulandıktan sonra ertesi gün sabah saat 08:00, öğleden sonra 16.00 ve gece 23:00'te kan alınarak beklenen baskılanmanın olup olmadığına bakılır. Sabah saat 08:00 kortizol düzeyinin tek başına yeterli olduğunu savunan araştırmacılar vardır (Maes ve ark. 1989). Oral deksametazon uygulanması sonrası 9 saatle 24saat arasında alınan herhangi bir örnekte yüksek kortizol düzeyi beklenen baskılanmanın olmadığına işaret eder ve buna anormal ya da pozitif DST sonucu denir. Teste pozitif demek için kesme noktası olarak kullanılan düzey laboratuvara ya da uygulanan yöntemle göre değişmekle birlikte 4-10 µg/dl arasında değişir. Pek çok araştırmacı depresyon hastalarının yaklaşık %50'sinin tek bir doz deksametazona karşı normal kortizol baskı yanıtı olmadığına işaret etmiştir.

Başlangıçta testin, yani deksametazon baskılama testinin (DST) tanısalla yararlılığı olduğu düşünülmesine rağmen, deksametazon baskılama testinde pozitif sonuç gösteren (yani kortizol baskılanmaması) pek çok diğer psikiyatrik bozukluğu olan hastanın bulunması nedeniyle durum böyle değildir (Kaplan ve Sadock 1998). DST duyarlılığı (yani hasta olanların -burada depresyon-, yüzde

kaçında testin bozuk olduğu) %30-70 arasında değişmektedir. Testin depresyon için spesifitesi ise (yani hastalık olmayanlarda testin negatif olma oranı) %80 civarındadır (APA 1987). Bununla birlikte, yeni veriler DST'nin bir relaps olasılığıyla karşılıklı ilişki içinde olduğunu göstermektedir. DST'leri tedaviye klinik yanıtla birlikte normale dönmeyen depresyon hastaları, dönenlere göre daha yüksek olasılıkla relaps gösterebilirler. Son zamanlardaki araştırmalar DST'yle ilgili en az iki sorun olduğunu göstermiştir. Birincisi, deksametazonun metabolize edilme şeklindeki değişkenliğe bağlı olarak DST sonuçlarında da hastalarda büyük değişkenlik ortaya çıkma olasılığıdır. İkinci sorun deksametazonun başlıca etkisinin hipofiz reseptörleri üzerine olması nedeniyle, DST'nin limbik-hipotalamik-hipofizer-adrenal (LPHA) eksenin başka yerlerine yerleşmiş kortizol reseptörlerinin işlevsel durumunu etkin biçimde değerlendirmede yetersiz kalmasıdır. Depresyonda LPHA ekseninin değerlendirilmesinde en yeni gelişme depresyonlu ve normal kişilerde kortizol infüzyonunu kullanmıştır. Kortizol, doğal olarak oluşan hormon, ilgili reseptörlere ulaşmayan ya da uyarımayan deksametazondan daha iyi bir test maddesidir. Bir çalışmada en azından bazı depresyonlu kişilerin hipootalamustaki kortizol reseptörlerinin anormal işlevselliği olduğunu gösterecek biçimde hızlı-geri bildirim halkasının bozulduğu bulunmuştur (Kaplan ve Sadock 1998).

Bazı araştırmacılar (Posener ve ark. 1999) HPA ekseninin mezokortikal veya mesolimbik dopaminerjik sistemi uyararak depresyon esnasında ortaya çıkan psikotik belirtilere yol açtığını öne sürerek HPA ekseninde bozukluğun genellikle psikotik depresyonu olan hastalarda bozulmuş olmasını ve glukokortikoidlerin dopamin etkinliğini arttırmasını bu görüşlerini destekleyen bir kanıt olarak göstermektedirler.

Depresyon HPA Ekseni İlişkisinde Bütünleyici Bir Model

Görüldüğü gibi henüz tam olarak detayları aydınlatılmamış olsa da depresyonla HPA ekseninin bir ilişkisinin olduğu açıktır. Son yıllarda "glukokortikoid cascade hipotezi" adı verilen bir varsayımdan yola çıkarak depresyonla HPA ekseninin ilişkisi üzerine bütüncül bir model ortaya atılmıştır. Depresyonun monoaminerjik kuramları

patolojinin bozulmuş monoaminerjik sistemde olduğunu ve HPA eksenini anormallikleri başta olmak üzere diğer değişikliklerin buna ikincil geliştiğini öne sürmelerine karşılık bu yeni kuram birincil değişikliğin glukokortikoidlerde olduğunu ve monoaminerjik sistemi de artmış glukokortikoid aktivitesinin bozduğunu öne sürmektedir (Dinan 1994).

Bilindiği gibi stres durumlarında HPA ekseninin aşırı aktivasyonu sonucunda kortizol başta olmak üzere glukokortikoid sekresyonu artmaktadır. Bu tepki organizmanın enerji substartlarını mobilize etmesine ve non-vital süreçleri durdurmasına yarar. Ancak HPA ekseninde aşırı aktivasyon strese karşı uyumsal cevap için temel olmasına karşılık Cushing sendromu ya da eksojen steroid tedavisinde görüldüğü gibi kronik glukokortikoid hipersekresyonunun santral sinir sistemi üzerine yıkıcı bazı etkileri vardır. Santral sinir sistemine olan bu etkiler arasında ventriküler dilatasyon, serebral atrofi ve hipokampal nöronlara nörotoksik etkiyle bellek ve bilişsel işlevlerde bozulmaları sayabiliriz. Glukokortikoid cascade hipotezi hangi etkiyle olursa olsun HPA eksenini aktivasyonun kalıcı beyin hasarı ortaya çıkarabileceği görüşüne dayalıdır (O'Brien 1997). HPA ekseninde aktivasyonun depresyonda da olması benzer bir etkinin bu rahatsızlıkta da görülebileceği düşüncesini doğurmuştur. Bu görüşe göre kortizol salınımının uyarılması ve kortizol salınımının durdurulamamasıyla

ortaya çıkan hiperkortizolemi hipokampal nöronlara hasar vererek depresif hastalarda hipokampusu zarar vermektedir. Depresyonda hem hiperkortizolemi hem de bilgiyi işlemede ve bellekte bozulmalar görülmektedir. Strese ikincil olarak hipokampusta görülen değişikliklerin duyarlı bireylerde depresyon gelişiminde önemli bir rol oynadığı savunulmaktadır. Bu görüşe göre depresyonda bilgiyi işlemede ve bellekte görülen bozuklukların depresif duyguduruma ikincil belirtiler değil depresif bozukluğun etiolojisinde rol oynayan bağımsız durumlardır. Bu kurama göre psikolojik stres durumlarında artmış glukokortikoidler, özellikle biyolojik olarak yatkın bireylerde limbik beyin bölgeleri ve monoaminerjik yollarda da değişikliklere yol açarak depresyonun gelişmesine neden olmaktadır (Dinan 1994). Steroidlerin serotonerjik sistemle etkileşimini gösteren bulgularda bu kuramı desteklemektedir. Hipokampusta serotonin reseptörleri ve glukokortikoid reseptörleri ortak yerleşimlidir. Ayrıca glukokortikoidler serotonerjik nörotransmisyonu hipokampal 5HT_{1A} reseptörlerinde down regülasyon yaparak etkilemektedir. Bulgular hiperkortizoleminin postsinaptik 5HT_{1A} reseptörlerinin işlevlerinde bozulma yapabileceğini düşündürmektedir (Deakin 1996). Depresif hastalarda kortizol düzeyini düşürücü ilaçlarla yapılan tedavilerde alınan olumlu sonuçlar bu kuramı destekleyen ampirik verilerin en önemlisidir.

KAYNAKLAR

- Akiskal HS (2000) Mood disorders: Introduction and overview, Kaplan and Sadock's. Comprehensive Textbook of Psychiatry. BJ Sadock, VA Sadock (Ed), 7. Baskı, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, s.1284-1298.
- APA (1987) The APA task force on laboratory tests in psychiatry: The dexamethasone suppression test: An overview of its current status in psychiatry. *Am J Psychiatry*, 144:1253-1262.
- Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M (1985) The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*, 42:1193-1204.
- Carroll BJ (1982) The dexamethasone suppression test for melancholia. *Br J Psychiatry*, 140:292-304.
- Deakin JWF (1996) 5-HT antidepressant drugs and the psychosocial origins of depression. *J Psychopharmacol*, 10:31-38.
- Dinan TG (1994) Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. *Br J Psychiatry*, 164:365-371.
- Green AI, Mooney JJ, Posener JA ve ark. (1995) Mood disorders: Biochemical aspects Kaplan and Sadock's, Comprehensive Textbook of Psychiatry. HI Kaplan, BJ Sadock (Ed), 6. Baskı, Baltimore, Williams&Wilkins, s.1089-1102.
- Kaplan HI, Sadock BJ (1998) Major depressive disorder, bipolar I disorder and bipolar II disorders, Synopsis of Psychiatry. Baltimore, Williams&Wilkins, s.538-580.
- Kathol RG, Jaeckle RS, Lopez JF (1989) Pathophysiology of HPA axis abnormalities in patients with major depression: an update. *Am J Psychiatry*, 146: 311-317.
- Krishnan KRR (1993) Pituitary and adrenal changes in depression. *Psychiatric Annals*, 23:671-675.
- Maes M, Vandewoude M, Schotte C ve ark. (1989) Results of the 8 a.m. dexamethasone suppression test constitute a suitable tool for confirming the diagnoses melancholia: A test unaffected by the variations in the bioavailability of dexamethasone. *Neuropsychobiology*, 22:26-32.
- Maes M, Schotte C, D'Hondt P ve ark. (1991) Biological heterogeneity of melancholia: Results of the pattern recognition methods. *J Psychiatry Res*, 25:95-108.

Maes M, Maes L, Schotte C ve ark. (1990a) Clinical subtypes of unipolar depression: Part III. Quantative differences in various biological markers between the cluster-analytically generated nonvital and vital depression classes. *Psychiatry Res*, 34:59-75.

Maes M, Vandewoude M, Schotte C ve ark. (1990b) A revised interpretation of postdexamethasone ACTH and cortisol findings in unipolar depressed females. *Psychiatry Res*, 34:107-126.

Maes M, Bosmans E, Meltzer HY (1993) Interleukin-1 beta: A putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression. *Am J Psychiatry*, 150:1189-1193.

Nathan KI, Musselman DL, Schatzberg AF ve ark. (1995) *Biology of Mood Disorder the American Textbook of Psychopharmacology*. AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed), London, American Psychiatric Press Inc., s.439-477.

O'Brien JT (1997) The glucocorticoid cascade hypothesis in man. *Br J Psychiatry*, 170:199-201.

Posener JA, Schatzberg AF, Williams GH ve ark. (1999) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis effects on plasma homovanillic acid in man. *Biol Psychiatry*, 45:222-228.

Rothschild AJ (1993) The Dexhametason supression test in psychiatric disorders. *Psychiatric Annals*, 23:662-670.

Risch SC, Janowsky DS (1990) Limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in melancholia, *Psychiatry*. R

Michels (Ed), 3. Cilt, 54. Bölüm, Philadelphia, JB Lippincott Company.

Schatzberg AF, Schildkraut JJ (1995) *Recent studies on norepinephrine systems in mood disorder Psychopharmacology: the fourth generation of progress* Ed. Floyd L Bloom, DJ Kupfer (Ed), New Jersey, Lippincott-Raven Healthcare, s.911-920.

Schatzberg AF, Rothschild AJ, Stahl JB ve ark. (1983) The dexhametason supression test: identification of subtypes of depression. *Am J Psychiatry*, 140: 88-91.

Schweitzer I, Tuckwell VM, Maguire KP ve ark. (1991) Plasma cortisol and 11-deoxycortisol activity in depressed patients and normal volunteers. *Psychoendocrinology*, 16:375-382.

Stokes PE, Stoll PM, Koslow SH ve ark. (1984) Pretreatment DST and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in depressed patients and comparison groups. *Arch Gen Psychiatry*, 41: 257-267.

Stokes PE, Sikes CR (1987) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in affective disorders, *Psychopharmacology. The third generation of progress*. H Meltzer (Ed), New York, Raven Press, s.589-607.

Thase ME (2000) *Mood disorders: Neurobiology*, Kaplan and Sadock's, *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. BJ Sadock, VA Sadock (Ed), 7. Baskı, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, s.1318-1328.

Web sitemiz yayına girmiştir:

www.cty.com.tr

Yayınlarımıza bu siteden ulaşabilirsiniz.

Çizgi Tıp Yayınevi

Alper sok. No: 6/5 Çankaya - Ankara

Tel: 0312 442 67 92, Faks: 0312 439 65 87, e-mail: info@cty.com.tr