

Affektif Bozukluklar ve Kolesterol

Yrd. Doç. Dr. Ali ÇAYKÖYLÜ*

Affektif bozuklukların etiyoloji, tanı ve tedavisi ile ilgili olarak son yıllarda önemli gelişmeler olmuştur. Biyolojik göstergelerin gittikçe daha iyi ortaya konulması ve beyin işlevlerinde işe karışan mekanizmaların daha iyi anlaşılması bu alanın genişlemesine önemli katkılarda bulunmuştur.

Bazı hastalıklarda açık patolojik süreçlerin dışında, hormonlar, vitaminler, mineraller ve enzimlerde sinsi artış veya eksiklikler olabilir. Bunlar psikiyatrik hastalıklarda rutin laboratuvar testlerinin bazılarında küçük fakat sistematik değişikliklere öncülük edebilir ve klinik bakımdan anlamlı olabilir. Psikiyatrik hastalarda böyle küçük değişiklikler yumuşak nörolojik arazlara benzetilebilir. Bunlar hastalığın tanımlanması için gerekli olmayabilir ancak patolojiden bağımsızlıkları gösterilemez (Swartz 1990).

Yıllardır duygudurum bozuklukları için potansiyel biyolojik belirleyiciler olarak bilinen nörotransmitterleri, nöroendokrin ve diğer biyolojik substratları belirlemek amacıyla önemli araştırmalar yapılmaktadır. Fakat bunların genel klinik uygulamaları, duyarlılıkları ve özgünlükleri sınırlı bulunmaktadır.

Duygudurum bozukluklarının patogenezinde presinaptik ve postsinaptik reseptörler ile nörotransmitterlerin ileti bozukluklarına işaret edilmektedir.

Bu nörotransmitterlerden üzerinde en fazla durulanlar serotonin, noradrenalin, dopamin ve asetilkolindir. Ayrıca hipotalamo-hipofizer-adrenal eksenin düzensizliklerinin de affektif bozuklukların etiyolojisinde rol oynadığı bildirilmektedir.

Affektif bozukluklarda iştah ve kilo değişikliklerinin gözlenmesi, biyolojik beden tipi ile affektif bozukluklar arasında bağlantı olduğu iddiaları, koroner arter hastalıklarında depresyonun sık gözlenmesi, lipid düşürücü tedavilerin duygudurum ve davranış üzerine etkilerinin rapor edilmesi dikkatlerin lipid metabolizmasına çevrilmesine sebep olmuştur. Bu konuya odaklanmadaki önemli faktörlerden biri de beyin ve nöron yapısında lipidlerin önemli rollerinin bulunmasıdır.

Kolesterol; Metabolizma ve İşlevleri

İyi bilinen bir steroid olan kolesterol birçok dokunun yapı taşıdır. Vücut hücreleri içinde, özellikle sinir hücrelerinde oldukça yaygındır. Plazma lipoproteinlerinin ve hücre membranının ana bileşimidir. Çoğunlukla yağ asitleri ile birleşmiş olarak kolesterol esterleri halinde bulunur. Elektriksel yükü bulunmadığı için kolesterole nötral lipid adı da verilir. Fosfolipid ve glikosfingolipidlerle birlikte hücre membranının temel lipidlerinden biridir. Genellikle plazma membranının dış tarafına doğru gidildikçe artar (Granner ve ark. 1990, Boston ve ark. 1996, Maes ve ark. 1994, 1996).

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ERZURUM

Serum kolesterolü bireyler arasında farklılıklar gösterir, yaşla artar ve erkeklerde kadınlardan hafifçe yüksektir. Kolesterol az miktarda diyetle alınmasına rağmen, çoğunluğu vücutta asetil koenzim A tarafından sentezlenir (Boston ve ark. 1996, Granner ve ark. 1990).

İnsanlarda diyet içinde bulunan kolesterol miktarını azaltmak yoluyla plazma kolesterolünü düşürmek için yapılan girişimler farklı sonuçlar vermektedir. Genel olarak diyetle alınan kolesterol miktarında 100 mg'lık bir azalma serumda litrede yaklaşık 0.13 mmol'lük bir azalışa neden olur. Diyetle alınan kolesterolün plazma kolesterolünü etkilemesi birkaç gün, dokudaki kolesterolü etkilemesi ise birkaç hafta içinde olur (Mayes 1990).

Kolesterol akışkanlığın ana fazlarını oluşturarak, membranlarda bir moderatör molekül gibi davranır. Kolesterol hem hücre membran akışkanlığı ve membran permeabilitesini hem değişim sürecini etkiler (Boston ve ark. 1996).

Biyolojik membranların fonksiyonel özellikleri hakkındaki bilgilerimiz, membran akışkanlık ve vizkozitesinin lipid ve proteinler tarafından sağlandığını göstermektedir. Kolesterol ve fosfolipidler biyolojik membranların ana lipid bileşenleridir ve kolesterol/fosfolipid molar oranı lipid bölgelerinin mikrovizkozitesini belirleyen ana faktördür. Yüksek kolesterol muhtevası membran lipid vizkozitesini, yüksek lesitin muhtevası da akışkanlığı arttırır. %10'luk geçici membran akışkanlık değişikliği bile psikopatoloji ile ilişkili olabilir. Membran lipid mikrovizkozitesi arttığı zaman membran proteinleri daha fazla sıvı kuşatmaya maruz kalırlar. Böylece lipid mikrovizkozitesi, protein fosforilasyonu, enzimatik aktivite, reseptör bağlaması, sinyal iletimi ve taşıma işlemini içeren pekçok membran protein fonksiyonlarını etkileyebilir (Engelberg 1992).

Affektif Bozukluklarda Kolesterol

1930'lardan beri bilinmekle birlikte, özellikle son 10 yılda affektif bozukluklarda kolesterol düzeylerini araştıran pekçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar genellikle çelişkili sonuçlar vermektedir.

Depresyonla Düşük Serum Kolesterolü Arasında İlişki Kuran Çalışmalar

Koroner kalp hastalıkları için lipid düşürücü yöntemlerle yapılan primer önleme tedavisi alan

hastalarda şiddete yönelme, özkıyım ve depresyon gibi psikopatolojik değişiklikler dikkati çekmiştir.

Kolesterol düşürücü tedavilerin kalp hastalığı riskini azalttığı, fakat özkıyım ve kaza gibi dış etmenlerden ölüm riskini arttırdığı rapor edilmiştir. Bu dış kaynaklı ölümlerin, düşürülen ya da düşük kolesterolün davranış ve duygudurumu etkilemesi nedeniyle ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (Brown ve ark. 1994, Sullivan ve ark. 1994, Boston ve ark. 1996).

50-69 yaşları arasında yaklaşık 30 bin erkek denek üzerinde yürütülen bir çalışmada, düşük serum total kolesterol seviyesinin, çökkün duygudurum yanısıra major depresif bozukluktan dolayı hastaneye yatış ve özkıyımdan ölme gibi daha kötü sonuçların göstergesi olabileceğine işaret edilmektedir (Partonen ve ark. 1999).

Maes ve arkadaşları (1997), normallere göre major depresyonlularda serum kolesterolü, yüksek dansteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve HDL kolesterol/kolesterol oranlarının anlamlı olarak düşük olduğunu ve antidepresanlarla depresyonluların subkronik tedavisi sonucu total kolesterol, HDL kolesterol ve HDL kolesterol/kolesterol oranlarının anlamlı bir şekilde değişmediğini gözlemişlerdir. Ancak özkıyım ve serum kolesterol seviyeleri arasında daha önceki çalışmalarda anılan ters ilişki görülememiştir. Bu çalışma, major depresyonda düşük serum HDL seviyeleri ve bu hastalarda artmış major kardiyak olaylar riski için başka bir açıklama da sağlamaktadır.

Boston ve arkadaşları (1996), kolesterolü düşürerek miyokard enfarktüsünün yaygınlığını azaltmak amacıyla planlanan çalışmalarda şiddet, kaza ve özkıyımdan dolayı artan mortaliteyi açıklarken düşük kolesterol ve depresif semptomlar arasında bir ilişkinin görüldüğü durumlarda genellikle görece düşük kolesterol yoğunluğunun sözkonusu olduğunu, burada lineer bir ilişkidenden ziyade bir eşik etkisinin olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Alvarez ve arkadaşları (1999), özkıyım girişiminde bulunan hastalarda yaptıkları çalışmada, bu hastaların trombosit serotonin seviyeleri ve serum kolesterol seviyelerinin kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğunu, ancak bu iki değişken arasında herhangi anlamlı bir korelasyon bulamadıklarını ifade etmişlerdir.

17876 erkekte yapılan bir çalışmada, major depresyonlu erkeklerde kontrol grubuna göre 3-4 mg/dl düşük ortalama kolesterol değeri bulunmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve depresyon ile kolesterol seviyeleri arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Çalışmacılar, kolesterol seviyeleri ve depresyon arasında muhtemelen kompleks bir ilişki olduğu sonucuna varmışlardır (Freedman ve ark. 1995).

Affektif bozukluk, uyum bozukluğu, anksiyete, şizofreni ve diğer organik psikiyatrik bozukluk nedeniyle hospitalize edilmiş 5-18 yaşları arasında 220 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada düşük plazma kolesterol düzeyleri ile psikiyatrik tanı arasındaki birlikteliğe işaret edilmiştir. Bu çalışmada depresyonlu çocuklarda özkıyım düşüncesi veya girişimi ile düşük plazma kolesterolü arasındaki ilişkinin, yıkıcı davranış ve hiperaktivite bozukluğu olanlara göre iki kat fazla olduğu gözlenmiştir. Bazı çocuk psikiyatrik tanı gruplarında hastaneye yatış ve özkıyım eğilimi ile hipokolesterolemi ilişkili görülmesine rağmen her iki durumun hipertrigliseridemiye bağlanabileceği de bildirilmiştir. Bunların yanısıra hipokolesteroleminin affektif bozukluğa bağlı davranış bozukluklarının bir sonucu olarak ortaya çıkabileceğine de dikkat çekilmiştir (Glueck ve ark. 1994).

Bunun yanında, depresyon ve düşük serum kolesterolü arasındaki ilişkinin kötü sağlık, iştah ve yeme alışkanlığı gibi etkenler tarafından da etkilenebileceği ileri sürülmüştür. Kötü veya bozulmakta olan sağlığın kilo kaybına, kilo kaybının düşük kolesterol düzeylerine, düşük kolesterol düzeylerinin ise şiddetli depresyon semptomlarına neden olabileceğinin göz önünde bulundurulmasında da yarar vardır (Boston ve ark. 1996, Brown ve ark. 1994, Brown 1996).

Depresyonda Yüksek Serum Kolesterolü Bulan Çalışmalar

Depresyonda serum kolesterol düzeylerinde artma saptayan çalışmalar daha azdır.

Glueck ve arkadaşları (1993), trigliserid ve kolesterol düzeyleri yüksek ve HDL kolesterol düzeyi düşük 23 depresyonlu hastada, 24 haftalık lipid düşürücü tedavi sonucunda total kolesterol ve trigliseridde önemli derecede azalma ve HDL kolesterolde artmanın yanı sıra serum vizkozitesinde anlamlı düşme görüldüğünü, bunun

sonucunda depresyonun klinik olarak önemli oranda azaldığını gözlemişlerdir. Çalışmacılar bunu serum vizkozitesinin azalması ve buna paralel olarak beynin oksijenasyonunda artışla açıklamış, depresyon semptomları ile yüksek trigliserid ve kolesterol oranları arasında geriye dönebilen nedensel bir ilişkinin olabileceği teorisini ortaya koymuşlardır.

Çayköylü ve arkadaşları (1997) yaptıkları çalışmada, major depresyonlu hastalarda demografik özellikler açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre serum kolesterol düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ancak depresyon ve anksiyete şiddeti ile serum kolesterol düzeyleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Bu hastalarda 6 haftalık antidepresan tedavi sonunda serum kolesterol düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşüş gözlenmiştir.

Kırpınar ve arkadaşları (1998) major depresyonlu hastalarda sağlıklı kontrollere göre serum kolesterol düzeylerinin daha yüksek olduğunu ancak özkıyım düşüncesi ve depresyon şiddeti ile serum kolesterol düzeyleri arasında korelasyon bulunmadığını bildirmişlerdir.

Oxenkrug ve arkadaşları (1983), Lang ve Haits'in 1968 yılında yayınlanan ve depresyonlularda serum kolesterol yüksekliğine işaret edilen bir çalışmanın sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında kolesterolün major depresyonun bir biyolojik göstergesi olarak kabul edilemeyeceği sonucuna varmışlardır.

Diğer Çalışmalar

Konuyla ilgili araştırmalar arttıkça çok çeşitli bulgu ve görüşler ortaya çıkmaya başlamıştır.

Yaklaşık 30 bin denek üzerinde yapılan ve 20 yıl süren bir izleme çalışmasında ilk 6 yılda erkeklerde serum kolesterol oranları ile kaza ve özkıyımdan ölüm arasında anlamlı ölçüde negatif bir ilişki olduğu, ancak kadınlarda bunun görülmediği, sonraki dönemde ise böyle bir ilişkinin her iki cinstede bulunmadığı bildirilmiştir. Yayınlanan bazı raporların aksine, bu çalışmada özkıyım ve yaralanmadan ölüm üzerine kolesterolün etkisinin daha zayıf olduğu ve uzun dönemde tamamen kaybolacağı iddia edilmiştir (Lindberg ve ark. 1992).

Olusi ve Fido (1996) total kolesterolün sağlıklı kontrollere göre major depresyonlularda önemli ölçüde düşük, ancak düşük dansteli lipoprotein

(LDL) kolesterolün major depresyonlularda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. Çalışmacılar depresyonun klinik iyileşmesinden sonra düşük serum kolesterol konsantrasyonlarının anlamlı ölçüde yükseldiğini de bildirmektedirler.

Wardle ve arkadaşları (1996) lipid düşürücü bir ajan olan Simvastatin ile yaptıkları çalışmada, 40-75 yaşlarında ve yüksek kolesterollü 621 kişide düşürülen kolesterol konsantrasyonlarının herhangi bir duygulanım bozukluğu ile ilişkili olmadığını gözlediklerini bildirmişlerdir.

Golier ve arkadaşları (1995) düşük kolesterol seviyeli erkekler ile yüksek kolesterol seviyeli erkekleri karşılaştırmışlar, özkıyım girişimleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ancak özkıyım girişimlerinin daha ciddi olduğu erkeklerin düşük kolesterol düzeylerindeki olgular olduğuna dikkat çekmişlerdir. Kadınların ise düşük ve yüksek kolesterol düzeylerine sahip grupları arasında özkıyım girişimi açısından anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Bu durum ciddi özkıyım girişimi ve kolesterol düzeyleri açısından cinsiyet farklılığını ortaya koymaktadır. Kadın ve erkeklerdeki bu farklılık cinsiyet hormonlarının kolesterol üzerine etkilerine bağlanmıştır.

Beyin nörotransmitter işlevleri ile ilgili bir çalışmada, kolesterol düşürücü ilaçlarla tedavi sonunda total kolesterol düzeylerinde önemli azalmalara rağmen kolesterol ve trigliserid düzeylerinin kontrol grubuna göre hala yüksek olduğu bir grup hastada kontrollerden daha fazla depresyon belirtilerine rastlandığı görülmüştür. Ancak bu olguların hiçbirisi DSM-III-R ölçütlerine göre major depresyon tanısı almamışlardır (Delva ve ark. 1996).

Başka bir çalışmada ise 80 yaşın üzerindeki yaşlı kadın ve erkeklerde şiddetli depresif semptomlar ile düşük serum kolesterolü arasında bir ilişki bulunduğu ancak bu ilişkinin daha genç yaş grubunda gözlenmediği bildirilmiştir (Brown ve ark. 1994).

19 Cynomolgus maymununda yapılan bir çalışmada, 5 ay boyunca birinci gruba düşük yağ ve düşük kolesterollü diyet, ikinci gruba kolesterol ve yağdan zengin diyet uygulanmıştır. Merkezi sinir sistemi (MSS) serotonerjik aktivitesini belirlemek için fenfluramine prolaktin cevabı ölçülmüş, iki grup

arasında vücut ağırlığı ve temel prolaktin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Diyetle yağ alımının kısıtlanması ile davranış veya beyin kimyası arasındaki ilişkinin belirsiz kaldığı belirtilmiştir (Muldoon ve ark. 1992).

Van Dam ve arkadaşları (1999) postpartum dönemde gelişen depresyon riski ile hızlı serum kolesterol azalması arasında bir ilişki bulamamışlardır.

Bipolar Affektif Bozukluklarda Kolesterol

Bir çalışmada, özellikle manik-depresif hastaların piknik beden yapısına sahip olduklarına dikkat çekilerek bu hastalarda kontrollere göre kan trigliserid düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ve kolesterol düzeylerinin ise istatistiksel olarak anlamlı olmayacak oranda yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmacılar serum lipid düzeylerinin maniklerde, depresiflerde ve normal mizaçlılarda ayrı ayrı ölçülmemesini bir kısıtlılık olarak dile getirmişlerdir (Brandrup ve Randrup 1967).

Manili 107, depresyonlu 132, şizofrenili 67, şizoaffektif bozukluklu 18 ve elektif cerrahi için kabul edilen psikiyatrik tanı almayan 83 kişilik kontrol grubu üzerinde yapılan bir çalışmada, kolesterol değerlerinin depresiflerde kontrollerden daha yüksek, maniklerde ise kontrollerden %10 daha düşük olduğu ve bunların istatistiksel olarak anlamlı görüldüğü bildirilmiştir. Depresif ve manik hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında beslenme durumunun açık bir ölçütü olan boy/kilo oranı ile serum albumini ve kolesterol düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadığı görülmüştür. Çalışmacılar depresif ve manik hastalardaki kolesterol düzeyi değişikliklerinin diyet değişiklikleri ve fiziksel aktivite farklılıklarının sonucu olarak da ortaya çıkabileceğini ancak manik atak öncesi, sonrası ve manik atak sırasında kolesterol seviyelerinin düşüklüğü tespit edilebilirse bunun diyet veya fiziksel aktiviteden bağımsız olabileceğini ima etmişlerdir (Swartz 1990). Bu çalışma, bipolar bozukluklu hastalarda kolesterol düzeylerinin manik epizod ve depresif epizod arasında kıyaslanmamış olması yüzünden de eleştirilmiştir (Callahan ve ark. 1996).

Glueck ve arkadaşları (1994) affektif ve şizoaffektif bozukluklu 203 yatan hastada 1595 kişilik kontrol grubuna göre, düşük plazma kolesterolünün çok

daha yaygın olduğunu bulmuşlardır. Kontrollere göre affektif bozukluklu hastalarda 4-10 kat fazla düşük kolesterol seviyeleri belirlenmiştir. Hastaneye yatırılan affektif bozukluklu hastalarda anlamlı olarak daha düşük plazma total kolesterolü, daha yüksek trigliserid konsantrasyonu, çok daha düşük HDL-C konsantrasyonu ve daha düşük LDL-C konsantrasyonu olduğu ifade edilmiştir.

Affektif bozukluklar ve kardiyak mortalite arasındaki bağlantıya ilaveten, kişilik özellikleri, depresyon ve anksiyeteyi içeren nonspesifik psikiyatrik bir dizi semptom ve hipertansiyon arasındaki ilişki Yates ve Wallace (1987) tarafından incelenmiştir. Unipolar affektif bozukluklularda kardiovasküler risk faktörlerinin herhangi birinin prevalansında artış bulunmamıştır. Hipertansiyon prevalansı beklenenden hafif düşük, sigara kullanımı kontrol popülasyonu ile eşit ve sadece 3 unipolar hastanın kolesterolü normalin üst sınırından (315 mg/dl) yüksek bulunmuştur. Unipolar grupta kardiovasküler risk faktörlerinde artış olmamasına karşın bipolar örneklerde, sigara kullanımında fazlalık, yüksek kan basıncı ve hipertansiyon tanısında artış belirlenmiştir. Bunun yanı sıra kolesterol için normal limitin üzerinde sadece iki kişi bulunmuş, normal popülasyonda beklenenden yaklaşık %10 daha düşük kolesterol seviyeleri tespit edilmiştir. Maniklerde hiperaktivite, ekzitabilite ve insomniyanın geçici olarak kan basıncını etkileyebileceği ve manik epizodda görülen otonomik hiperaktivitenin bu tabloyu açıklayabileceği ileri sürülmüştür. Maniklerde belirlenen düşük kolesterol seviyelerinin hiperaktivite ya da beslenme değişiklikleri ile de bağlantılı olabileceği düşünülmüştür.

Kolesterol ve Affektif Bozukluklar ile İlgili Kuramlar

a. Serotonin kuramı: Kolesterol düzeyinin azalması hem postsinaptik (serotonin işlev ve reseptör sayısını azaltarak) hem presinaptik sahaları (serotonin gerialımını artırarak) etkileyerek nöronal serotonin etkinliğini azaltabilir. Kolesterol düzeylerini düşürmenin sinoptozomal membranın kolesterol muhtevasını değiştireceği, bunun da serotonin reseptörlerinin sayısında azalmaya veya membran akışkanlığındaki bir değişikliğe ve sonrasında da serotonin bağlama, gerialım veya metabolizmasında bir değişime sebep olabileceği, serotonin ileti bozukluğunun ise depresyona, özkıyım ve impulsif davranışa yol açacağı ileri

sürülmektedir (Brown ve ark. 1994, Brown 1996, Olusi ve Fido 1996, Kunugi ve ark. 1997, Sullivan ve ark. 1994, Fawcett ve ark. 1997, Partonen ve ark. 1999).

Kolesterol, biyolojik membranlarda gevşek bir şekilde bağlandığı ve serbest olarak değiştirilebileceği yer olan fosfolipid tabakasında dağılmıştır. Böylece serum kolesterolündeki bir azalma, beyin hücre membranındaki kolesterolü azaltabilir, lipid mikroviskozitesini düşürebilir ve kandan serotoninin daha az geçişini ve beyin hücreleri içine daha az serotonin girişi ile sonuçlanan membran yüzeyindeki protein serotonin reseptörlerinin daha az serotonine maruz kalmasına neden olabilir. Düşmüş kan kolesterolü, özellikle duyarlı bireylerde, bu olaylar zincirinin serotonin fonksiyonel yetersizliği ile sonuçlanmasıyla, özkıyım veya şiddeti tetikleyebilir (Engelberg 1992).

Ancak beyin kolesterolünün büyük bir kısmının beyinde sentez ediliyor olması ve plazmadan gelen LDL'nin beyine düşük oranda geçmesi, serum kolesterolünün stres beklentisinde, stres sırasında ve hemen sonrasındaki saatler içerisinde değişebilmesi, beyin kolesterol döngüsünün çok yavaş olması, plazmadan kolesterol geçişine kan-beyin bariyerinin çok az izin vermesi gibi durumlar bu hipotezi zora sokmaktadır. Yine de kan-beyin bariyeri tarafından zayıf olarak korunan hipotalamik sahadaki beyin yapılarının yüksek düzeydeki serum kolesterolünden etkilenebileceği bildirilmektedir (Peterson ve ark. 1962, Lütjohann ve ark. 1996, Boston ve ark. 1996).

Hawton ve arkadaşları (1993) özellikle şiddet davranışı gösteren özkıyım kurbanlarının beyinlerinde prefrontal sahada 5-HT₂ reseptörlerinin sayısında artış olduğu görüşüne (Mann ve ark. 1989) işaret ederek bu hastalarda 5-HT₂ reseptörlerinin artmasına rağmen şiddet davranışı şeklinde ortaya çıkan özkıyımın 5-HT₂'nin azalmış presinaptik salınımı ile ilişkili olduğunu, bu azlığın reseptör sayısındaki artışla kompanse edilmeye çalışıldığını ifade etmiştir. Bond Alyson serum kolesterolü ve serotoninin sadece marjinal olarak ilişkili bulunduğunu, diğer biyolojik, psikolojik ve çevresel faktörlerin de özkıyım davranışında etkili olduğunu ileri sürmüştür. Bu raporda Martin Elliot ise beyin hücreleri içindeki depolanmış serotoninin kandan alınmadığını, kandaki serotoninin serbest olarak değil trombositler içinde bulunduğunu ve serotoninin in situ olarak prekürsör aminoasit L triptofandan sentezlendiğini, gerçekte beyin içinde sero-

tonin sentezlenmesinde sınırlayıcı faktörün L triptofanın bulunabilirliği olduğunu ifade etmiştir.

b. İnterlökin-2 kuramı: 1995'de Pentinen interleukin-2 ile ilgili bir alternatif hipotez ileri sürmüştür. Bu sitokin, t hücreleri tarafından üretilir ve özellikle yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) olmak üzere serum kolesterolünde bir azalmaya sebep olur. Bu sitokin aynı zamanda pineal bezden melatonin salgılanmasını inhibe ederek özkıyım eğilimi ve depresyona yol açar. Bununla birlikte interleukin-2 ateroskerozu da artırır. Bu itibarla, bu hipoteze göre miyokard infarktüsü ve özkıyım ters ilişkiden ziyade birbirleriyle yarışarak ölümlere sebep olmalıdır. Ancak bu hipotez koroner kalp hastalıklı hastalarda sekonder önleme çalışmalarının sonuçlarıyla çelişmektedir (Pentinen 1995, Boston ve ark. 1996).

c. Genetik faktörler kuramı: Kolesterol seviyeleri genetik etkilere de maruz kalır. Depresyon veya diğer mental durumdaki değişiklikleri tanımlayan genlerle, bu genler yakından ilişkili olabilir. Kromozom 16'daki genetik varyasyonun major depresyon ve lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) aktivitesiyle ilişkili olduğu rapor edilmektedir. Hibbeln ve arkadaşları membran akışkanlığını değiştiren depresyonla ilişkili hiperkortizolizme bağlı olarak artmış kolesterol/fosfolipid oranının membran vizkozite artışını indükleyebileceğini ifade etmişlerdir. Ayrıca pek çok depresyona yatkınlaştırıcı faktör olan yaşlanmanın, artmış membran mikrovizkozitesi ile birlikte olabileceğine dikkat çektikten sonra, muhtemelen kromozom 16'daki bir defekte bağlı serum kolesterolündeki düşük esterleşmenin plazma membran vizkozitesinde ya da hücredeki değişimler vasıtasıyla depresyona meyli arttırabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar gelecekteki depresyon veya suisid ile ilgili böyle çalışmaların, membran mikrovizkozitesindeki değişiklikler, düşük LCAT aktivitesi ya da düşük kolesterol esterleşmesi üzerine odaklanması gerektiğine işaret etmişlerdir (Boston ve ark. 1996, Hibbeln ve ark. 1998a, Hibbeln ve ark. 1998b).

d. Yağ asitlerinin rolü: Kolesterol düşürücü tedavi alanlarda tespit edilen artmış depresyon, özkıyım ve kazalara bağlı ölümlerden, dokunun poliansature yağ asidi değişikliklerinin sorumlu olduğuna dair görüşler de vardır (Hibbeln ve ark. 1998).

Hibbeln ve Salem'in (1995) diyetin indüklediği membran bozuklukları ve multipl nörotransmitter sistemlerinin aksamaları ile ilgili olarak sürdürdüğü hipoteze göre, düşük serum kolesterol konsantrasyonları daha önceki çalışmalarda bildirildiği gibi artmış depresyon ile bağlantılandırılırsa, depresyon koroner arter hastalıkları için azalmış risk ile birlikte olabilir. Bu bulgu depresyonun koroner arter hastalığı ile pozitif olarak birlikteliğini gösteren fizyolojik çalışmalarla belirgin çelişki gösterir. Bu nedenle serum kolesterolünde geline nokta yeterince spesifik olmayabilir. Düşük serum kolesterolünü elde etmek için önemle tavsiye edilen diyetler poliansature yağ asitlerinin oranlarını değiştirebilirler.

Serotoninerjik ve adrenerjik nörotransmisyonun azalmış fonksiyonu, biyojenik amin hipotezi ile belirlendiği gibi depresyonun patofizyolojisinde merkezde yer alır. Membran esansiyel yağ asitleri, nörotransmitterlerin üretim, parçalanma, salınım, geri alım ve bağlanmayı içeren biyojenik amin fonksiyonlarının her adımında etkili olabilir. Biyojenik amin fonksiyonları üzerine diyetten alınan uzun zincir n-3 poliansaturelerin, spesifik etkilerini içeren veriler nadirdir. Fakat n-3 ve n-6 yağ asitleri ile ilgili çalışmalar, diyetteki poliansaturelerin noradrenerjik ve serotonerjik nörotransmisyon üzerinde etkili olabileceğini telkin etmektedir. Beyin korteksinden elde edilen fosfotidilserin, dopamin, norepinefrin ve epinefrin konsantrasyonlarını artırır ve bu 22:6n-3'den zengindir. Aynı zamanda sinir sistemindeki reseptör fonksiyonları diyetteki ansatureler tarafından modifiye edilebilirler (Hibbeln ve ark. 1998).

Alkolizm, multipl skleroz, postpartum dönemleri de içine alan 22:6n-3 azalmasıyla birlikte olan diğer durumlar, aynı zamanda artmış depresyon oranlarıyla birliktedir. Bunun muhtemel bir mekanizması, kritik olarak uzun zincir poliansature yağ asitleri tarafından belirlenen nöronal membranların biyofizik özelliklerinin bozulması olabilir. Direkt olarak sinaptik membranların biyofizik özellikleri, depresyonun nörobiyolojisi ile ilgili olan nörotransmitterin biyosentezini, sinyal iletimini, serotonin alımını, beta -2 adrenerjik ve serotonerjik reseptörleri ve monoamino oksidaz (MAO) aktivitesini etkileyebilir. Bu çalışmada, 22:6n-3 bozukluğu yada yetmezliği ile depresyon arasındaki bağlantıyı gösteren bir duruma işaret

edilmesine rağmen diyetle alınan poliansature yağlar ile affektif bozukluklar ve psikotik hastalıklardaki kişilik değişimleri, impulsivite ve şiddet davranışı arasında da önemli bir bağlantının olabileceğine dikkat çekilmektedir. Sinir sisteminde 22:6n-3 yetersizliği depresyona yatkınlığı arttırabilir ancak bu konuyu teyid etmek için ileri deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır (Hibbeln ve ark. 1998a, Hibbeln ve ark. 1998b).

e. Kan Vizkozite Değişiklikleri: Plazma trigliseridleri, total kolesterol ve apolipoprotein-B'nin kan vizkozitesini arttırarak serebral kan akımını düşürdüğü, HDL kolesterol ve apolipoprotein A-1'in kan vizkozitesini azalttığı bildirilmektedir. Yükselmiş plazma kolesterol ve trigliseridlerinin hipervizkozite nedeniyle eritrosit oksijenasyonunun azalmasına öncülük edeceği, bunda MSS hipoksisine yol açacağı, MSS hipoksisinin ise depresyonun klinik semptomları ile direkt olarak ilgili olmamakla birlikte MSS depresyonuna sebep olacağı ileri sürülmektedir (Glueck ve ark. 1993).

Sonuç

Affektif bozukluklar ve kolesterol üzerine birçok çalışma yapılmış, pek çok spekülative görüş ileri sürülmüştür. Düşük kolesterol düzeyleri saptayan çalışma sonuçları daha yaygın olmakla birlikte bunu yanlışlayan çalışmalar da bulunmaktadır. Araştırmacılar buldukları sonuçları da farklı şekillerde yorumlamaktadır. Özellikle, kolesterol değişikliklerinin nöron membranı ve dolayısıyla serotonerjik transmisyonundaki değişikliklerle ilişkili olabileceği fikri önem kazanmaktadır. Kan lipidlerinin kan mikrovizkozitesine etkileri önemli bir başka etmen olabilir. Bunların yanısıra affektif bozukluklardaki fiziksel aktivite değişiklikleri, beslenme ve sosyo-ekonomik durumun da kolesterol değişikliklerine neden olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Belki de kolesterol ve affektif bozuklukların alt tipleri arasındaki bağlantıları inceleyen kontrollü çalışmalar konuya açıklık getirebilir.

KAYNAKLAR

- Alvarez JC, Cremniter D, Lessieur F ve ark. (1999) Low blood cholesterol and low platelet serotonin levels in violent suicide attempters. *Biol Psychiatry*, 45:1066-1069.
- Bajwa WK, Asnis GM, Sanderson WC ve ark. (1992) High cholesterol levels in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*, 149:376-378.
- Boston PF, Dursun SM, Reveley MA (1996) Cholesterol and mental disorder. *Br J Psychiatry*, 169:682-689.
- Brandrup E, Randrup A (1967) A Controlled investigation of plasma lipids in manic-depressives. *Br J Psychiatry*, 113:987-992.
- Brown SL, Salive ME, Harris TB ve ark. (1994) Low cholesterol concentrations and severe depressive symptoms in elderly people. *BMJ*, 308:1328-1332.
- Brown SL (1996) Lowered serum cholesterol and low mood. *BMJ*, 313:637-638.
- Callahan AM, Ketter TA, Crumlish J ve ark. (1996) Reply to letter from Swartz on 'mania and lower serum cholesterol levels'. *J Clin Psychopharmacol*, 6(1):95-97.
- Çayköylü A, Coşkun İ, Altuntaş N ve ark. (1997) Antidepresan tedavi ile kan kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasındaki ilişki, 33. Ulusal Psikiyatri Kongresi Bildiri Tam Metin Kitabı. Antalya, s.201-205.
- Delva NJ, Matthews DR ve Cowen PJ (1996) Brain serotonin (5-HT) neuroendocrine function in patients taking cholesterol-lowering drugs. *Biol Psychiatry*, 39:100-106.
- Engelberg H (1992) Low serum cholesterol and suicide. *Lancet*, 339:727-729.
- Fawcett J, Busch KA, Jacobs D ve ark. (1997) Suicide: A four-pathway clinical-biochemical model. *Ann NY Acad Sci*, 836:288-301.
- Freedman DS, Byers T, Drue HB ve ark. (1995) Plasma lipid levels and psychologic characteristics in men. *Am J Epidemiol*, 141:507-517.
- Glueck CJ, Tieger M, Kunkel R ve ark. (1993) Improvement in symptoms of depression and in an index of life stressors accompany treatment of severe hypertriglyceridemia. *Biol Psychiatry*, 34:240-252.
- Glueck CJ, Kuller FE, Hamer T ve ark. (1994) Hypocholesterolemia, hypertriglyceridemia, suicide, and suicide ideation in children hospitalized for psychiatric diseases. *Pediatric Research*, 35:602-610.
- Glueck CJ, Tieger M, Kunkel R ve ark. (1994) Hypocholesterolemia and affective disorders. *Am J Med Sci*, 308(4):218-225.
- Golier JA, Marzuk PM, Leon AC ve ark. (1995) Low serum cholesterol level and attempted suicide. *Am J Psychiatry*, 152:419-423.
- Granner K ve ark. (1990) Membranlar: Yapı, kuruluş ve fonksiyonu, Harper'in Biyokimyası. B. Ersöz (Çev.), Barış Kitabevi, 5:546-570.
- Hawton K, Cowen P, Owens D ve ark. (1993) Bond A and Elliott M. Low serum cholesterol and suicide. *Br J Psychiatry*, 162:818-825.
- Hibbeln JR, Salem N (1995) Dietary polyunsaturated fatty

- acids and depression: When cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr*, 62:1-9.
- Hibbeln JR, Linnoila M, Umhau JC ve ark. (1998a) Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects, and early-and late-onset alcoholics. *Biol Psychiatry*, 44:235-242.
- Hibbeln JR, Umhau JC, Linnoila M ve ark. (1998b) A replication study of violent and nonviolent subjects: Cerebrospinal fluid metabolites of serotonin and dopamine are predicted by plasma essential fatty acids. *Biol Psychiatry*, 44:243-249.
- Kırpınar İ, Çayköylü A, Coşkun İ ve ark. (1998) Depresyonda plazma kolesterol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9(1):23-27.
- Kunugi H, Takei N, Aoki H ve ark. (1997) Low serum cholesterol in suicide attempters. *Biol Psychiatry*, 41:196-200.
- Lindberg G, Rastam L, Gullberg B ve ark. (1992) Low serum cholesterol concentration and short term mortality from injuries in men and women. *BMJ*, 305:277-279.
- Lütjohann D, Breuer O, Ahlborg G ve ark. (1996) Cholesterol homeostasis in human brain: Evidence for an age-dependent flux of 24S-hydroxy-cholesterol from the brain into the circulation. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 93:9799-9804.
- Maes M, Delanghe J, Meltzer HY (1994) Lower degree of esterification of serum cholesterol in depression: Relevance for depression and suicide research. *Acta Psychiatry Scand*, 90:252-258.
- Maes M, Smith R, Christophe A ve ark. (1996) Fatty acid composition in major depression. *J Affect Disord*, 38:35-46.
- Maes M, Smith R, Christophe A ve ark. (1997) Lower serum high-density lipoprotein cholesterol in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: Relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand*, 95:212-221.
- Mayes PA ve ark. (1990) Lipidlerin fizyolojik önemi, Harper'in Biyokimyası. G Menteş (Çev.), Barış Kitabevi, 1:171-186.
- Mayes PA ve ark. (1990) Kolesterol sentezi, taşınması ve atılımı, Harper'in Biyokimyası. G Menteş (Çev.), Barış Kitabevi, 1:311-326.
- Muldoon MF, Kaplan JR, Manuck SB ve ark. (1992) Effects of a low-fat diet on brain serotonergic responsivity in Cynomolgus Monkeys. *Biol Psychiatry*, 31:739-742.
- Olusi SO, Fido AA (1996) Serum lipid concentration in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 40:1128-1131.
- Oxenkrug GF, Branconnier RJ, Harto-Truax N ve ark. (1983) Is serum cholesterol a biological marker for major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 140:920-921.
- Partonen T, Haukka J, Virtamo J ve ark. (1999) Association of low serum total with major depression and suicide. *Br J Psychiatry*, 175:259-262.
- Penttinen J (1995) Hypothesis: Low serum cholesterol, suicide, and interleukin-2. *Am J Epidemiol*, 141:716-718.
- Peterson JE, Keith R, Wilcox AA (1962) Hourly changes in serum cholesterol concentration affects of the anticipation of stress. *Circulation*, volume XXV:798-803.
- Sooksawat T, Simmonds MA (1998) Increased membrane cholesterol reduces the potentiation of GABA currents by neurosteroids in dissociated hippocampal neurones. *Neuropharmacology*, 37:1103-1110.
- Sullivan PF, Joyce PR, Bulik CM ve ark. (1994) Total cholesterol and suicidality in depression. *Biol psychiatry*, 36:472-477.
- Swartz CM (1990) Albumin decrement in depression and cholesterol decrement in mania. *J Affect Disord*, 19:173-176.
- Van Dam RM, Schuit AJ, Schouten EG ve ark. (1999) Serum cholesterol decline and depression in the postpartum period. *J Psychosom Res*, 46:385-390.
- Wardle J, Armitage J, Collins R ve ark. (1996) For the Oxford cholesterol study group. randomised placebo controlled trial of effect on mood of lowering cholesterol concentration. *BMJ*, 313:75-78.
- Yates WR, Wallace R (1987) Cardiovascular risk factors in affective disorder. *J Affect Disord*, 12:129-134.