

Depresyondaki Nöroendokrinolojik Bulgular

Doç. Dr. Ertuğrul EŞEL*

Nöroendokrin sistemler beyin nörotransmitterleri tarafından kontrol edildiği için, bu sistemlerdeki anormallikler psikiyatrik hastalıkların altında yatan nörotransmitter değişikliklerini anlamada yardımcı olabilir. Hormonal eksenler psikiyatri için üç açıdan önemlidir: Birincisi, bazı peptid hormonlar klasik nörotransmitterler gibi işlev görürler. İkincisi, nöroendokrin eksenlerin hormonları kan yoluyla beyine taşınarak geribildirim (feedback) oluşturur ve nöronal fonksiyonu etkileyebilir. Üçüncü olarak da, bazı psikiyatrik hastalıklar klasik nöroendokrin eksenlerin hipoaktivitesi veya hiperaktivitesi ile seyrederek.

Psikiyatride nöroendokrin test araştırmaları, bazal hormon düzeyleri ölçümleri ve nöroendokrin dinamik (challenge) testlerden ibarettir. Bazal endokrin değerlendirmeleri kanda belli hormonların düzeylerinin veya idrarda hormon metabolitlerinin 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 bulunan nöroendokrin anormalliklerin depresyonda mevcut biyojenik amin aktivitesindeki değişikliklerin sonucu mu, sebebi mi olduğu tartışmalıdır. Depresyonla ilişkili olarak ortaya atılmış nöroendokrin eksen anormalliklerinin başlıcaları adrenal, tiroid, büyüme hormonu (growth hormone veya GH) ve prolaktin eksenlerindedir.

1. HİPOTALAMO - PİTÜİTER - ADRENAL (HPA) EKSEN

HPA eksen anormallikleri depresif bozukluklarda en sık ve tutarlı olarak gösterilmiş olan biyolojik belirleyicilerdendir. Akut strese periferik yani endokrin cevap genellikle uyarandan uyarana değişmez, ancak farklı türden stresörlere beynin cevabının farklı beyin bölgelerince yönetildiğine ve davranışsal cevabın farklı olduğuna dair deliller vardır. Akut stresörler beyinde neokorteks, allokorteks, hipokampus, nükleus akkumbens, lateral septum, hipotalamik çekirdekler, amigdal, dorsal rafe ve lokus seruleus gibi yapıların aktive olmasına neden olur (Lopez ve ark. 1999, Dubrovsky 2000).

İnsan ve hayvanlarda strese cevap olarak görülen temel endokrin reaksiyon ise HPA eksenin aktivasyonudur. Bu aktivasyon, hipotalamusun paraventricüler çekirdeğinden (PVN) portal venöz dolaşıma salınan kortikotropin salgılatıcı hormon (corti-

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, KAYSERİ

cotropin-releasing hormone, CRH) ve arjinin vazopressin (AVP) tarafından başlatılır. CRH ve AVP sinerjistik olarak ön hipofizden ACTH (adrenocorticotropik hormone) ve β -endorfin salgımasına neden olur. ACTH ve β endorfinin her ikisi de aynı prekürsör maddeden yani POMC'den (pro-opiomelanocortin) ön hipofizde sentezlenir. Dolaşımında ACTH artışı adrenal korteksten glukokortikoid salgımasına yol açar. Birçok psikolojik ve fiziksel uyaran hayat için gerekli olan bu stres cevabına neden olur (Arborelius ve ark. 1999, Scott ve Dinan 2002). Prefrontal korteks ve hipokampus gibi daha yüksek beyin yapıları hem strese bağlı HPA eksen aktivasyonunda, hem de eksenin negatif geribildiriminin düzenlenmesinde rol oynarlar (Sullivan ve Gratton 2002).

CRH, 41 aminoasitli bir peptiddir ve strese karşı yalnız endokrin cevabı düzenlemekle kalmaz, beyin çeşitli bölgelerinde bulunan reseptörleri vasıtasıyla bir nörotransmitter gibi görev yaparak otonomik, kognitif ve davranışsal cevapları da düzenler. CRH santral sinir sisteminde heterojen olarak dağılmıştır. CRH içeren hücreler en çok hipotalamusun PVN'nin medial parvosellüler bölümünde bulunurlar. CRH içeren internöronlar ise geniş olarak neokortekste dağılmışlardır ve kognitif işlevlerde önemli oldukları sanılmaktadır. Bir başka yoğun CRH 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 CRH immün cevabının bulunduğu bildirilmiştir. Amigdalin santral çekirdeğinde de yoğun biçimde CRH nöronları bulunmaktadır ve muhtemelen buradaki CRH nöronları strese davranışsal cevabı düzenlemektedir. CRH'nin CRH₁ ve CRH₂ olmak üzere, her ikisi de adenil siklaza bağlı iki reseptörünün olduğu bilinmektedir (Koob 1999, Kasckow ve ark. 2001, Kılıç ve Eşel 2002).

Strese cevap olarak kortizolün ani yükselmesi adaptif bir işlemdir, ancak kortizol uzun sürelerle aşırı biçimde salınırsa kan basıncında yükselme, ateroskleroz, diyabet, immün baskılanma, amenore, ülserler, kemik ve kas erimesi gibi sayısız olumsuz fizyolojik etkileri olabilir. Bunun dışında aşırı miktarda veya uzun süreli glukokortikoid salgımasının beyinde de nörotoksik etki oluşturarak sinaptik plastisiteyi azaltma, hipokampusta atrofiye ve nörogenezisin azalmasına neden olma ve muhtemelen bu yolla hafıza ve bilişsel (kognitif) işlevleri bozma gibi birçok kötü sonuçları

vardır (Sapolsky 2000, McEwen 2001). Bu yüzden glukokortikoid sekresyonunun inhibisyonu bu sistemin önemli bir bileşenidir. HPA sistemi hipokampus, hipotalamus ve ön hipofizde bulunan kortikosteroid reseptörlerinin sağladığı inhibitör negatif geri bildirim vasıtasıyla kontrol edilir (Lopez ve ark. 1999).

Beyinde iki tip kortikosteroid reseptörü vardır: Mineralokortikoid reseptörü (MR) ve glukokortikoid reseptörü (GR). MR'ler beyinde daha çok hipotalamus dışı limbik yapılarda (hipokampus, septum, septo-hipokampal 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, özellikle prefrontal kortekste, ayrıca beyin sapındaki nükleus traktus solitarius ve lokus seruleusta yoğun olarak bulunmaktadır. Bunların işlevinin de, daha çok stres sırasında çok artmış olan HPA eksen aktivitesini PVN, 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, Sullivan ve Gratton 2002). 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 CRH sisteminin strese yalnızca endokrin cevabı değil, otonomik ve davranışsal cevapları da düzenlediğini belirtmiştik. Örneğin CRH'nin laboratuvar hayvanlarında direkt olarak santral sinir sistemine verilmesi, kalp hızı artışı, damar basıncı artışı, araştırıcı davranışın baskılanması, azalmış yiyecek arama, uykusuzluk ve azalmış cinsel davranış gibi, hemen hemen stres tepkisine özdeş veya depresyondakine benzer cevaplar oluşturmaktadır (Glowa ve Gold 1991). Ayrıca CRH periferik sempatik ve adrenomeduller sistemleri de aktive ederek, beyinde NE (norepinefrin) ve DA (dopamin) miktarını arttırır (Owens ve Nemeroff 1991). Yine AVP'nin de emosyon, öğrenme, hafıza ve cinsel davranış üzerinde önemli etkileri vardır ve aşırı AVP'nin depresyonun bazı semptomlarının oluşmasında rolü olabilir (Hatzinger 2000).

Depresyondaki HPA Eksen Anormallikleri

HPA eksen hiperaktivitesi

Glukokortikoidlerin depresyonda işe karışmış olabile-

ceğinin ilk işaretleri Cushing hastalığında ve dışardan verilen sentetik glukokortikoidlerle ortaya çıkan mental bozuklukları (Kelly ve ark. 1983). Bunun yanı sıra, yüzlerce çalışma depresyonlu hastalarda HPA sistemin hiperaktif olduğunu ortaya koymuştur (gözden geçirme için bkz. Hatzinger 2000, Kasckow ve ark. 2001). Aslında, depresyonda bulunan uyku bozuklukları, azalmış libido, kardiyovasküler değişiklikler, bilişsel (kognitif) bozukluklar gibi semptomlar da HPA eksenin depresyon oluşumunda işin içine karıştığını göstermektedir (Hatzinger 2000). 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).

Deksametazonla kortizol supresyonunun olması

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 23:00'te oral yoldan 1 mg deksametazon verilir. Ertesi gün 08:00, 16:00 ve 23:00'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, hipotalamustan adrenal kortekse kadar herhangi bir noktadaki hiperaktiviteyi gösterir. Melankolik major depresyonlularda %40-50 oranında deksametazon nonsupresyonu 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, Duval ve ark. 2000). 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). Ayrıca DST pozitifliğinin depresyonda düşük plasebo ve psikoterapi cevabının olacağına işaret ettiği de kabul edilmektedir (Riberio ve ark. 1993, Thase ve ark. 1996). Bu bulgular genel olarak DST nonsupresyonunun depresyonun endojen karakterine işaret ettiğini gösterir. Ancak bu düşünceyle pek uyuşmayan bir bulgu olarak, DST supresyonu gösteren (yani normal DST cevabı veren) depresyonlu hastaların kısmi uyku deprivasyonu tedavisine daha iyi cevap verdikleri gösterilmiştir (Schüle ve ark. 2001).

DST nonsupresyonunun özellikle psikotik depresyonda pozitif olması, kortizol yüksekliğinin psikotik depresyonun patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşüncesini doğurmuştur. Hiperkortizoleminin veya artmış CRH'nin dopamin aktivitesini arttırmak suretiyle depresyondaki psikotik semptomların oluşumuna katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (Posener ve ark. 1994, Nelson ve Davis 1997). Ancak, mikst D_{1/2} agonisti apomorfin'e ACTH, kortizol, ve GH cevaplarını ölçmek suretiyle dopaminerjik aktiviteyi değerlendiren bazı çalışmalarda psikotik olan ve olmayan depresyonlular arasında bir farkın ve dopamin disfonksiyonu ile HPA eksen hiperaktivitesi arasında bir ilişkinin bulunamaması bu varsayımı doğrulamamıştır (Duval ve ark. 2000).

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 CRH hipersekresyonu olduğu sanılmaktadır (Hatzinger 2000).

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 görünmemektedir (Morihisa ve ark. 1999).

CRH'ye anormal ACTH cevabı

Depresyonlu hastalarda bildirilen başka bir bulgu da, intravenöz CRH 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 CRH verilirse, artık depresyonlu hastalarda ACTH cevabının kör olmadığı görülür. Bu da depresyonlulardaki CRH'ye azalmış ACTH cevabının altında yatan nedenin hiperkortizolemi olabileceğini düşündürten bir bulgudur. Ayrıca major depresyonlu hastalarda deksametazonla kortizol nonsupresyonunun derecesi ile CRH'ye körleşmiş ACTH cevabı arasında bir korelasyon vardır. Klinik düzelmeye CRH'ye ACTH cevabı da düzelir (Arborelius ve ark. 1999).

Kombine deksametazon/CRH testi

Holsboer ve arkadaşları standart DST testi ile CRH stimülasyon testini kombine olarak kullanmışlar ve önceden deksametazonla tedavi edilen depresyonlu hastaların CRH'ye artmış ACTH ve kortizol cevabı verdiklerini bulmuşlardır. Bu testin HPA eksen bozukluklarını göstermede en duyarlı test olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca depresyonda olmayan, fakat duygudurum bozuklukları için aile yükünlüğü olan bireyler de bu kombine DST-CRH 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, Modell ve ark. 1998). Yine, bu testle ortaya çıkan hiperkortizoleminin amitriptilin tedavisi ile düzeldiği (Heuser ve ark. 1996), depresyon düzeldikten sonra hala yüksek kortizol cevabı veren bireylerin düzelmeyen sonraki altı ay içinde daha fazla relaps riski taşıdıkları (Zobel ve ark. 1999) ve bu testle HPA eksen hiperaktivitesi olduğu gösterilen hastaların tedaviye cevaplarının daha kötü olduğu,

depresif epizod sayılarının daha fazla olduğu (Hatzinger ve ark. 2002) bildirilmektedir. HPA eksen hiperaktivitesi gösteren bireyler daha çok epizot geçirdiğine göre, HPA sistem disfonksiyonu depresyondaki kindling olayının altında yatan mekanizma olabilir (Hatzinger ve ark. 2002).

Artmış CRH salınması

Depresyonlulardaki CRH'ye kör ACTH cevabını açıklamak için öne sürülen mekanizmalardan bir diğeri artmış hipotalamik CRH'ye sekonder olarak pituitier CRH reseptörlerinin duyarlılığının azalmış olmasıdır (down-regulation). Depresyonda hipotalamik CRH salınmasının artmış olduğuna başka bir destek de, ilaçsız depresyonlularda ve intihar kurbanlarında beyin omurilik sıvısı (BOS) CRH konsantrasyonunun artmış olduğunu bulan çalışmalardan gelmiştir (Nemeroff ve ark. 1984). Ayrıca DST'de supresyon göstermeyen, hiperkortizolemisi olan, melankolik veya psikotik depresyonu olan hastalarda daha yüksek, atipik depresyonlularda ise daha düşük BOS CRH değerleri bulunmaktadır (Roy ve ark. 1987, Kasckow ve ark. 2001). Bunun dışında, postmortem çalışmalarda depresyonlu hastaların beyinlerinde, PVN'de CRH konsantrasyonu ve CRH mRNA ifadesi (expression) artmış olarak bulunmuştur (Raadsheer ve ark. 1995). BOS'ta yükselmiş CRH 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).

Depresyonlu hastalarda HPA eksenle ilgili olarak plazma AVP düzeylerinde ve hipotalamik PVN'de AVP ve oksitosin içeren nöron sayısında artış olduğu da bildirilmektedir. Bu peptidler de hipofizer ve davranışsal düzeyde CRH'nin etkilerini potansiyalize eden maddelerdir. Oksitosin nöronlarının aktive olması ayrıca depresyondaki iştah azalmasına katkıda bulunuyor olabilir. Plazma AVP düzeylerinin de suisid girişimleri ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir (Swaab 1999).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve bilgisayarlı tomografi (CT) kullanarak yapılan çalışmalarda, depresyonlularda epizot 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 CRH reseptörlerinin azalmış olduğu bildirilmiştir (Nemeroff ve ark. 1988).

Glukokortikoid direnci

Bütün bu bulgular depresyonlu hastalardaki HPA eksen hiperaktivitesinin, epizod sırasında veya hemen önce ortaya çıkan presinaptik CRH hipersekresyonu, buna sekonder olarak gelişen hipofizer ve adrenal bez hipertrofisi ve postsinaptik CRH 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 (veya GR direncine) yol açtığı, bu yüzden glukokortikoid hormonların HPA eksenin değişik seviyelerinde yapmaları gereken geribildirim etkiyi gösteremedikleri ve bunun da kalıcı HPA eksen hiperaktivasyonuna yol açtığı 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, Pariante ve Miller 2001). Depresyonlu hastaların birinci dereceden akrabalarında da bir yatkınlık belirleyicisi olarak GR direncinin bulunduğu düşünülmektedir (Holsboer ve ark. 1995). Depresyonlulardaki GR direncinin ya hiperkortizolemiye sekonder olduğu, ya primer bir genetik bozukluk olarak bulunduğu veya depresyondaki cAMP/PKA (siklik adenozin monofosfataz/proteinkinaz A) yolu bozukluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Pariante ve Miller 2001).

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 (Barden 1999, Pariante ve Miller 2001, Sonino ve Fava 2002). Nitekim uzun süreli antidepresan tedavisinin hayvanlarda hipotalamustaki CRH mRNA düzeylerinde azalmaya ve -HPA sistem üzerinde inhibitör etkisi olan hipokampustaki MR reseptörlerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Brady ve ark. 1991). Yani antidepresan tedavi ile kortikosteroid reseptör disfonksiyonunun düzelmesi, dolayısıyla hipotalamik nöropeptid (CRH ve AVP) aşırı sekresyonunun azaltılması arasında nedensel bir ilişki var gibi görünmektedir. Buradan yola çıkarak CRH biosentezini azaltan veya CRH reseptörlerini (özellikle CRH₁ reseptörlerini) antagonize eden ilaçların antidepresan olarak kul-

lanılabileceği düşünülmekte ve bu yönde farmakolojik araştırmalar yapılmaktadır (Hatzinger 2000, Keck ve Holsboer 2001).

Buraya kadar gözden geçirdiğimiz CRH aşırı salınması ve buna bağlı HPA hiperaktivitesini gösteren bulguların daha çok melankolik depresyonda olduğu, atipik depresyonda ise -aynen klinik özelliklerinin ters olması gibi- santral CRH eksikliği ve HPA eksen hipoaktivitesinin bulunduğu, yine bazı klinik özellikleri itibarıyla atipik depresyona benzeyen kronik yorgunluk sendromunda da CRH hipoaktivitesinin olduğu bildirilmektedir (Ehlert ve ark. 2001, Gold ve Chrousos 2002).

Stres, sinaptik plastisite ve hipokampus

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. Ayrıca hipokampus çevresel ve deneyime bağlı yapısal değişikliklerin yani adaptif plastisitenin en çok görüldüğü ve stresin etkilerine en duyarlı beyin bölgelerinden birisidir (Gould ve Tanapat 1999). Nitekim travmatik strese maruz kalanlarda, posttravmatik stres bozukluğu olanlarda ve depresyonlu hastalarda hipokampal atrofinin geliştiği bildirilmiştir (Gurvits ve ark. 1996, Sheline ve ark. 1996, 1999, Sapolsky 2000, McEwen 2001). Depresyonda hipokampal atrofi ile plazma kortizol düzeyleri arasında ve depresyonun süresi arasında ilişki olduğu ve depresyonun düzelmesiyle atrofinin ortadan kalktığı bildirilmektedir (Axelson ve ark. 1993, Sheline ve ark. 1999, Sapolsky 2000). Hasara uğrayan hipokampus depresyondaki hafıza kusurlarını açıklayabileceği gibi, CRH inhibisyonunun biraz daha bozulması, dolayısıyla daha fazla kortizol salınışı ve buna bağlı olarak ek hipokampus hasarı şeklinde bir ileri besleme zinciri oluşturacaktır (Heim ve Nemeroff 1999, Dubrovsky 2000).

İnsan beyinde 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 ve 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, Kılıç ve Eşel 2002).

Stres ve depresyon

Depresyonun başlaması ve sürmesinde stresin önemli bir rolünün olduğu bilinmektedir (gözden geçirme için bkz. Heim ve Nemeroff 1999, Agid ve ark. 2000). Ancak çevresel stresörlerin depresyondaki etkisi de genetik yatkınlıktan etkilenir. Çünkü genetik yatkınlık, sadece depresyona eğilimli oluşu değil, aynı zamanda bireyin strese cevabının doğasını ve hatta stresli olaylara maruz kalma ihtimalini bile değiştirebilir (Agid ve ark. 2000). 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 (erken yaşam olayları gibi) faktörlerin birbirlerini tamamlayıcı biçimde, perinatal periyottan peripubertal periyoda kadar uzanan bir gelişimsel dönem boyunca etkileşerek, bireyin depresyona yatkınlığını veya çevresel stresörlere karşı kırılganlığını arttırdıkları düşünülmektedir. Hatta annenin gebeliği süresince yaşadığı stres ve anksiyetenin bile HPA eksen hiperaktivitesi vasıtasıyla çocuğun beyin gelişimini etkileyebileceği ve ileride depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklara yatkınlık oluşturabileceği öne sürülmektedir (Glover ve O'Connor 2002). İnfantken anneden ayrılan hayvanların akut strese kontrollere oranla daha yüksek HPA eksen aktivasyonu ile cevap verdikleri, daha yüksek BOS CRH değerlerine sahip oldukları bildirilmiş, dolayısıyla erken yaşam streslerinin uzun süreli CRH nöronal hiperaktivitesi ile birlikte olduğu öne sürülmüştür (Arborelius ve ark. 1999). İnsanlarda da anne babadan ayrılma, çocuklukta cinsel kötüye kullanılma veya şiddete maruz kalma gibi erken çocukluk stresörlerinin CRH salın-

masının sürekli yüksek olarak kalması ve HPA eksenin kalıcı olarak duyarlılaşması sonucunda ileride strese karşı kişinin dayanıksız hale gelmesine ve bu şekilde depresyona yatkın olmasına neden olduğu düşünülmür (Heim ve Nemeroff 1999, Ehlert ve ark. 2001). Erken çocuklukta belli travmatik olayların dışında annenin verdiği bakım da ileride kişinin stres cevabını değiştirebilir. Doğumdan sonraki günlerde yavrularını daha çok yalayan anne hayvanların çocukları, erişkin yaşamlarında akut strese daha düşük ACTH ve kortikosteron cevabı vermektedir (Liu ve ark. 1997). Yani annenin çocuğa gösterdiği şefkat ve bakım korkuyu ve strese cevabı yöneten nöral sistemlerin gelişimini ve dolayısıyla strese davranışsal cevap programını etkiliyor gibi görünmektedir.

Erken yaşamdaki stresörler dışında, hem akut hem de kronik stresin lokus seruleustaki CRH düzeylerini arttırdığı, anksiyolitik ilaçların bu bölgedeki CRH konsantrasyonunu azalttığı, bu ilaçların anksiyete giderici etkilerinin bir kısmının belki de bu yolla olduğu ileri sürülmektedir. Erken yaşamdaki olumsuz olayların ve kronik stresin CRH içeren hücrelerde uzun süreli değişikliklere yol açtığı ve bu şekilde depresyona yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. 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).

Son çalışmalar strese bağlı hipokampal atrofinin depresyonun patofizyolojisine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Stres sırasında oluşan hiperkortizolem, 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 CRH salan nöronlarda kalıcı hasara yol açacak, bu da kişide depresyona yatkınlık oluşturacaktır (Dinan 1994). Stresin beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) ifadesini azaltmak suretiyle veya hiperkortizolemiye bağlı olarak eksitator amino asitler (özellikle glutamat) vasıtasıyla strese duyarlı hipokampal nöronlarda (daha çok CA3 bölgesindeki piramidal nöronlarda) atrofiye veya hipokampusun dentat girusundaki nörogenezisin

inhibisyonuna yol açabileceği, antidepresanlar elektrokonvulzif terapi ve lityumun ise bunu geriye döndürdüğü ve hipokampal nöronları ek hasardan koruduğu ileri sürülmektedir (McEwen 2001, McEwen ve ark. 2002, Hindmarch 2002, Yamada ve Higuchi 2002).

Depresyonda HPA eksen bozukluklarının monoaminerjik anormalliklerle ilişkisi

Bir görüşe göre, depresyonda olan monoaminerjik anormallikler de bu yaşam olayları tarafından tetiklenen HPA eksen hiperaktivasyonu ve hiperkortizolemiye sekonder olarak gelişmektedir. Nitekim sürekli kortizol yüksekliğinin 5-HT_{1A} ve 5-HT₂ serotonin reseptörlerinde değişikliğe yol açtığı bilinmektedir (Pitchot ve ark. 2001, Sonino ve Fava 2002). Zaten serotonerjik sistem ile HPA sistem arasında hem anatomik hem de fonksiyonel açıdan çok sıkı bir ilişki vardır. Hipotalamusun PVN rafe çekirdeklerinden projeksiyonlar alır. 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörleri hipokampusta GR ve MR üreten nöronlarda bolca bulunmaktadır. Dolayısıyla duygudurum bozukluklarında HPA hiperaktivitesi ile 5-HT reseptör anormallikleri arasında yakın bir patofizyolojik ilişki olabilir. Bu hipoteze göre antidepresanlar da etkinliklerini serotonin reseptörleri vasıtasıyla HPA eksen aktivitesini etkilemek suretiyle gösteriyor olabilirler (Lopez ve ark. 1999, Lanfumey ve ark. 2000).

Dinamik testler

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). CRH 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 eksenin 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), 5-HT_{2C} reseptör agonisti m-CPP verilmesi (Riedel ve ark. 2002), buspiron veya ipsapiron gibi 5-HT_{1A} reseptör agonisti drogların verilmesi (Cowen ve ark. 1994, Moeller ve ark. 1994, Riedel ve ark. 2002) veya klomipramin, sitalopram gibi bir SSRI (Leatherman ve ark. 1993, Golden ve ark. 1992, Kapıtan ve ark. 1999, Bhagwagar ve ark. 2002) 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 düşünülür.

Depresyonlu hastalarda serotonin prekürsörü 5-hidroksitriptofan (Ryan ve ark. 1992), buspiron (Cowen ve ark. 1994), ipsapiron (Riedel ve ark. 2002), fenfluramin (O'Keane ve Dinan 1991, Cleare ve ark. 1998) ve klomipramin, sitalopram (Golden ve ark. 1992, Bhagwagar ve ark. 2002) 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 - PİTUİTER - TİROİD (HPT) EKSENİ

HPT eksenini de HPA eksen gibi kompleks bir ağıdır. Hipotalamustan salınan üç aminoasitli bir peptid olan TRH (tirotropin salgılatıcı hormon), hipofizer portal dolaşım yoluyla ön hipofize taşınır. TRH orada pituiter bir hormon olan TSH (tirotropin) salınmasını uyarır. Periferik dolaşıma karışan TSH tiroid bezinden tiroksin (T₄) ve 3,5,3-triiodotironin (T₃) salınmasını

indükler. T_4 tiroid bezi dışında T_3 'e çevirilebilir. Biyolojik olarak aktif tiroid hormonu düzeyleri kısmen tiroid bağlayan globulin tarafından düzenlenir. Dolaşımdaki T_3 ve T_4 negatif geribildirim mekanizmalarıyla TSH ve TRH salgınlarını 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).

Depresyon ve subklinik hipotiroidizm

Standart antidepresan 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. Bu hastalarda normal sınırlar içinde olmakla birlikte serum TSH düzeylerinin hafif yüksekliklerinin depresyonun şiddeti ve rekürrens sayısının artması ile birlikte olduğu bildirilmiştir (Berlin ve ark. 1999). Bunun dışında depresyonlu hastaların %9-20'sinde yine subklinik tiroid disfonksiyonunu gösterecek biçimde antitiroid antikorlar tespit 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 antidepresanlara (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

antidepresan veya tek başına tiroid hormonu tedavisine yeterli cevap vermemekte, bu iki ilaç birlikte verilirse daha iyi cevap alınmaktadır (Howland ve ark. 1993). Antidepresan ilaçlara T_3 eklenmesinin, tedaviye cevapsız hastalarda en az lityum eklenmesi kadar etkili olduğu bildirilmiştir (Joffe ve ark. 1993, Joffe ve Sokolov 2000). Depresyonlu hastalarda T_3 düzeylerinin rekürrens sayısı ve depresyon süreleri ile ters orantılı olması da T_3 'ün depresyonda faydalı olduğunu gösteren bir başka bulgudur (Joffe ve Marriott 2000). Ancak bu bulguların aksine periferik tiroid hormon düzeyleri ile tedaviye direnç arasında bir ilişki bulamayan çalışmalar da vardır (Vandoolaeghe ve ark. 1997, Joffe 1999).

TRH'ye azalmış TSH cevabı

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 μ g TRH intravenöz olarak verilir ve sonraki 60 dk. boyunca TSH ölçümü için kan örnekleri alınır. TSH'nin 5 μ Ü/ml veya 7 μ Ü/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, FT_4 düzeylerinde geçici ufak yükselmelerin oluşturduğu negatif geribildirim sonucunda gelişmektedir (Maes ve ark. 1993). Elektrokonvulzif terapiden (EKT) sonra TRH'ye TSH cevabının düzeldiği bulunmuştur (Kirkegaard ve Faber 1986). EKT'nin her bir seansında geçici olarak TSH'nin yükselmesi ve FT_4 düzeyinin düşmesi, HPT eksenindeki bozuklukların düzeltilmesinin belki de EKT'nin etki mekanizmalarından birisi olabileceğini düşündürür (Eşel ve ark. 2002). Benzer biçimde depresyonda uyku deprivasyonunun tedavi edici etkisinin de TSH'yi yükseltmek yoluyla olduğu ileri sürülmektedir (Parekh ve ark. 1998, Orth ve ark. 2001).

TRH aşırı salınması

Bir başka görüş ise, depresyondaki primer olayın TRH

hipersekreasyonu 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 α_2 adrenerjik transmisyonadaki artış sorumlu tutulmaktadır (Musselman ve Nemeroff 1996).

TRH hipersekreasyonunun 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 antidepresan etkiye yol açtığı bulunmuştur (Marangell ve ark. 1997, Lloyd ve ark. 2001). TRH'nin 5-HT₁ reseptörleri vasıtasıyla serotonin iletimini ve tiroid hormonlarının beyin bazı bölgelerinde serotonin aktivitesini arttırdığı bulguları da depresyonda TRH artışının santral 5-HT aktivitesini arttırmak yoluyla kompensatuar bir rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir (Sandrini ve ark. 1996, Duval ve ark. 1999).

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).

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

Growth hormon veya büyüme hormonu (GH) hipota-

lamusun kontrolü altında ön hipofizden salınan bir hormondur. GH sistemi birçok nörotransmitterin işe karıştığı karmaşık bir sistemdir. Hipotalamustaki nöronlar GH salınmasını kontrol eden iki peptid üretirler: Growth hormon salgılatıcı hormon (growth hormone releasing hormone-GHRH) ön hipofizin bazofilik hücrelerinden GH salınmasını uyarır; yine hipotalamustan salınan somatostatin ise GH salınmasını 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 yapılı, 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 ve muskarinik reseptörlerin de GH salınmasını kontrol ettikleri bilinmektedir. Örneğin dopamin agonistleri insanlarda GH salınmasını uyarmaktadır (Skare ve ark. 1994). GABA da hipotalamik düzeyde somatostatinin inhibe ederek GH salınmasını 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 niteliğe sahiptir ve geceleri, özellikle uykunun 4. evresinde daha aktiftir. Stres, hareket, hipoglisemi ve gonadal hormonlar GH salınmasını arttırmaktadır (Skare ve ark. 1994).

Depresyonda GH

Depresyonda GH'nin bazal ölçümlerinin yapıldığı bazı çalışmalarda azalmış nokturnal ve artmış diurnal GH salınımı (Mendlewicz ve ark. 1985, Sakkas ve ark. 1998) bildirilmişse de, bu bulguyu doğrulamayan çalışmalar da vardır (Rubin ve ark. 1990). Depresyonda uyku sırasındaki GH salınmasının anor-

mal olduğu bulgusu ile yavaş dalga uykusunun azalmış olduğu bulgusu birlikte düşünüldüğünde, GHRH'nin GH'nin yanı sıra yavaş dalga uykusunu (derin uykuyu) da uyardığı ve GHRH'nin CRH ile birlikte depresyonda uyku sırasındaki endokrin işlev anormalliklerinin patofizyolojisinde önemli rol oynadıkları öne sürülebilir (Sakkas ve ark. 1998).

Dinamik testler

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 (Gözden geçirme için bkz. 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, normallerde 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 remisyona 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 olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmaya göre, desipramin ve EKT tedavisi depresyonun başlan-

gıcında 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 salınmasının NE salınmasını arttırabileceği ve bunun da α_2 adreno reseptör duyarlılık azalmasına (hiposensitivitesine) yol açmış olabileceği bir hipotez olarak öne sürülmüştür. Böylece hiperkortizolemisi olan, yani DST non-supresyonu gösteren depresyonlu bireylerde, sürekli hiperkortizolemi α_2 subsensitivitesine neden olduğu için bunlarda klonidine kör GH cevabı alınmaktadır (Mokrani ve ark. 1997). Depresyonlu hastalarda CRH/GHRH oranlarının artmış bulunması da CRH'nin veya kortizolün GH sekresyonunu azalttığını doğrular (Steiger ve Holsboer 1997a).

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 salınmasını uyaran başlıca maddelerden birisidir. PRL süt yapımını uyarır; emme, meme başlarının uyarılması,

cinsel birleşme, egzersiz ve stres gibi faktörler bu hormonun salınmasını artırırlar. PRL salınışı da uykuda artma, uyanırken azalma şeklinde bir sirkadiyen ritme sahiptir (Hansen-Grant ve ark. 1998).

Major depresyonda genellikle bazal PRL değerlerinin pek değişmediği bildirilmektedir, (Steiger ve Holsboer 1997b) ancak sirkadiyen ritminin değiştiğini bildiren çalışmalar da vardır (Mendlewicz ve ark. 1980). EKT PRL düzeylerinde geçici bir artışa neden olur (Eşel ve ark. 2001). 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 (Golden ve ark. 1992, Kapitany ve ark. 1999, Bhagwagar ve ark. 2002, Markianos ve ark. 2002) 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, Bhagwagar ve ark. 2002).

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 (O'Keane ve Dinan 1991, Moeller ve ark. 1994, 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 (yani azalmış serotonerjik iletimin) daha çok intihara eğilimle ilişkili olduğunu ve bu hormonal özelliğin yalnızca intihar eğilimi ve agresyonu olan depresyon alt grubundaki hastalarda gözlendiğini iddia edenler de vardır (Coccaro ve ark. 1989, Malone ve ark. 1996, Kavoussi ve ark. 1998, Fava ve ark. 2000, Correa ve ark. 2000). Dolayısıyla bu yazarlara göre, santral serotonerjik disfonksiyon depresyondan çok, intihar eğilimi ve agresif kişilik bozuklukları ile ilişkilidir.

Önceki çalışmalarda fenfluramin veya klomipramine kör PRL cevaplarının depresyonun antidepresanla tedavisinden sonra düzeldiği, dolayısıyla bu nöroendokrinolojik anormalliğin de bir durum belirleyicisi olduğu ileri sürülmüşse de (O'Keane ve ark. 1992, Leatherman ve ark. 1993), son yıllardaki çalışmalarda bunun tersi, yani bu özelliğin antidepresan tedavisi veya EKT tedavisi ile değişmediği, dolayısıyla bir yatkınlık belirleyicisi olduğu savunulmaktadır (Bhagwagar ve ark. 2002, Markianos ve ark. 2002, Golden ve ark. 2002).

Bunun dışında depresyonlu hastalarda yine bir dinamik test olarak, bir D₂ reseptör antagonisti olan sülpirid verilerek prolaktin cevabına bakılmış ve yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu depresyonda dopamin reseptörlerinin duyarlılığının artmış olduğu (muhtemelen dopamin salınmasındaki azalmaya bağlı) şeklinde yorumlanmıştır (Verbeeck ve ark. 2001).

SONUÇ

Depresyonda HPA eksen başta olmak üzere birçok nöroendokrin sistemde değişiklikler olduğu bilinmektedir. 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 depresyonun varlığını gösteren veya yatkınlığı ölçen kesin bir biyolojik belirleyici yoksa da, bu konudaki çalışmalar depresyonu daha iyi anlamamızı ve depresyonlu hastalara ve risk altındaki bireylere daha fazla yardımcı olmamızı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Agid O, John Y, Lerer B (2000) Environmental stress and psychiatric illness. *Biomed & Pharmacother*, 54:135-141.
- Amsterdam JD, Maislin G (1990) Comparison of growth hormone response after clonidine and insulin hypoglycemia 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, Ljunggren 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.
- Berksun OE, Ünal S, Göğüş AK (1991) Psikiyatrik rahatsızlıklar ve presipitan faktör olarak yaşam olayları. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2:141-145.
- Berlin I, Payan C, Corruble E ve ark. (1999) Serum thyroid-stimulating-hormone concentration as an index of severity of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2:105-110.
- Bhagwagar Z, Whale R, Cowen PJ (2002) State and trait abnormalities in serotonin function in major depression. *Br J Psychiatry*, 180:24-28.
- Bilici M, Taneli B (1998) Major depresyonda hipotalamo-pitüiter-adrenal ve hipotalamo-pitüiter-tiroid eksen bulguları. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9:83-91.
- Brady LS, Whitfield HJ, Fox RJ ve ark. (1991) Long-term antidepressant administration alters corticotropin-releasing hormone, tyrosine hydroxylase, and mineralocorticoid receptor gene expression in rat brain therapeutic implications. *J Clin Invest*, 87:831-837.
- 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.
- Correa H, Duval F, Mokrani M ve ark. (2000) Prolactin response to D-fenfluramine and suicidal behavior in depressed patients. *Psychiatry Res*, 93:189-199.
- 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 GABAB 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.
- Dubrovsky B (2000) The specificity of stress responses to different nocuous stimuli: Neurosteroids and depression. *Brain Res Bull*, 51:443-455.
- Duval F, Mokrani MC, Bailey P ve ark. (1999) Thyroid axis activity and serotonin function in major depressive episode. *Psychoneuroendocrinology*, 24: 695-712.
- Duval F, Mokrani MC, Crocq MA ve ark. (2000) Dopaminergic function and the cortisol response to dexamethasone in psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 24:207-225.
- Ehlert U, Gaab J, Heinrichs M (2001) Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, post-traumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: The role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychiatry*, 57: 141-152.
- Eşel E, Gönül AS, Kula M ve ark. (2001) Effects of ECT on hypothalamic-pituitary activity: TSH, GH, ACTH and PRL. *Eur Neuropsychopharmacol*, 11(Suppl 3):227.
- Eşel E, Turan T, Kula M ve ark. (2002) Effects of electroconvulsive therapy on hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26:1171-1175.
- Fava M, Vuolo RD, Wright EC ve ark. (2000) Fenfluramine challenge in unipolar depression with and without anger attacks. *Psychiatry Res*, 94:9-18.

- 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.
- Glover V, O'Connor TG (2002) Effects of antenatal stress and anxiety. *Br J Psychiatry*, 180:389-391.
- Glowa JR, Gold PN (1991) Corticotropin releasing hormone produces profound anorexigenic effects in rhesus monkey. *Neuropeptides*, 18:55-61.
- Gold PW, Chrousos GP (2002) Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*, 7:254-275.
- 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, Heine AD, Ekstrom RD ve ark. (2002) A longitudinal study of serotonergic function in depression. *Neuropsychopharmacology*, 26:653-659.
- Golden RN, Ruegg R, Brown TM ve ark. (1990) Abnormal neuroendocrine responsivity to clomipramine in depression. *Psychopharmacol Bull*, 26:317-320.
- Gould E, Tanapat P (1999) Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*, 46:1472-1479.
- Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H ve ark. (1996) Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 40:1091-1099.
- 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.
- Hatzinger M (2000) Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: Review of recent research strategies in depression. *World J Biol Psychiatry*, 1:105-111.
- Hatzinger M, Hemmeter UM, Baumann K ve ark. (2002) The combined DEX-CRH test in treatment course and long-term outcome of major depression. *J Psychiatr Res*, 36:287-297.
- Heim C, Nemeroff CB (1999) The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol Psychiatry*, 46:1509-1522.
- 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.
- Hindmarch I (2002) Beyond the monoamine hypothesis: mechanisms, molecules and methods. *Eur Psychiatry*, 17(Suppl 3):294-299.
- Holsboer F, Barden N (1996) Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev*, 17:187-205.
- 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.
- Howland RH (1993) Thyroid dysfunction in refractory depression: Implications for pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry*, 54:47-54.
- Huether G, Doering S, Rürger U ve ark. (1999) The stress-reaction process and the adaptive modification and reorganization of neuronal networks. *Psychiatry Res*, 87:83-95.
- Joffe RT (1999) Peripheral thyroid hormone levels in treatment resistant depression. *Biol Psychiatry*, 45:1053-1055.
- Joffe RT, Marriott M (2000) Thyroid hormone levels and recurrence of major depression. *Am J Psychiatry*, 157:1689-1691.
- 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.
- Joffe RT, Sokolov ST (2000) Thyroid hormone treatment of primary unipolar depression: A review. *Int J Neuropsychopharmacol*, 3:143-147.
- 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.
- Kasckow JW, Baker D, Geraciotti TD (2001) Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. *Peptides*, 22:845-851.
- 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.
- Kavoussi RJ, Kramer J, Hauger RL ve ark. (1998) Prolactin response to D-fenfluramine in outpatients with major depression. *Psychiatry Res*, 79:199-205.
- Keck ME, Holsboer F (2001) Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides*, 22:835-844.
- 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.
- Kılıç C, Eşel E (2002) Stres tepkisi süreci. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 12:41-48.
- Kirkegaard C, Faber J (1986) Influence of free thyroid hormone levels on the TSH response to TRH in endogenous depression. *Psychoneuroendocrinology*, 11:491-497.
- 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.
- Koob GF (1999) Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol Psychiatry*, 46:1167-1180.
- 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.
- Lanfume L, Mannoury La Cour C, Froger N ve ark. (2000) 5-

- HT-HPA interactions in two models of transgenic mice relevant to major depression. *Neurochem Res*, 25:1119-1206.
- Leatherman ME, Ekstrom RD, Corrigan M ve ark. (1993) Central serotonergic changes following antidepressant treatment: A neuroendocrine assessment. *Psychopharmacol Bull*, 29:149-154.
- Liu D, Diorio J, Tannenbaum B ve ark. (1997) Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 277:1659-1662.
- Lloyd RL, Pekary AE, Sattin A ve ark. (2001) Antidepressant effects of thyrotropin-releasing hormone analogues using a rodent model of depression. *Pharmacol Biochem Behav*, 70:15-22.
- Lopez JF, Akil H, Watson SJ (1999) Neural circuits mediating stress. *Biol Psychiatry*, 46:1461-1471.
- Maes M, Maes L, Suy E (1990) Symptom profiles of biological markers in depression: A multivariate study. *Psychoneuroendocrinology*, 15: 29-37.
- 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.
- 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.
- 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.
- Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L (2002) Serotonergic and dopaminergic neuroendocrine responses of male depressive patients before and after a therapeutic ECT course. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 252:172-176.
- McEwen BS (2001) Stress, sex, hippocampal plasticity: Relevance to psychiatric disorders. *Clin Neurosci Res*, 1:19-34.
- McEwen BS, Magarinos AM, Reagan LP (2002) Structural plasticity and tianeptine: Cellular and molecular targets. *Eur Psychiatry*, 17(Suppl 3):318-330.
- 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.
- Modell S, Lauer CJ, Schreiber W ve ark. (1998) Hormonal response pattern in the combined DEX-CRH test is stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuropsychopharmacology*, 18:253-262.
- 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. Baski, 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 responsivity 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.
- Orth DN, Shelton RC, Nicholson WE ve ark. (2001) Serum thyrotropin concentrations and bioactivity during sleep deprivation in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 58:77-83.
- Owens MJ, Nemeroff CB (1991) Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev*, 43:425-473.
- Parekh PI, Ketter TA, Altshuler L ve ark. (1998) Relationship between thyroid hormone and antidepressant responses to total sleep deprivation in mood disorder patients. *Biol Psychiatry*, 43:392-394.
- Pariante CM, Miller AH (2001) Glucocorticoid receptors in major depression: Relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry*, 49:391-404.
- Pitchot W, Herrera C, Anseau M (2001) HPA axis dysfunction in major depression: Relationship to 5-HT_{1A} receptor activity. *Neuropsychobiology*, 44:74-77.
- Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB (1998) Psychoneuroendocrinology of depression, hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr 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.

- Raadsheer 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.
- Riedel WJ, Klaasen T, Griez E ve ark. (2002) Dissociable hormonal, cognitive and mood responses to neuroendocrine challenge: Evidence for receptor-specific serotonergic dysregulation in depressed mood. *Neuropsychopharmacology*, 26:358-367.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sandrini M, Vitale AV, Vergoni AV ve ark. (1996) Effect of acute chronic treatment with triiodothyronine on serotonin levels and serotonergic receptor subtypes in the rat brain. *Life Sci*, 58:1551-1559.
- Sapolsky RM (2000) Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 57:925-935.
- Sargent PA, Williamson DJ, Cowen PJ (1998) Brain 5-HT neurotransmission during paroxetine treatment. *Br J Psychiatry*, 172:49-52.
- Schittecatte 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.
- Schüle C, Baghai T, Zwanger P ve ark. (2001) Sleep deprivation and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in depressed patients. *J Psychiatr Res*, 35:239-247.
- Scott LV, Dinan TG (2002) Vasopressin as a target for antidepressant development: An assessment of the available evidence. *J Affect Disord*, 72:113-124.
- Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA ve ark. (1999) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci*, 19:5034-5043.
- Sheline YI, Wang PW, Gado MH ve ark. (1996) Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93:3908-3913.
- Siever LJ, Tretsmen RL, Coccaro EF ve ark. (1992) The growth hormone response to clonidine in acute and remitted depressed male patients. *Neuropsychopharmacology*, 6:165-177.
- 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.
- Skare SS, Dysken MW, Billington CJ (1994) A review of GHRH stimulation test in psychiatry. *Biol Psychiatry*, 36:249-265.
- 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.
- Sofuoğlu S, Besim T, Keleştimur F ve ark. (1992) Growth hormone response to L-dopa in depression and anxiety disorders. *Clin Neuropharm*, 15(Suppl 1):34B.
- Sofuoğlu S, Büker AC, Baştürk M (1987) Depresyonlu hastalarda hipotiroidi. *Nöroloji-Nöroşifürji-Psikiyatri Dergisi*, 2:93-97.
- Sonino N, Fava GA (2002) Residual symptoms in depression: an emerging therapeutic concept. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26:763-770.
- Steiger A, Holsboer F (1997a) Neuropeptides and human sleep. *Sleep*, 20:1038-1052.
- Steiger A, Holsboer F (1997b) 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.
- Sullivan RM, Gratton A (2002) Prefrontal cortical regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function in the rat and implications for psychopathology: Side matters. *Psychoneuroendocrinology*, 27:99-114.
- Swaab DF (1999) Hypothalamic peptides in human brain diseases. *Trends Endocrinol Metab*, 10:236-244.
- Thase ME, Dube S, Bowler K ve ark. (1996) Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and response to cognitive behaviour therapy in unmedicated hospitalised depressed patients. *Am J Psychiatry*, 153(Suppl):886-891.
- 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.
- Vandoolaeghe E, Maes M, Vandevyvere J ve ark. (1997) Hypothalamic-pituitary-thyroid-axis function in treatment resistant depression. *J Affect Dis*, 43:143-150.
- Verbeeck WJC, Berk M, Paiker J ve ark. (2001) The prolactin

response to sulpiride in major depression: The role of the D2 receptor in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 11:215-220.

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.

Yamada M, Higuchi T (2002) Functional genomics and depres-

sion research. Beyond the monoamine hypothesis. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12:235-244.

Zobel A, Yassouridis A, Friboes RM ve ark. (1999) Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. *Am J Psychiatry*, 156:949-951.