

Anksiyete bozukluklarının psikoendokrinolojisi

İbrahim BALCIOĐLU¹

ÖZET

İnsan yapısı zorluklarla, çeşitli streslerle baş edebilecek şekilde yaratılmıştır. İnsan organizması biyokimyasal ve davranışa uyum gösterir. Anksiyete insanoğlu için patolojik veya patolojik olmayan bütün şartlarda yaşanabilen evrensel bir deneyimdir. Tehdit eden, ödüllendiren veya geliştiren anksiyete, organizmanın çevresel veya fiziksel bir değişikliğe verdiği cevap olarak ele alınır. Patolojik anksiyete, organizmanın yetersiz, orantısız, diğer bir deyişle uygun olmayan cevabı sonucu yaşanan, bireyin gelişimini inhibe eden, ikili ilişkilere zarar veren, vejetatif vücut fonksiyonlarını bozan, hoş olmayan bir duygulanım olarak tanımlanabilir. Anksiyete yüksek memelilerde meydana gelen koruyucu bir "kaç veya savaş" cevabıdır. Anksiyete veya stres durumu uzun sürerse veya sıklaşırsa, davranışa ait biyokimyasal ve kardiyovasküler etkiler ortaya çıkar. Bunlar da hiperkolesterolemi, hipertansiyon, takikardi gibi olaylardır. Anksiyete bozuklukları ile depresyonun aynı spektrumun parçaları olduğu öne sürülmektedir. Kortikotropin salgılatıcı faktörün (CRF) anksiyetenin patogeneğinde rolü vardır, adrenokortikotropik hormonu (ACTH) salgılatır. Asetilkolin, serotonin, norepinefrin CRF salgısında etkilidir. Stresin oluşmasından sonra CRF, hipotalamus-hipofizer sisteme alınır, sonra ACTH salgısı gerçekleşir. Stres ve CRF infüzyonu adrenalin ve noradrenalin salgısını, kalp hızını, kan basıncını, plazma glukogonunu, glukoz yoğunluğunu yükseltmekte; mide asidi salgısını düşürmektedir. Laboratuar sıçanlarına merkezi CRF uygulaması, klasik anksiyojenik cevapta artışla sonuçlanmaktadır. CRF'nin anksiyojenik etkileri benzodiyazepin gibi anksiyolitiklerle antagonize edilmektedir. Major depresyonda beyin-omurilik sıvısında (BOS) CRF yoğunlukları artar, intihar edenlerde CRF reseptör sayısı azalmıştır, Alzheimer hastalığında kortikal CRF yoğunlukları azalır ve kortikal reseptör sayısı artar. Anksiyete bozukluğundaki nöroendokrin değişiklikler, major depresyondaki kadar çarpıcı değildir. Anksiyete bozukluklarında bazal ACTH ve kortizol düzeyinde yükselme, tirotropin salgılatıcı hormon uygulamasına tiroid stimule edici hormon (TSH) ve prolaktin cevaplarında küntleşme, CRF'ye ACTH cevabında küntleşme, ancak kortizol cevabında normalleşme görülür. Stresörle karşılaşan anksiyöz kişilerde noradrenalinin (NA) son ürünü olan 3-metoksi,4-hidroksi feniletillen glikol (MHPG) düzeyleri aniden bazal değerlerin iki katına çıkar. Durumsal anksiyetede artış MHPG düzeylerine de yansır, yani artar. Araştırmalara göre, beyin serotonin düzeyinin düşmesi ile affektif agresyon meydana gelmektedir. Tersine, beyin serotonin düzeyinin artması ile saldırganlık azalmaktadır. Anksiyetede klonidinle büyüme hormonu (panik bozukluğunda) azalmaktadır. (**Anadolu Psikiyatri Dergisi 2002; 3(1):45-51**)

Anahtar sözcükler: Anksiyete, psikoendokrinoloji, kortizol, adrenokortikotropin hormon, kortikotropin salgılatıcı faktör

The psychoendocrinology of anxiety disorders

SUMMARY

The structure of the human being has features to cope with stresses. The human organism shows adaptation in biochemical and behavioral aspects. Anxiety is a universal experience that may be encountered by the human being in pathological as well as nonpathological conditions. It is considered to be a response by the organism to any environmental or physical change no matter whether it is threatening awarding or generalizing. Anxiety is defined as a nonpleasant experience that inhibits the development of an individual, does harm the interpersonal relationships and impairs the vegetative bodily functions and that occurs as a result of inadequate, improper or inproportionate response by the organism. Anxiety is a preventive (protective) "fight or flight" response shown in the higher animals. If the condition of anxiety or stress is prolonged or occurs frequently, behavioral, biochemical and cardiovascular effects including hypercholesterolemia, hypertension or tachycardia develop. Anxiety disorders and depression are party of the same spectrum corticotropin releasing hormone (CRF) has a role in the pathogenesis of anxiety. The CRF causes the release of the adrenocorticotrophic hormone (ACTH). Acetylcholine, serotonin and norepinephrine have also a role in the secretion of the CRF. Once an individual has been challenged by the stresse, the CRF is released into the hypothalamic pituitary system, in turn causing the secretion of the ACTH. Stress or CRF infusion induces an increase in the secretion of epinephrine and norepinephrine, heart rate, blood pressure, plasma glucagone level and glucose concentration while decreasing the gastric acid secretion. The CRF administration into laboratory rats results in an icrease in the classical anxiogenic responce. The anxiogenic effects of the CRF are antagonized by anxiolytics such as benzodiazepines.

¹ Prof.Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İSTANBUL
Yazışma Adresi: Dr. İbrahim BALCIOĐLU, P.K. 27 Cerrahpaşa/İSTANBUL

The CRF concentration in the cerebrospinal fluid (CSF) is increased in the patients with major depression. The CRF receptors are decreased in number in whom committed suicide. In Alzheimer's disease, cortical CRF density is decreased while the number of cortical receptors increasing. Neuroendocrine changes in anxiety disorders are not so remarkable that observed in major depression. In anxiety disorders an increasing in the basal ACTH and cortisol level, blunting of the thyroid stimulating hormone (TSH) and prolactin response to administration of the thyrotropin releasing hormone (TRH), and in response to the CRF a blunted secretion of the ACTH, but a normal pattern of cortisol release. In anxious individuals encountered with a stressor, level of the 3-methoxy, 4-hydroxy phenylethylene glycol (MHPG) suddenly rises to the twofold of the basal values. Increase in the state anxiety results in increase in the MHPG. Investigations show that low levels of the serotonin in the brain are associated with affective aggression and vice versa, high serotonin concentrations within the brain is associated with a decrease in the severity of aggression. In panic disorder the growth hormone is decreased with the clonidine. (Anatolian Journal of Psychiatry 2002; 3(1):45-51)

Key words: Anxiety, psychoendocrinology, cortisol, adrenocorticotrophic hormone, corticotropin releasing hormone

Giriş

İnsan yapısı, çeşitli streslerle baş edebilecek şekilde yaratılmıştır. İnsan organizması biyokimyasal ve davranışa ait uyum gösterirler. Herhangi bir olağanüstü durum karşısında uyanıklık artar, kalp hızlı çarpar, kan basıncı ve şekeri yükselir, kan miktarı kaslarda yoğunlaşır. Böyle bir durum 1936'da Hans Selye tarafından "stres cevabı" olarak adlandırılmıştır.¹ Nöropsikoloji bilimi son yıllarda stres cevabının altında yatan davranışa ait, nöroendokrinolojik ve nörokimyasal olayları aydınlatmaya başlamıştır.¹

Çok sayıda bilim adamı ve filozof yüzyıllar boyu anksiyeteyi tarif etmek için çaba göstermektedir. İnsanoğlu için anksiyete patolojik veya patolojik olmayan bütün şartlarda yaşanabilen evrensel bir deneyimdir. Teorik olarak ruh sağlığını anksiyeteden arınmış olarak açıklamak mümkün değildir. Tehdit edici, ödüllendirici veya geliştirici olarak anksiyete, organizmanın çevresel veya fiziksel bir değişikliğe verdiği cevap olarak ele alınır. Bu sebeple anksiyete gerçekçi veya nörotik, normal veya nörotik, durumluk veya patolojik, adaptif veya maladaptif olarak niceliksel bakımdan iki farklı boyutta değerlendirilmektedir. Buradan yola çıkarak patolojik anksiyete, organizmanın yetersiz, münasip olmayan, orantısız, diğer bir deyişle uygunsuz cevabı sonucu yaşanan, bireyin gelişimini inhibe eden, ikili ilişkilere zarar veren, vejetatif vücut fonksiyonlarını bozan, hoş olmayan bir duygudurum olarak tanımlanabilir. Patolojik anksiyetenin sistematik olarak incelenmeye başlanması çok eskilere gitmemektedir.

Anksiyete bozuklukları, kişinin hayat kalitesinin yanı sıra toplum sağlığını da ciddi boyutlarda tehdit eden psikiyatrik hastalıklardır. Toplumun yaklaşık %10'unun anksiyete bozukluğu teşhisi aldığı sanılmaktadır. Anksiyete bozukluklarının tedavisi için harcanan, toplam sağlık giderlerinin %5'ini, ruh sağlığına harcanan toplam giderlerin de ortalama %30'unu meydana getirmektedir. Daha da önemlisi, bu ekonomik giderin dökümü yapıldığında ortaya çıkmaktadır ki, ekonomik zararın %23'ü doğrudan gider olarak nitelenen hekim, ilaç, hastane bakımı ücretlerinden meydana gelirken, %77'si dolaylı giderler olarak kabul edilen üretkenlik ve işgücü kaybına bağlı giderlerdir.²

Anksiyete bozukluklarının etyopatogenezlerini araştıran çalışmalar büyük oranda, anksiyolitik olarak bilinen farmakolojik ajanların hipotetik, farmakolojik ve görünür geçerlilikleri belirli deneysel modeller üzerindeki etki ve etkileşimlerinin incelenmesine dayalıdır. Ancak, deneysel modellerin hiçbirinin hipotetik, farmakolojik ve görünür geçerliliği bir arada taşıması, klinik olarak anksiyolitik olduğunu bildiğimiz ilaçların bu modellerde etkisiz olabilmeleri, anksiyolitik olmayanların etkili gibi görünebilmeleri, değerlendirilen parametrelerin çok yüksek biyolojik varyasyon gösterebilmeleri gibi sebeplerle, elde edilen veriler çoğu kez sebep-sonuç ilişkisi kurulabilmesini imkansız kılmaktadır.

Anksiyete ile stres arasındaki ilişkinin fizyolojik ve davranışa ait boyutları vardır. Anksiyete ve stres otonom sinir sisteminde faaliyet artışına sebep olur. Bunun sonucunda adrenalın yükselir, takikardi, kan basıncında artış ortaya çıkar. Besin tüketiminde ve cinsel aktivitede azalma görülür. Anksiyete, yüksek memelilerde meydana gelen koruyucu bir "kaç veya savaş" cevabıdır. Tetiği çeken bir olayın varlığı, cevabın ortaya çıkış sıklığı, stres cevabı ile anksiyete arasındaki ayırımı belirler. Buna göre, anksiyete bozukluğu olan bir kişi "kaç veya savaş" cevabını çok sık veya uygunsuz şartlarda, zamanlarda yaşar.³ Anksiyete veya stres durumu uzun sürerse veya sıklaşırsa, davranışa ait biyokimyasal ve kardiyovasküler etkiler ortaya çıkar. Bunlar da hiperkolesterolemi, hipertansiyon, takikardi gibi olaylardır.

Normal stresle çeşitli patolojik anksiyete durumları arasındaki ayırım klinik tablo, tedavi, biyokimyasal değişiklikler açısından net değildir. Anksiyete bozuklukları agorafobili ve agorafobisiz panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), posttravmatik stres bozukluğu (PTSB) ve benzer tabloları kapsayan heterojen bir gruptur. Anksiyete bozuklukları ile depresyon aynı spektrumun parçalarıdır. Patolojik anksiyeteden kaynaklanan stres sonucu depresyon meydana gelir.²

Anksiyete sırasındaki fizyolojik değişiklikleri inceleyerek, onun fizyopatolojik yapısını açıklamak mümkündür. Bu gaye ile kortizol, büyüme hormonu, epinefrin, norepinefrin, adenozin, serotonin, gamma-aminobütirik asit (GABA) yoğun biçimde incelenmiş

ve araştırılmıştır. Psikiyatrik bozukluklarda nöropeptidlerin incelenmesi ise daha yeni bir gelişmedir.⁴

Anksiyete bozukluklarında ve affektif hastalıklarda rol oynayan nöropeptidlerin biri de kortikotropin salgılatıcı faktördür (CRF).⁵

CRF yıllardır bilinmektedir ve koyun CRF'sinin 41-aminoasitli bir nöropeptid olduğu gösterilmiştir. CRF'nin ACTH salgısının başlıca fizyolojik düzenleyicisi olduğu geçen on yıl içinde ispatlanmıştır. Dolayısı ile adrenokortikal glukokortikoid sentez ve salınımını aktive eden de CRF'dir. CRF'nin etkileri, hipotalamus-hipofiz-adrenokorteks ekseninin etkinliğinin yanı sıra, başka beyin bölgelerinde de mevcuttur.⁶ CRF ve CRF reseptörleri, ön beyin (frontal korteks, amigdala, stria terminalis) ve beyin sapı (loqus seruleus, parabrakial nükleus) gibi ekstrapotalamik beyin alanlarına heterojen olarak dağılmış durumdadır. Limbik bölgelerdeki dağılım, anksiyete ve affektif bozuklukların patogenezinde CRF'nin rolünü gösteriyor.

CRF önhipofizden ACTH'nın ve diğer pro-opyomelanokortin türevlerinin salınımının uyarılmasına, adenilat siklaz aktivasyonu aracılık eder. ACTH adrenal kortekste glukokortikoid sentez ve salınımına yol açar. Kortikotropin salgılanmasına sebep olan nöropeptidler arasında arginin-vazopressin (AVP), oksitosin ve katekolaminler vardır. Bunlar arasında en etkili olanı CRF'dir.⁷

CRF, ACTH'nın en güçlü salgılatıcısı olmakla birlikte, bir hipofizyotropik hormon olarak etkisi arginin-vazopressin (AVP) gibi diğer nörotransmitterlerce anlamlı derecede artırılmaktadır. CRF'nin salgılanmasını önleyen GABA ve opioidler ACTH üzerinde inhibitör etki gösterir. ACTH ve glukokortikoidler de negatif feedback etkiler sergiler.⁸ Buradan, CRF'nin diğer nöropeptidlerle uyum içinde çalışarak hipofizden ACTH salgılanmasını düzenlediğini anlıyoruz.⁹

Monoamin nörotransmitterlerin hemen hemen hepsi CRF salgısını etkiler. Asetilkolin, CRF salgısını başlıca nikotinik aracılığı ile uyarır ve stresin sebebi olduğu CRF salgısını temin eden primer nörotransmitterdir.

Serotonin de CRF salgısını stimüle eder. Ama bu etki, muhtemelen kolinerjik nöron aracılığı ile ortaya çıkar; çünkü, ortaya çıkan bu etkiyi atropinle baskı altına almak mümkündür.

Nörepinefrin, alfa-adrenerjik reseptör aracılığı ile CRF salgısına kolinerjik etkileri engeller. GABA da benzer bir etkiye sahiptir.

Pineal bezin salgısı olan melatonin CRF salgısını baskılar ve karanlık-aydınlık dönemler ile ilgili olarak CRF salgısındaki günlük değişiklikten sorumlu olabilir.¹⁰

Enkefalinler, hipofiz-adrenal eksenine, muhtemelen hipotalamik düzeyde CRF salgısını etkileyerek inhibitör tesir gösterirler. Ancak, hipofiz üzerinde doğrudan etki göstermeleri de mümkün olabilir.

CRF → ACTH → glukokortikoidleri salgılatır. Glukokortikoidler, konsantrasyona bağımlı hızlı negatif geri-beslenme (feedback) ve konsantrasyondan bağımsız gecikmiş negatif geri-beslenme mekanizmaları ile ACTH salgısını engellerler. Hızlı geri-beslenme başlıca hipofizer düzeyde olup CRF'ye hipofiz cevabına mani olur, fakat hipotalamik düzeyde CRF salgısını engeller. Gecikmiş geri-beslenme ise gerek hipofizer, gerekse hipotalamik düzeyde CRF ve ACTH sentezlerine mani olur. Ayrıca, bizzat ACTH CRF salgısı üzerinde engelleyici etkiye sahiptir. ACTH salgısı günlük değişiklik gösterir. Saat 18:00 - 23:00 arasında en düşük düzeyde bulunur. Sabahın erken saatlerinde yükselerek saat 06:00 - 08:00 arasında en yüksek seviyelere ulaşır. Bu örnek uyku döneminden bağımsızdır. Bu düzenleyici sistem şiddetli travma, pirojenler, hipoglisemi içeren stres şartlarındaki uyarıcı etkenlerden etkilenir. Ayrıca, vazopressin ve muhtemelen diğer bazı peptidler ile interlökin-1'in CRF'ye benzer etkileri olup, strese ACTH cevabında esas rolü olan CRF'ye ek tesir gösterebilmektedirler.¹¹

CRF hipotalamustaki paraventricüler nükleusta sentez edilir. CRF, aksonlarla medyan çıkıntının sinir uçlarından hipotalamo-hipofizer portal sisteme taşınır. CRF'nin bazal şartlardaki pulsatil tarzındaki salgılanışını biliyoruz. CRF pulsaları, dakikalar önce salgılanan ACTH pulsalarını takip eder. Stresin ortaya çıkışından sonra CRF, hipotalamus-hipofizer sisteme salınır, bunun üzerine ACTH salgısı gerçekleşir. Kanama, insülinle indüklenen hipoglisemi veya eter gibi stresörlerle beklenen ACTH cevabının kısmen veya tamamen blokajı mümkün olur.

CRF, hipofizyotropik etkisine ek olarak, beyinde nörotransmitter olarak da etki eder. CRF'nin hipokampusta ve lokus seruleusta hücrelerin nöronal ateşleme hızını değiştirdiği elektrofizyolojik yöntemlerle gösterilmiştir. Bütün bu sonuçlar CRF'nin nörotransmitter olmanın bütün kriterlerini karşıladığı görüşünü desteklemiştir.

Herhangi bir endojen maddenin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini incelemeye yarayan yöntemler vardır. Bunlardan biri nöropeptidi serebral ventriküllere veya beyin parankimine infüze etmektir. Bu yolla, maddenin sinir uçlarından salınımının ardından meydana gelen yüksek yoğunluğun benzeri sağlanmış olur. Bulgular, bu peptidin stres cevabında ve anksiyete bozukluklarında rolü olduğunu doğrulamaktadır. Stres ve CRF infüzyonu, adrenal ve noradrenalin salgısını, kalp hızını, kan basıncını, plazma glukagonunu, glukoz yoğunluğunu yükseltmekte; mide asidi salgısını düşürmektedir.⁵

Laboratuvar sıçanlarına merkezi CRF uygulaması, klasik anksiyojenik cevapta artışla sonuçlanmaktadır. Tanıdık bir ortamda introsebertoventricüler (ISV) CRF davranışa ait uyanıklıkta artışa sebep olmakta, lokomosyon, burnunu çekme, ayakları üstünde dikilme, ayaklarını bedenine sürme davranışları doza

bağımlı olarak çoğalmaktadır.¹

CRF (kortikotropin releasing factor) uyarısı: ACTH salgısını ölçmek de yararlı olabilir. CRF'e normal, insülin hipoglisemisine bozulmuş bir cevap, hipofizden ziyade hipotalamik bir hastalığı akla getirir. Surreal korteksinde 11-beta-hidroksilaz enzimini bloke ederek normal kortizol geri-beslenmesini bozan metiraponun kullanılması da hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini incelemekte faydalı olabilir. Fakat insülin hipoglisemisine göre daha az değerlidir.¹¹

CRF'nin sistemik uygulanmasından sonra anksiyojenik davranışlar gözlenmez. Bunun sebebi HPA ekseninin aktivasyonu değildir, tersine merkezi mekanizmaların aracılığı olabilir. CRF'nin etkilerinin endokrin etkiden bağımsız olduğunu gösteren başka bir kanıt, bu davranışların glukokortikoidlerce taklit edilememesidir. Alfa-helikol CRF 9-41 (CRF antagonistidir) merkezi olarak verilince anksiyojenik davranışlar azalır. CRF'nin anksiyojenik etkileri, benzodiyazepin gibi anksiyolitiklerle antagonize edilmektedir.

Doğrudan lokus seruleusa (ön beyne giden noradrenerjik hücrelerin bulunduğu yer) bilateral CRF infüzyonu, amigdala ve arka hipotalamusta noradrenalin metaboliti olan 3,4-dihidroksi fenil glikol (DHPG) artışına yol açmaktadır. Bu bulgu, noradrenalin metabolizmasında artış olduğunu göstermektedir. Lokus seruleusa CRF infüzyonu davranışa ait aktivasyonla sonuçlanmaktadır.

CRF hayvan deneylerinde kalp hızını, kan basıncını, oksijen tüketimini artırır. Lökomotor aktivitede ve EEG'de değişiklikler yapar, gıda alımı ve seksüel kabulü azaltır. CRF anormallikleri nöropsikiyatrik bozukluklarda tespit edilmiştir: Major depresyonda serebrospinal CRF yoğunlukları artar, intihar edenlerde CRF reseptör sayısı azalmıştır, Alzheimer hastalığında kortikal yoğunlukları azalır ve kortikal reseptör sayısı artar. Bu verilere göre, CRF'nin stres ve duygusal uyarıyı takiben birçok sistemin cevabının santral integrasyonu ve koordinasyonunda, Alzheimer hastalığında, anksiyete ve depresyonda fizyopatolojik kilit bir rol oynadığı iddia edilebilir.¹

CRF'nin Anksiyolitikler ve Anksiyete Bozuklukları ile İlişkisi

Anksiyolitikler laboratuvar hayvanlarda stresin indüklediği davranışları ve HPA eksenini aktivasyonunu etkili biçimde tersine çevirebilmektedir. Anksiyolitiklerle, CRF verilmesinden sonra ortaya çıkan bacakları vücuda sürtmeki artış ve sosyal etkileşimde azalma gibi anksiyojenik davranışlar ortadan kaldırılmaktadır. Alprazolam ve adinazolam, triazolam-benzodiyazepinlerin anksiyolitik ve antipanik etkileri vardır.¹² Akut alprazolam tedavisi hipotalamik CRF yoğunluğunda artışa, locus coeruleustaki CRF konsantrasyonunda azalmaya yol açmaktadır. Bu etkilerin ikisi de stresten sonra görüldüğünden, biraz önce belirtilen değişikliklere terstir.

Anadolu Psikiyatri Dergisi 2002; 3(1):45-51

Kronik alprazolam tedavisi lokus seruleusda CRF yoğunluğunda azalmaya sebep olmaktadır. Bu ise, benzodiyazepinlerin etkisine tolerans gelişmediğini gösterir. Alprazolam aniden kesilirse HPA etkinliği artar, plazma ACTH ve kortikosteron çoğalır, ön hipofiz CRF reseptör bağlanma miktarı azalmaktadır. Ön hipofiz CRF reseptör bağlanmasındaki azalma, muhtemelen CRF'nin aşırı salgılanmasına sebep olarak CRF reseptörlerinin down-regülasyonuna bağlıdır. Bu bulgular, alprazolam gibi anksiyolitik ajanların etkilerinden bazılarını CRF'nin aracılık ettiği hipotezini desteklemektedir.¹³

Erişkinlikte affektif bozuklukların ve/veya anksiyete bozukluklarının insidansının yüksek olması hayatın erken dönemlerinde yaşanan stres, travma ve anne tarafından ihmali akla getirebilir. Hayatın erken döneminde stres, CRF nöronlarının uzun süreli hiperaktivitesine yol açabilir (muhtemelen nöronal duyarlılığa yolu ile). Adrenakortikal aktivitenin anlamlı derecede artışı annelerinden ayrılan sıçanlarda daha çok gözlenmiştir.¹⁴

Anksiyete bozukluğu olan hastalardaki nöroendokrin değişiklikler, major depresyonlulardaki çarpıcı ve her zaman tekrarlanabilen türden değildir.¹⁵ Anksiyete bozukluklarında bildirilen anormallikleri özetlersek:

1. Bazal ACTH ve kortizol düzeyinde yükselme,
2. Tiroptorin salgılatıcı hormon uygulamasına tiroid stimulan hormon ve prolaktin cevaplarında küntleşme,
3. CRF'ye cevap olarak ACTH cevabında küntleşme, ancak kortizol cevabı normal.

Major depresyonlu hastalarda büyük bir oranda deksametazon verildikten sonra kortizol nonsupresyonu görülür. Oysa anksiyete bozukluğu olan hastalarda bu bulguya pek rastlanılmaz. Anksiyete bozukluğu olan hastalarda kortizol salgısının sirkadiyen paterni normaldir. Ancak panik bozukluğu ve post-travmatik stres bozukluğu olan hastalarda, affektif bozukluklarda olduğu gibi, CRF'ye ACTH cevabının küntleştiği bulunmuştur. Bu durum, intermitan CRF salgısı olduğunu ve bunun ön hipofizdeki CRF reseptörlerinde down-regülasyona yol açtığını düşündürmektedir.¹² Strese verilen endokrinolojik, otonom ve davranışa ait cevapların koordinasyonunda CRF'nin rolünün olduğunu destekleyen bulgular son yıllarda giderek artmaktadır. Major depresyon ve anoreksiya nervoza gibi bazı psikiyatrik bozukluklarda CRF nöronlarında hiperaktivite olduğu gösterilmiştir. Şu anda anksiyete bozukluğu olanlarda CRF hiperaktivitesi olduğunu destekleyen bulguların büyük bölümü dolaylıdır. Depresyondaki gibi, panik bozukluğunda da CRF stimülasyon testi, küntleşmiş ACTH cevabına yol açmaktadır. Böyle bir durumda, HPA ekseninin aktif olduğu akla gelmektedir. Benzodiyazepin gibi anksiyolitikler, beyinde stresin tesirine ters etkilere açar. Stresle ilişkili davranışlar CRF antagonistlerince tersine çevrilir. CRF'nin diğer

hormonlar ve nörotransmitterlerle kompleks etkileşimleri bulunmaktadır.¹⁶

ACTH (Adrenokortikotropik hormon)

ACTH, özellikle ACTH 4-10, adrenokortikal stimülasyon aktivitesinden mahrum olduğu durumlardır. Fakat, davranış üzerine etkileri gözardı edilemez. Prekürsör hormon olan proopiomelanokortin, arkuat nükleusta bulunur. ACTH 4-10, hayvanlarda öğrenme, hareket ve uyanıklık etkisine sahiptir. Proopiomelanokortin prekürsöründen elde edilen iki major grup hormon olan ACTH ve endorfinler birbirine zıt etki gösterirler. ACTH, beta-MSH grubu hormonlar morfin analjezini önler, tonik immobilitiyi azaltır, seksüel davranışı artırır, opiad nöron etkisini çoğaltır. ACTH 4-10 devamlı uyanıklık için gerekli gücü arttırılabilmektedir. İzole ACTH yetersizliği kortizol salgısında azalmaya yol açar. Aldosteron salgısı ise normal sınırlar içindedir. Bu sebepten, Addison hastalığındaki kadar şiddetli volüm depresyonu, hiponatremi ve hiperpotasemi görülmez. ACTH yetersizliği, genellikle kendini, kas zayıflığı, halsizlik ve ortostatik hipotansiyon ile gösterir. İnfeksiyonlar ve cerrahi girişimler gibi kortizol ihtiyaçlarının arttığı durumlarda bulantı, kusma, karın ağrısı ve vasküler kollabusa sebep olur.⁹

Noradrenalin (NA)

Merkezi sinir sisteminde noradrenalin en yoğun olarak lokus seruleusda bulunur. Beynin toplam NA konsantrasyonunun %70'ine yakını bu bölgede bulunmaktadır. Lokus seruleus bölgesinin alarm ve panik reaksiyonlarda büyük önemi vardır. Bu bölgede aşırı noradrenalin deşarjına bağlı olarak panik reaksiyonun olabileceği ileri sürülmektedir. Lokus seruleusun yıkımı korku hissinin ortadan kalkmasına sebep olur. Beyin noradrenalin yoğunluğunu sentezlenmesi, geri alınımı, kullanımı ve MAO aktivitesi gibi etkenler belirler. NA aktivitesini, idrarda ve BOS'da NA'nın son ürünü 3-metoksi, 4-hidroksi feniletilen glikol (MHPG) düzeylerini ölçerek tespit edebiliriz.

Genel olarak merkezi sinir sistemi noradrenalininin %20-65'i arasındaki miktarının periferde yayıldığını biliyoruz. Periferdeki MHPG %20-65 arasında merkezi noradrenalinini yansıtır. BOS ve plazma MHPG düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Motor etkinlik, cinsel etkinlik, fiziksel aktivite, vücut ısısı, NA turnover hızı gibi etkenler MHPG seviyelerini belirler.

Yapılan çalışmalarla MHPG'nin bazal değerlerinin anksiyöz ve normal kişilerde farklılık göstermediği belirlenmiştir. Halbuki stresör bir uyarıya karşılaşılan anksiyöz kişilerde MHPG seviyeleri aniden, bazal değerlerin iki katına çıkar. Durumsal anksiyetede artış MHPG düzeylerine de yansır, yani artar.

Serotonin

Beyinde medial ve dorsal bölümden oluşan rafe

nükleusu serotonin nöronlarını içerir. Buradan beyin korteksi, hipotalamus, talamus, bazal ganglionlar, substansiya nigra, kaudat nükleus, putamen, hipokampus ve amigdalya bu nöronların uzantıları gider ve bu bölgelerin serotonerjik yolunu meydana getirir. Beyinde 5-HT1 ve 5-HT7 diye yediye ayrılan serotonin reseptörleri vardır. Bunlar da 5-HT1a, 5-HT2b, 5-HT1c, gibi alt gruplara ayrılır.

5-HT1a, reseptörlerinin en yaygın bulunduğu beyin bölgesi frontal korteks ve hipokampustur. Stres ile beyin serotonin düzeyindeki ve metabolizmasındaki değişiklikler konusunda çelişkili yayınlar mevcuttur. Akut streste beyin serotonin metabolizmasının arttığı, üstesinden gelinemeyen stresli durumlarda serotonin miktarının azaldığını biliyoruz. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir ki, beyin serotonin düzeyinin düşmesi affektif agresyon meydana getirmektedir. Tersine, beyin serotonin düzeyinin artması ise agresif davranışı azaltmaktadır. Beyin serotonin düzeyi hakkında bilgi veren serotonin yıkım ürünü 5-hidroksi indol asetik asittir (5-HIAA). Serotonin total metabolizması, beyin ve BOS'daki miktarları yanında, serotonin reseptör duyarlılığı da stres ile değişerek anksiyete ortaya çıkarmaktadır. Bazı anksiyete çeşitlerinde serotonin alt gruplarının postsinaptik reseptörlerinin aşırı duyarlılığı önemli role sahiptir.¹

Baş edilemeyen stresde beyin serotonin seviyesi azalır. Bu azalma uyku düzenini, beslenme alışkanlığını ve ağrı duyarlılığını bozmaktadır. Anksiyetede serotoninin regülasyon bozukluğu önemli yer tutar. Benzodiyazepinler sedatif etkilerini serotonin üzerinden göstererek anksiyeteyi azaltır, serotonin miktarı azalır. Serotoninle ilgili endokrinolojik, BOS ve trombositlerdeki değerlendirmeler de önemlidir.

Serotonin bazı hormonların salgılanmasında rol oynar. Serotonin prolaktin, büyüme hormonu ve kortizolün salınımını uyarır.

Serotonin fonksiyonu ile anksiyete arasındaki ilişki 5-HT işlevlerinde değişiklik yaparak araştırılabilir. Bunu iki şekilde yapmak mümkündür:

1. Serotonin fonksiyonunu azaltmak:

a. *Serotonin sentezinin inhibisyonu:* P-klorofenilalanin (PCPA) verilerek, 5-HT sentezi % 90 oranında azaltılabilir.¹⁵

b. *Serotonin hücrelerinin destrüksiyonu:* Bunun yolu da, 5-HT nöronlarına karşı toksik ajanların kullanımıdır. 5-HT içeren bölgelerin yıkımı, anksiyete cevaplarında azalmaya sebep olmuştur. Son çalışmalarda, özellikle dorsal rafe bölgesinin, anksiyete oluşmasında daha spesifik bir etkinliğinin olduğu tespit edilmiştir.¹⁵

c. *Serotonin antagonistleri:* Son olarak 5-HT fonksiyonu için, 5-HT reseptör antagonistleri kullanılabilir.

2. Serotonin fonksiyonunu artırmak:

5-HT fonksiyonunda azalma, anksiyeteyi azaltır.

5-HT'nın artışı da ters etki yapacaktır. 5-HT agonistleri, davranış süpresyonu yaparlar (3).

İnsanlarda 5-HT metabolizmasını ölçmek, 5-HT agonistlerle çalışma yapmak ve tedavi ile ilgili incelemelerde bulunmak mümkün olmuştur. BOS'daki 5-HT metaboliti olan 5-HIAA'nın ölçümü önemli bir aşamadır. Serotonini etkileyen ilaçlar tedavi çalışmalarında denenmişlerdir. Tedavi çalışmalarında, panik bozukluğunda etkili olan 5-HT agonistleri vardır. Dolaylı agonistlerden 5-HT alım inhibitörleri panik bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde yararlıdır. Ancak, 5-HT agonisti olan m-CPP panik bozukluğunda ve obsesif kompulsif bozuklukta anksiyeteyi artırır.¹²

5-HT2 antagonistleri, genelleşmiş anksiyete bozukluklarında da etkilidir.

Gamma amino bütirik asit (GABA) ve benzodiyazepinler

Benzodiyazepinlerin etkilerine GABA aracılık ederek anksiyete tedavisinde yararlı olurlar. GABA-A reseptörü anyon (klor), GABA-B katyon (Ca^{+2} , K^{+1}) kanalları ile bağlantılıdır. GABA-A ve GABA-B'nin ortak agonisti GABA'dır. Benzodiyazepin reseptörleri ile GABA reseptörlerinin yan yana buldukları gösterilmiştir.

Bağımlılıkta benzodiyazepinlerin kullanım süresi, farmakokinetik etkenler, kişisel faktörler, reseptörün "down regülasyonu", GABA önemli etkenlerdir.³

Kortizol

Stres sırasında hipotalamus hipofizi uyararak ADH, ACTH, TSH gibi hormonların salgısını etkiler. ADH, vazokonstrüksiyon yolu ile kan basıncında artmaya sebep olur, ACTH ve TSH ise adrenal ve tiroid bezlerini etkileyerek bazal metabolizma hızını artırır.

Anksiyete bozuklukları ile depresyon arasındaki fenomenolojik benzerlikler, genetik ilişkiler nedeniyle tedavilerinde ortak ilaçlar kullanılır. Bu durum, dep-

resyonda da olduğu gibi, anksiyete bozukluklarında adrenal ve tiroid işlevlerinin araştırılmasına yol açmıştır.¹⁷

Anksiyete bozukluklarında Deksametazon Supresyon Testi (DST) sonuçları çelişkilidir. Kortizol salgısının normal bulunduğu çalışmalar vardır. Buna karşılık ortalama %20 oranında bozukluk vardır. Depresyonda %50-70, normal kontrol gruplarında %2-5, şizofrenide %18-20, bulimia nervozada ise %58 oranında anormal DST cevapları elde edilmesi, DST'nin anksiyetedeki özgüllüğünü tartışmaya açmaktadır.¹⁷

Büyüme hormonu (Growth hormone-GH)

Klonidin, alfa2-adrenerjik reseptör agonistidir. Klonidin, panik bozukluğundaki anksiyete belirtilerini ortadan kaldırır. Diğer yandan, klonidinin sedasyon yapıcı ve büyüme hormonu (GH) salgılatıcı etkisi düşmektedir. Bu olay, post-sinaptik reseptör duyarlılığında düşme ile açıklanmaktadır. Anksiyeteki (panik bozukluğu) klonidinle büyüme hormonu azalmaktadır ve bunun özgün bulgu olduğu iddia edilmektedir. Anksiyetede, özellikle panik bozukluğunda büyüme hormonu salgılatıcı faktör (GHRF) IV -damar yolu ile verirse, sonuçta STH'nin (GH) cevabında düşme görülür. Bunun sebebi, serotonin, noradrenalin, asetilkolin sistemlerinde bozulma ve hipotalamo-hipofizer düzeyde adrenerjik işlevlerdeki azalmadır.

Genelleşmiş anksiyete bozukluğunda TRH'a verilen TSH ve prolaktin cevabında düzleşme vardır.²

Menapoz döneminde depresyon çok sık görülür. Bu depresyona anksiyete eşlik eder. Yapılan araştırmalarda, menopozdaki kan FSH, LH ve E2 düzeyleri ile anksiyete-depresyon arasında korelasyon tespit edilememiştir.¹⁸

Premenstruel disforik bozukluk (PMDD) teşhisi konan bir kadının, hasta olmayanlara göre daha yüksek oranda psikiyatrik hastalık ihtimaline sahip olduğu ileri sürülür. Premenstruel disforik bozukluk ile major depresyon ve anksiyete arasında yakın ilişki vardır.¹⁹

KAYNAKLAR

1. Pihoker C, Nemeroff C: *The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of anxiety disorders.* RH Sarie, DR Meleod (Eds): *Biology of Anxiety Disorders'da*, American Psychiatric Press, Inc., 1993.
2. Işık E: *Nevrozlar. Birinci baskı*, Ankara, Kent Matbaa, 1996.
3. Ceylan E, Yazan B: *Anksiyete bozuklukları. Biyolojik Psikiyatri'de*, 3. cilt, birinci baskı, İstanbul, Altan Matbaacılık, 2000.
4. Brown M: *Cortico-Releasing Factor: central nervous system sites of action.* *Brain Res* 1986; 399:10-14.
5. Brown MR, Fisher LA, Spiess J ve ark: *Corticotropin-Releasing Factor: actions on the sympathetic nervous system and metabolism.* *Endocrinology* 1982; 111: 928-931.
6. Berridge CW, Dunn AJ: *A Corticotropin-Releasing Factor antagonist reverses the stress-induced. Changes of exploratory behavior in mice.* *Horm Behav* 1987; 21:393-401.
7. Cain ST, Owens MJ, Nemeroff CB: *Subcellular distribution of Corticotropin-Releasing Factor - lise immunoreactivity in rat, central nervous system.* *Neuroendocrinol* 1991; 54:36-41.
8. Dunn AJ, Berridge CW: *Physiological and behavioral responses to Corticotropin-Releasing Factor administration. Is CRF a mediator of anxiety or stress responses?* *Brain Res Rev* 1990; 15:71-100.
9. Gibbs MD: *Stress-specific modulation of ACTH secretion by Oxytocin.* *Neuroendocrinol* 1986:42-97.

10. Krahn DD, Gosnell BA, Grace M ve ark: CRF antagonist partially reverses CRF -and stress- induced effects on feeding. *Brain Res Bull* 1986; 17:285-298.
11. Smith MA, Bissette G, Slotkin TA ve ark: Release of Corticotropin-Releasing Factor from rat brain regions in vitro. *Endocrinology* 1986; 118:1997-2001.
12. Sheehan DV, Claycomb JB, Surman OS ve ark: Panic attacks and the Dexamethasone Suppression Test. *Am J Psychiatry* 1986; 140:1063-1064.
13. Owens MJ, Bissette G, Nemeroff CB: Acute effects of alprazolam and adinazolam on the concentrations of Corticotropin-Releasing Factor in rat brain. *Synapse* 1989; 4:196-202.
14. Smith MA, Davidson J, Ritchie JC ve ark: The Corticotropin-Releasing Hormone Test in post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1989; 26:349-355.
15. Jesberger JA, Richardson JS: Neurochemical aspects of depression. The past and the future? *Int J Neurosci* 1985 ; 27:19-47.
16. Ray-Byrne PP, Uhde TW, Rubinow DR ve ark: Reduced TSH and prolactin responses to TRH in patients with panic-disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143:503-507.
17. Lesse S: The Relationship of anxiety to depression. *Am J Psychother* 1982; 36:332-348.
18. Sađsöz N, Ođuztürk O, Bayram M, Kamacı M: Anxiety and depression before and after the menopause. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 264(4):199-202.
19. Breaux C, Hartlage S, Getlert S: Relationships of premenstrual dysphoric disorder to major depression and anxiety disorders: a re-examination. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000; 21(1):17-24.