

## DEPRESİF HASTALARDA KORTİZOL SEKRESYONU ve SEROTONİN

Dr.Alev NOGAY(\*):

### ÖZET

Endojen ya da majör depresif hastaların tamamında olmasa bile pek çoğunda, bazal plazma kortizol değerlerinin kontrol olgularına göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yükselmiş bazal plazma kortizol düzeyleri depresyon tanısında yararlı bir biyolojik marker olarak kullanılabilir. Çünkü Majör depresif vakalarda Hipotalamo-Hipofizo-Adrenal Aks'ta ve MSS'de kortizol düzeylerini değiştirebilecek önemde farklılıklar olmaktadır. Beyinde serotonerjik Yapım-yıkım hızı hakkında alınan bilgiler, depresyonun etyoloji ve tedavisindeki gelişmeler için büyük bir öneme sahiptir. Serotoninin majör metaboliti olan 5-HIAA'ın idrarda ve BOS'ta tespit edilmesi (ki bu metabolit MSS serotonerjik aktivitesinin önemli bir göstergesidir) ile majör depresyonda bu metabolitte bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada majör depresif olgularda serotonin ve kortizol arasındaki ilişkiler gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Depresyon, kortizol, serotonin.  
Kli.Psikofarmakol.Bül. 13 1991

### SUMMARY

*Cortisol Secretion and Serotonin in Major Depression.*

*In many, but not all, patients with endogenous or major depression, basal plasma cortisol levels have been found to be elevated, over control values. Although elevated basal plasma cortisol levels appears to provide a useful biological marker. The disturbance could clearly occur at any of several levels of Hypothalamo-pituitary-adrenal axis or the Central Nervous System in major depression. Information about the turnover of serotonergic activity in depression and the effect of treatment thereon. The levels of 5-HIAA, the major metabolite of sero-*

*tonin in CSF and urine as indicator of central serotonergic activity, are decreased in major depression. In this study, the relation between serotonin and cortisol in major depression.*

**Key Words:** Depression, cortisol, serotonin.  
Bull.Cli.Psychopharmacol. 13 1991

Majör Depresyonda Kortizol Sekresyonu:

Hipotalamo-Hipofizo-Adrenal Aks (HPA) duyulanım bozukluklarının etyolojisine yönelik çalışmalarda oldukça önemli bir yer tutmuştur. Kortikotropin sekrete edici faktör (CRF) ön hipofizden ACTH salınımını stimüle eder ve bu son hormon da adrenal korteksten kortizol salınımını uyarır. ACTH aynı zamanda hipotalamusdan CRF salınımını negatif feedback ile kontrol altında tutar. Tüm HPA sistemi sirkadiyen bir ritim içindedir. Öte yandan CRF salınımı Asetilkolin (Ach), Serotonin (5-HT) ve Noradrenalin'in (NA) tonik baskısı altındadır (1,2,3,4,5).

Geçen 15-20 yıl içinde HPA aksının depresif hastalarda hiperaktif bir durumda olduğu tesbit edilmiştir. Buna göre 24 saatlik idrarda serbest kortizol ekskresyonunun ve kortizol sekresyon hızının depresif hastaların yaklaşık olarak yarısından yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Öte yandan yine bu hastalarda kortizol sekresyonundaki normal kişilerde görülen diüurnal varyasyonun kaybolduğu tesbit edilmiştir. Depresif hastalardaki bu kortizol anormalliği doğrudan anksiyete ve stres hali ile ilişkili görünmemektedir ve depresyon ortadan kalktıktan sonra kişinin kortizol sekresyon ve ekskresyonu normale dönmektedir (6,7,8).

Deksametazon Süpresyon Testi (DST), kortizole ilişkin bu gelişmelerin tesbitinden sonra Cushing hastalarıyla beraber depresif hastalara da uygulanmaya başlanmıştır.

Depresyonda DST:

Depresif hastalarda Deksametazon'a karşı kortizol cevabında nonsüpresyon öteden beri bilinir. Testin standar-

(\*) Psikiyatri Uzmanı, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi.

dizasyonu ile ilgili çalışmaların sonunda optimal bir metod geliştirilmiş (1 mg Deksametazon'dan sonra saat 16.00 ve 23.00 de kortizol ölçümü) ve normal kortizol plazma düzeyinin sınırı olarak 5 ug/dl kabul edilmiştir (9).

DST anormalliği bir depresif epizod boyunca ısrar ederken klinik remisyondan hemen sonra düzelmeye göstermektedir. Ancak bütün hastalar bir depresyon epizodu esnasında non-süpresör durumda değillerdir, %50'ye varan oranda süpresör de olabilmektedirler. Bir epizod sırasında süpresör olan bir depresif hasta birsonraki epizod anında da genellikle nonsüpresör kalmaktadır. Tedavideki nonsüpresör depresif hastanın süpresör duruma geçmesi onun tedaviye bir süre sonra olumlu cevap vereceğinin göstergesidir. Buna karşılık hasta klinik remisyonda olsa bile eğer DST'de nonsüpresyon devam ediyorsa bu durumda rölaps beklemek uygun olacaktır.

Diğer taraftan hastaların 24 saatlik kortizol profillerini çıkartan çalışmaların sonunda 24 saatlik ortalama plazma kortizol (x- 24 h PC) düzeyini yanrstan saatler olarak 13.00-16.00 saatleri arası uygun bulunmuştur. Ancak çoğu zaman x- 24 h PC değerlerini 5 ug/dl gibi kesin bir "normal" değer sınırı ile karşılaştırmak depresif hastayı nöroendokrin olarak tanımlamaktan uzak kalmaktadır. Çünkü bazal kortizol düzeyleri oldukça düşük olan normal kişilerin hastaladıkları zaman x- 24 h PC değerleri 5 ug/dl'nin üzerine çıkamamakta ancak yine de klinik olarak normal durumda buldukları haldeki bazal kortizol değerine göre yüksek bulunmaktadırlar. O nedenle kortizol düzeyinin normal sınırı olarak bildirilen bir değere göre DST uygulanması ya da, kortizolün diüurnal varyasyonunun çıkartılması yanıtlı olabilir. Alternatif olarak her hastanın follow-up bir çalışmayla kortizol düzeyi profiline çıkartılması (kortizol profiline bireyselleştirilmesi) ve klinik öngörününü bu değişim üzerinden yapılması uygun olacaktır.

14  
Plazma kortizol profiline çıkartıldığı çalışmalarda 14 işaretili kortizol infüzyonundan sonra kortizolün idrardaki metabolitlerinin spesifik aktivitelerinin izotopik dilüsyon yoluyla Hellman yönteminden yararlanarak yapılan kortizol yarılanma ömrü çalışmalarında kortizol için t 1/2 değerinin normalden kendi aralarında, hastaların kendi aralarında ve hastalarla normaler arasında anlamlı farklılıklar oluşturmadığı gözlenmiştir (5). O nedenle kortizolün plazmadaki yüksek ya da düşük değerlerinin bütünüyle ACTH sekresyonundaki farklılığa bağlı olacağı düşünülebilir. Ancak kortizolün aktif sekresyonundaki geçen zaman normaler ve hastalar arasında farklılık yaratmaktadır. Aktif sekresyonda harcanan ortalama zaman depresif hastalar için 8 1/3 h iken normaler için 6 1/3 h'dir. Ancak tedaviden sonra her iki grup arasında sekresyonda harcanan zaman açısından farklılık kalmamaktadır. Kortizol için yukarıda bahsedilen yöntemle göre t 1/2 70 dakikadır. Faz 1'deki 6 saatlik süre boyunca normalerde kortizol sekresyonu durmuştur. Buna karşılık depresiflerde sekresyon bu süre içinde devam eder o nedenle bu dönemde hastaların, plazma kortizolü için pik değer ile en düşük değer noktaları, zamana karşı çizilen plazma kortizol konsantrasyon grafiğinde hastalarınkine göre daha yüksek değer verir. Işıkların kapandığı saat 24'ten hemen sonraki plazma kortizol düzeyi normalerde hemen hemen "0" düzeyine erişirken depresiflerde buna rastla-

mak mümkün değildir. Depresiflerde yalnızca gündüz saatleri içinde bir hipersekresyon yoktur, hipersekresyon gece de devam etmektedir. Faz 2'de depresif ve normalerin sekresyondaki farklılıklar devam ederken faz 3'de bu farklılık giderek kaybolmaktadır. Faz 4'te ise normalerin tekrar sekresyonlarının azalması sonucu aradaki fark tekrar açılmaktadır. Bu normal ve hastalar arasındaki kortizolün diüurnal varyasyon farklılığı hasta bir kişinin klinik remisyona girdiğinde de gözlenir, yani depresif bir hastanın gün içi kortizol profili çıkartılırsa her iki dönemi arasındaki farklılığa benzer bir ayırım ortaya çıkar.

Depresif hastalardaki değişmiş nöroendokrin fonksiyonun nörofizyolojik ve nörokimyasal temeli tartışmalı olmakla beraber şu şekilde bir açıklama getirilebilir: Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda ACTH'nin noradrenerjik nörol sistem tarafından tonik bir inhibisyon altında tutulduğu gösterilmiştir. Bu inhibisyon rezepin ve alfa-metil-paratirozin (AMPT) tarafından bozulmaktadır (disinhibisyon) (9). Benzer olarak hipotalamusun ventromedial nukleuuna verilen serotonin de ACTH sekresyonunu inhibe etmekte fakat serotonerjik yolların yıkımı ACTH sekresyonunu aktive etmektedir. Bu iki aminin fonksiyonel depresyonunun depresyona neden olduğu öteden beri bilinmektedir (9). Öyle görünmektedir ki depresyondaki bu fonksiyonel depresyon ACTH sekresyonunu artırarak kortizol hipersekresyonuna neden olmaktadır. Buna bağlı olarak depresyonda aktif sekresyon periyodunun yaklaşık her dakikasında normalere göre %50 oranında kortizol daha fazla salgılanmaktadır. Bu da adrenal kortekste reversibl bir hipertrofiye neden olmaktadır.

Dst nonsüpresyonu ile DEM latensi arasında bağlantı kurmaya çalışan araştırmalar olmuştur (10). Bir kısım araştırmacı REM latensinin kısalması ile nonsüpresyonu arasında bağlantı bulamazken daha yeni araştırmalar böyle bir bağlantının varlığını ortaya koyar sonuçlar almışlardır (7). Endojen depresyonda primer hiperkortizolizmin yanı sıra uyku bozukluğunun da bulunması kortizol sekresyonu üzerine etki yapıcı ikinci bir faktör olarak yer alır. Çünkü, uyku uyanıklık siklusunun tersine döndürülmesi kortizol sekresyonu üzerinde inhibitör bir etki yapar (7). Bu gözleme bağlı olarak uykunun başlangıcından hemen önce ve sonra görülen plazma kortizol düzeylerinin ilkinin spontan karakterde ikincisinin ise uykuya bağlı bir düşüş olduğu söylenebilir. Normal kişilerde bu iki düşüş noktasının arasında plazma kortizolünün optimal bir düzeyde seyrettiği uçunca bir "sessiz" dönem vardır. Endojen depresif hastalarda bu "sessiz" dönem oldukça kısalmıştır. Bu dönemin kısalması depresif hastalarda yukarıda belirtilen durum nedeniyle bozulmuş olan uykunun kortizol sekresyonunu inhibe edememesine bağlıdır (7).

Depresif hastalarda plazma kortizol düzeyinin sık aralıklarla tayini yapılırsa bile bu hastalarda kortizol piklerinin normalere göre sayı olarak fazlalaşmadığı görülmektedir. o nedenle depresyondaki kortizol hipersekresyonu plazma kortizolünün pik fazlalığından değil ancak her bir pikteki fazla sekresyonun kaynaklanmaktadır. Ancak Sachor depresyonda plazma kortizolünün pik sayısının da arttığından bahsetmiştir (5). Yalnız onun depresif vakaları daha çok psikotik özellikler taşımaktadır ve çalışma grubu nisbeten küçük tutulmuştur. ayrıca plazma kortizol düzeyi yeni yapılan çalışmalara göre daha uçun aralıklarla tesbit edilmiştir. Öte yandan plazma kortizol pikleri ile

ACTH pikleri arasında depresif hastalarda bozulan bir korelasyondan da bahsedilmektedir (7). Linkowski'nin bu çalışmasındaki sözü edilen nisbi diskordansın ACTH ve kortizol sekresyonundaki regülasyonun, bozulmuş olan hipertrofik adrenal korteks hiperplazisine bağlı olduğu düşünülebilir.

Bazı araştırmacılar depresyondaki faz kaymasının bütün sistemleri kapsamadığı o nedenle universal olmadığı, yalnızca kortizol ve uyku-uyanıklık siklusu gibi bazı sistemleri kapsadığı ve bir sistemdeki faz kaymasının öteki sistemdeki kaymayı etkilediğini (uyku-uyanıklık sistemindeki faz kaymasının kortizoldeki faz kaymasını etkilemesi gibi) savunmuşlardır (2). Bu durum doğru olmakla beraber bütün depresif hastalar için uniform değildir. Bazı hastalarda her iki faz kayması asosiyasyon gösterirken bazılarında disosiyasyon göstermektedir. Ancak disosiyasyonun nereden kaynaklandığı belirlenememiştir. Bunu bazı çalışmalardaki metodoloji eksikliğinde aramak gerekir. Bu tür çalışmaların en önemli eksikliği yaş-kontrollü çalışmalar olmamasıdır. Çünkü yaş kortizol sekresyonunda önemli bir etkidir. Öyle ki yaş kontrolsüz yapılan çalışmalarda depresif hastaların normaller arasında maksimum sekresyon zamanındaki kayma (akrofaz) açısından farklılık gözlemlendiği halde aynı çalışmalar yaş düzeltmeli olarak test edildiğinde aradaki fark anlamlılığını kaybetmektedir. Yaşlı hastalar gece saat 24.00'den önceki plazma kortizol düşüşünü daha erken bir saatte göstermektedirler (11). Öte yandan değişik araştırmalarda plazma kortizolünün cinsiyet farkı göstermediği bildirilmekteyse de, kadın hasta ya da kontrollerin menstrüel siklusunu dikkate alan çalışmaya rastlanmamaktadır. Çünkü östrojenlerin oldukça karmaşık mekanizmaları biyoritmi etkilediği bilinir. Bütün bunlara bağlı olarak depresif hastaları ve normalleri yaş kontrolsüz, östrojen değerleri tesbit olunmaksızın ve geniş zaman aralıklarında plazma kortizol tayini yapılarak tesbit olunan sirkadiyen ritim tayinleriyle yapılan çalışmalardan daha çok anılan iki değişkeni dikkate alan ve sirkadiyen ritimden ziyade kısa zaman aralıklı plazma kortizol tayininin yapıldığı ultradiyen ritim çalışmalarına yönelmek uygundur. Gerçekte depresiflerle normaller arasındaki plazma kortizolünün kosiner eğrinin ortalama eğimi ( $r_2$ ) ve sirkadiyen fluktuasyonları (TA) farklıdır. Ancak bu farklılık sirkadiyen değil de 4 saatlik ultradiyen ritmi dikkate alındığında çok daha anlamlı hale gelir.

#### Major Depresyonda Serotonin:

Van Prag tarafından 1962'lerde ortaya atılan depresyonun 5-Hidroksitriptamin (5-HT) hipotezine göre pek çok araştırmacı tarafından depresif hastalarda 5-HT prekürsörleri kullanmak önemi bir araştırma odağı oluşturmuştur. Van Prag hipotezi depresyonda 5-HT eksikliği olduğunu vurgular. Böyle bir eksikliğin test edilmesi üç ayrı tip araştırma stratejisiyle mümkün olabilir. Bunlardan ilki postmortem beyin örnekleri üzerine çalışmak, ikincisi BOS'ta 5-HT ve veya metabolitlerini tayin etmek, üçüncüsü de depresif hastalara serotonin prekürsörü olan TR vererek tedavi sonuçlarını ve hastalarda TR metabolizmasını gözlemektir.

Postmortem çalışmalarda alınan sonuçlarda genellikle (bu çalışmalar intihar eden depresif vakalarda yapılmıştır) 5-HT ve onun metaboliti 5 HIAA normallere göre da-

ha düşük bulunmaktadır. İntihar vakalarındaki bu düşüş özellikle 5-HT deposu olarak bilinen Nükleus Rafe'de diğer beyin bölgelerine göre daha belirgin olmaktadır (9).

BOS çalışmalarında ise tabii eksiklik genellikle iki metod vardır. Bunlardan birisi probenesit kullanılarak ve bu şekilde asit metabolitlerin BOS'tan kana diffüzyonunu önleyip onların BOS'ta birikmesini sağladıktan sonra BOS 5 HIAA değerlerini ölçmek, diğer metod ise doğrudan doğruya yani probenesit kullanılmadan BOS 5 HIAA değerlerinin ölçümüdür. Depresif hastalarda BOS'ta 5 HIAA değerlerinde hem probenesitli hem de probenesitsiz çalışmalarda Van Prag'ın 5-HT hipotezini destekler tarzda çoğunlukla belirgin bir azalma tesbit edilmiştir. 5 HIAA değerleri doğrudan 5-HT sentez-yıkım hızını verdiğinden, 5 HIAA'nın BOS'ta azalması MSS'de 5-HT eksikliğinin varlığını gösterir. Ancak burada bildirmek gerekir ki probenesitli çalışmaları, probenesitsiz çalışmalara göre normal ve depresifler arasında daha belirgin farklar ortaya çıkarmaktadır. Öte yandan özellikle Korf, Goodwin ve yine Van Prag'ın yaptığı çalışmalarda 5-HT sentez-yıkımındaki azalmaların bütün depresif hastalarda değil de vital depresyon denilen bir grubunda görüldüğü ileri sürülmüştür, böylece depresyonun biyokimyasal olarak alt gruplara ayrılması yönünde NA ile başlatılmış olan çalışmalar 5-HT'da de umut verici bir noktaya ulaşmıştır (12).

Üçüncü araştırma stratejisi olan TR metabolizmasının değerlendirilmesi şeklindeki çalışmalarda da 5-HT hipotezini destekler sonuçlar elde edilmiştir. Moller'e göre TR'nin plazmadaki diğer amino asitlere oranı vital depresif hastalarda belirgin bir düşüş göstermektedir. Bu oranın düşüşünün özel bir anlamı vardır. TR ve diğer amino asitler beyine girebilmek için birbirleriyle kan-beyin bariyerine karşı bir aktif transport sistemi içinde yarışır. Dolayısıyla TR'nin diğer amino asitlere göre kanda daha düşük oranda bulunması kan-beyin bariyerindeki taşıyıcı sürekli olarak TR'nin değil de diğer amino asitlerin meşgul etmesi ve bu yüzden de TR'nin bir türlü beyine girememesi demektir. Serotonin prekürsürünün beyine giremesi beyin serotonin sentezini ve onun son ürünü olan 5 HIAA'yı düşürmesi demektir (9,13).

#### 5-Hidroksitriptofan'ın Depresif Hastalarda Serum Kortizol Düzeyine Etkisi:

5-HT bağımlı hormonlar olarak özellikle prolaktin, Growth hormon ve kortizol bilinir. Farelerde yapılmış çalışmalarda serotonerjik stimülasyonun kortizol sekresyonunu arttırdığı bilinir. 5-Hidroksitriptofan'ında (5-HTP) insanlarda ve maymunlarda kortizol sekresyonunu arttırdığı gözlenmiştir. Yeni yapılmış başka bir çalışmada da 5-HT agonisti N,N dimetiltriptaminin kortizol sekresyonunu arttırdığı gözlenmiştir. Kortizol sekresyonunun öteki 5-HT agonistleri quipazine mateale ile de arttırıldığı gösterilmiştir (14). Maschak'ın bildirdiğine göre de i.v. verilen 0.8 mg/kg 5-HTP'nin (periferik dekarboksilaz inhibitörü Karbidopa verildikten sonra) kortizol konsantrasyonunu büyük boyutlarda arttırdığı tesbit olunmuştur (14). Depresif hastalarda özellikle intihar potansiyeli olan hastalarda 5-HTP indüklü serum kortizol artışının diğer depresiflere göre çok daha belirgin olduğu bilinmektedir. Depresyonda 5-HT azalmasına bağlı olarak gelişen 5-HT reseptörlerindeki süpersensitivite hali bu duruma neden olur. Bu

durum depresif intihar vaalarında beyinde artmış 5-HT<sub>2</sub> reseptör sayısında anlaşılabilir (9,13). 5-HT<sub>2</sub>'lerin serum kortikosteroid artışını modüle ederler (14). Direkt etkili agonist fenfluramin'in de kortizol değerini depresif hastalarda, normallele karşılaştırıldığında arttırmaktadır. Antidepresif tedaviden sonra ise bu etki azalır. Çünkü trisiklik antidepresanlar uptake 1'in inhibisyonu sonucu sinaptik aralıkta 5-HT miktarını artırarak postsinaptik 5-HT reseptörlerini duyarısızlaştırır. Sonra da verilen fenfluramin ise yeterince etki yaratamamakta ve kortizol değerini yeterince yükseltmemektedir (15).

#### KAYNAKLAR

- 1- Halbreich,U. et al: Cortisol Secretion in Endogenous Depression, I. Basal Plasma Levels. Arch.Gen.Psychiatry, Vol. 42, 904-908, 1985.
- 2- Halbreich,U. et al: Cortisol Secretion in Endogenous Depression, II. Time-Related Functions. Arch. Gen. Psychiatry, Vol.42, 909-914, 1985.
- 3- Potter,W,Z., et al: Biological Findings in Bipolar Disorders. Review of Psychiatry, (eds) Hales, R., E., Frances, A., J., Washington, American Psychiatric Press, Inc., 1987, 32-60.
- 4- Rothschild, A.,Ö., et al: Relationships Between Brain CT Scan Findings and Cortizol in Psychotic and Nonpsychotic Depressed Patients. Biol. Psychiatry, 26: 565-575, 1989.
- 5- Sachar,E., J., et al: Disrupted 24-Hour Patterns of Cortisol Secretion in Psychotic Depression. Arch. Gen. Psychiatry, Vol. 28, 19-24, 1973.
- 6- Charlton, B. et al: A Combined Study of Cortisol, ACTH and Dexamethasone Concentrations in Major Depression, Multiple Time-Point Sampling. British Journal of Psychiatry, 150, 791-796, 1987.
- 7- Linkowski, P., et al: The 24-Hour Profile of Adrenocorticotropin and Cortisol in Major Depressive Illness. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 61, No.3, 429-438, 1985.
- 8- Whalley, L., et al: Glucocorticoid receptors and depression. British Medical Journal, Vol.292, 859-861, 1986.
- 9- Schildkraut, J. et al: Affective Disorders: Biochemical aspects. Comprehensive Textbook of Psychiatry, (Eds) Kaplan, H.I., et al: Vol.2, Baltimore, London Williams and Wilkins, 1985, 769-778.
- 10- Poland,R. et al: Differential Effects of Scopolamine on Nocturnal cortisol Secretion, Sleep architecture, and REM Latency in Normal Volunteers: Relation to Sleep and Cortisol Abnormalities in Depression. Biol Psychiatry, 25: 403-412, 1989.
- 11- Siegel, B. et al: Cognitive Impairment and Cortisol Resistance to Dexamethasone Suppression in Elderly Depression. Biol. Psychiatry, 25: 229-234, 1989.
- 12- Rubin, R., T., et al: Neuroendocrine Aspects of Primary Endogenous Depression. Arch.Gen.Psychiatry, Vol.44, 328-336, 1987.
- 13- Ceylan, M., E., Abay, E.: Nörotransmitterler ve Depresyon, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1988, 14-41.
- 14- Meltzer, H., Y., et al: Effect of 5-Hydroxytryptophan on Serum Cortisol Levels in Major Affective Disorders. Arch.Gen.Psychiatry, Vol. 41, 366-374, 1984.
- 15- Lopez-Ibor, J.J.: The involvement of Serotonin in Psychiatric Disorders and Behaviour. British Journal of Psychiatry, 153 (suppl.3), 26-39, 1988.