



DERLEME / REVIEW

Stres ve beyin: psikiyatrik hastalıklarda kortizolün yeri

Stress and the brain: the role of cortisol in psychiatric diseases

Özlem Dal¹, Mehmet Emin Demirkol¹

¹Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

Abstract

Cortisol is a glucocorticoid that plays a crucial role in the stress response and is regulated via the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Dysfunctions in this axis can lead to various pathologies in the endocrine, cardiovascular, immunological, and neurological systems. In recent years, with a better understanding of the pathophysiology of many psychiatric disorders, the relationship between cortisol and these disorders—particularly in connection with chronic stress—has become a significant area of research. Studies indicate that chronic stress and elevated cortisol levels can cause negative changes in the brain, particularly in regions such as the hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. The review aims to highlight the effects of stress on human health, emphasizing that it goes far beyond short-term psychological distress, by comprehensively addressing the relationship between cortisol and psychiatric disorders under a unified title. This article discusses the pathophysiology, diagnostic methods, and treatment approaches related to cortisol-associated psychiatric disorders.

Keywords: Stress, cortisol, depression, post-traumatic stress disorder, bipolar disorder, schizophrenia

Öz

Kortizol, stres yanıtında önemli bir rol oynayan bir glukokortikoiddir ve hipotalamus-pitüiter-adrenal (HPA) aks üzerinden kontrol edilir. Bu eksenindeki aksaklıklar, endokrin, kardiyovasküler, immünolojik ve nörolojik sistemlerde çeşitli patolojilere yol açabilir. Son yıllarda birçok psikiyatrik hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla, kortizolün özellikle kronik stresle bağlantılı olarak bu hastalıklarla ilişkisi önemli bir araştırma konusu olmuştur. Çalışmalar, kronik stres ve yüksek kortizol seviyelerinin beyinin özellikle hipokampus, amigdala ve prefrontal korteks gibi bölgelerde olumsuz değişimlere neden olabileceğini göstermektedir. Derlemede kortizol ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi kapsamlı bir başlık altında toplayarak stresin insan sağlığına kısa süreli ruhsal sıkıntı olmaktan çok öte etkilerine dikkat çekmek amaçlanmıştır. Bu makalede, kortizol ile ilişkili psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisi, tanı yöntemleri ve tedavi yaklaşımları ele alınmaktadır.

Anahtar kelimeler: Stres, kortizol, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu, bipolar bozukluk, şizofreni

GİRİŞ

Kortizol, stres yanıtında merkezi bir rol oynayan bir glukokortikoid hormondur ve adrenal bezlerden salgılanarak metabolizma, bağışıklık sistemi ve fizyolojik süreçleri düzenler. Kronik stres altında, kortizol seviyeleri sürekli yüksek kalabilir ve bu durum hem fizyolojik hem de psikolojik sağlık üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir¹.

Psikiyatrik hastalıklar, dünya genelinde yaygın olarak görülen ve bireylerin yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen durumlar arasındadır. Psikiyatrik hastalıklar,

özellikle majör depresif bozukluk, anksiyete bozuklukları, bipolar bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) kortizol düzeyleri ile yakından ilişkilidir. Yüksek kortizol seviyeleri, beyin yapısında ve işlevinde değişikliklere yol açarak bu hastalıkların gelişimini tetikleyebilir ya da mevcut semptomları kötüleştirebilir¹.

Çoğu psikiyatrik hastalıklar ve kortizol arasındaki ilişki yıllar içinde net bir şekilde gösterilse de çalışmalarda hastalıkların genetik yükleri ve tedaviye olan yanıtların kortizol seviyeleri ile olan ilişkisi konusunda henüz bir fikir birliğine varılmamıştır. Bu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özlem Dal, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye

E-mail: oozlemdal@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 05.11.2024 Kabul tarihi/Accepted: 04.12.2024

alandaki yapılacak daha kapsamlı ve kontrollü çalışmalar ile hastalıkların prognozu ve kortizol arasındaki ilişkinin aydınlatılması mümkün olacaktır¹.

Bu makalede, kortizol hormonunun psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi, anormal kortizol düzeylerinin ruh sağlığı üzerindeki etkileri, hastalıkların patofizyolojisi, tanı süreçleri ve tedavi yaklaşımları ele alınacaktır. Ayrıca, kortizolün ruh sağlığı üzerindeki etkilerini anlamının, bu hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde kritik bir öneme sahip olduğuna dikkat çekilecektir.

STRES TANIMI

Stres, biyolojik bir tepki uyandırabilen içsel veya dışsal tüm uyaranlara verilen isimdir. Uyarının türüne, zamanlamasına ve ciddiyetine bağlı olarak stres, homeostazdaki küçük değişikliklerden yaşamı tehdit eden durumlara kadar çeşitli etkiler yaratabilir. Bu kapsamlı etkileri nedeniyle stres, uzun yıllar boyunca birçok alanda araştırmalara konu olmuştur². Bu derleme makalede, stresin ana hedefi olan beyin üzerindeki etkileri ve bu etkilerle ilişkilendirilen psikiyatrik hastalıklar ele alınacaktır.

STRES HORMONLARI

Adrenal hormonlar, yani katekolaminler (epinefrin ve norepinefrin) ve glukokortikoidler (kortizol gibi), stres ve duygusal olarak uyandıran olaylar sırasında salgılanarak organizmanın stresle başa çıkma yeteneğini etkiler. Bu hormonlar, stres sisteminin diğer bileşenleriyle birlikte bilişsel işlevler üzerinde de önemli etkilere sahiptir⁵.

Glukokortikoid hormonlar hafıza konsolidasyonunu doza bağlı olarak artırır. Glukokortikoid üretiminin engellenmesi, hafıza konsolidasyonunu bozarken, aynı zamanda stres ve epinefrin kaynaklı hafıza gelişimini de engeller. Ancak, glukokortikoidlerin akut (kısa süreli) uygulamaları, öğrenme veya bilgi edinme işleminden hemen önce ya da hemen sonra verildiğinde hafızayı güçlendirme etkisine sahiptir. Öte yandan, yüksek glukokortikoid seviyeleri, daha önce öğrenilmiş bilgilerin hatırlanmasını zorlaştırabilir. Bu bulgular, adrenal hormonların hafıza süreçleri üzerinde nasıl karmaşık ve çift yönlü etkiler yapabileceğini ortaya koymaktadır⁸.

Glukokortikoidler

Glukokortikoidlerin hafıza konsolidasyonunu artırıcı etkileri, amigdalanın noradrenerjik sisteminin

bütünlüğüne bağlıdır. Kapsamlı kanıtlar, amigdalanın epinefrinin hafıza konsolidasyonu üzerindeki etkilerine aracılık etmede kilit bir rol oynadığını göstermektedir. Ancak epinefrin, kan-beyin bariyerini kolayca geçemediği için, periferik-merkezi bir yol amigdala aktivitesi üzerindeki etkilerine aracılık ederek hafıza konsolidasyonunu modüle eder. Katekolaminlerin aksine, glukokortikoid hormonlar beyne kolayca girer ve doğrudan hücre içi adrenal steroid reseptörlerine bağlanırlar^{6,8}.

Cinsiyet faktörü

Bilişsel işlev ve duyguların hormonal bozuklukları, genellikle kadınlarla ilişkilendirilse de, erkekleri de etkileyebilir. Kadınların hormonal döngüleri, adet döngüsü ve hamilelik sırasında aylık hormonal değişimlerle şekillenirken, erkeklerin hormonal dengeleri de benzer şekilde bilişsel işlevleri etkileyebilir. Ancak erkekler üzerinde yapılan çalışmalar sınırlıdır ve çoğu araştırma, özellikle kadın hormonlarına odaklanmıştır³.

Bu farklılıkların hormonal etkilerin yanı sıra, genetik, çevresel ve kültürel faktörlerden de kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Cinsiyetler arasındaki bilişsel işlev farklılıklarının daha iyi anlaşılabilmesi için, erkeklerde hormonal bozukluklar ve bilişsel işlevler üzerine daha fazla araştırma yapılması önemlidir. Böylece, her iki cinsiyetin bilişsel yetenekleri üzerindeki hormonal etkiler daha iyi anlaşılabilir ve klinik yaklaşımlar geliştirilebilir³.

STRES VE BELLEK

Bellek, bilgiyi saklama ve daha sonra hatırlama yeteneği olarak tanımlanır ve beynimizin hayatta kalmak için gerekli temel biyolojik işlevlerinden biridir. Anılar, kimliğimizi şekillendirir; düşüncelerimize ve kararlarımıza rehberlik ederken duygusal tepkilerimizi etkileyerek bizi biz yapan unsurlardan birini oluşturur^{9,10}.

Stres, miktar, zamanlama ve maruziyet süresine bağlı olarak birçok mekanizma aracılığıyla tüm sistemler üzerinde çeşitli değişikliklere yol açar. Sinir, kardiyovasküler, endokrin ve immün sistemler üzerinde genellikle patolojik etkiler yaratan stresin fizyolojik süreçlerdeki rolü de yıllar içinde yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır⁹. Stresin hafıza üzerindeki etkileri, stresli olaylara yanıt olarak salınan birçok nörotransmitter, hormon ve peptidin etkisiyle

yönlendirilir. Bu stres araçları, bireyin duruma uygun şekilde yanıt vermesini sağlayarak “savaş ya da kaç” tepkisini destekler. Ardından, birbiriyle bağlantılı bilgileri rasyonelleştirme ve depolama aşaması izlenir. Bu nedenle, hafıza süreçlerinde stresle ilgili değişiklikler, stresörlere davranışsal adaptasyonun önemli bir parçasıdır. Stres, başlangıçta duygusal olarak önemli olayların öncelikli dikkat ve değerlendirilmesine yol açarak, yerleşik alışkanlıklara güveni artırır ve en alakalı bilgilerin depolanmasını teşvik eder^{9,11}. Genel olarak bu süreç oldukça değişken olsa da, aşırı güçlü veya anormal stres etkisi, bilişsel işlemleri uyumsuz hale getirebilir⁹.

Hafızanın işlevi ve kısa süreli hafızanın uzun süreli hafızaya dönüşümü, beynin en yüksek glukokortikosteroid reseptör yoğunluğuna sahip olan ve strese en yüksek yanıtı gösteren alanlarından biri olan hipokampusla bağlıdır². Bu nedenle, son yıllarda hipokampus ile stres arasındaki ilişki çok sayıda araştırmanın konusu olmuştur. Araştırmalar, stresin hipokampus bölgesinde fonksiyonel ve yapısal değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir. Kronik stres, plazma kortizol düzeylerinde bir artışa neden olarak, hipokampus dokusunda azalmış nörojeneze, dendritik dalların sayısında azalmaya ve nöronların sayısındaki yapısal değişikliklere sebep olabilir. Glukokortikosteroidler, hipokampus hücrelerinin uyarıcı amino asitlere duyarlılığını artırarak ve hücre dışı glutamat seviyelerini değiştirerek nöronların metabolizmasını etkileyebilir¹².

Stres sırasında hafıza sürecine iki ana faktör katılır: Birincisi, bazolateral amigdala bölgesinde anıların duygusal yönlerini yaratan noradrenalin, ikincisi ise bu süreci kolaylaştıran kortikosteroidlerdir. Stresin hafızayı her zaman olumsuz etkilemediği, bazı özel koşullarda stresin hafızayı iyileştirebileceği de gözlemlenmiştir. Örneğin, öngörülemez ve yaşamı tehdit eden durumlar, beynin işlevini ve hafızayı geçici olarak iyileştirebilir².

Hafızayı güçlendirme süreci genellikle stres sonrası pekiştirilir. Çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında, öğrenmeden kısa bir süre sonra glukokortikosteroidlerin veya stresin uygulanmasının hafızayı iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak, strese maruz kalmanın hafıza olaylarının alınmasını azaltabileceği ve bellek depolaması için güncellenmiş verilerin rekabetinden kaynaklanabileceği de bilinmektedir. Sonuç olarak, stresin hafıza üzerindeki etkileri, maruz kalma süresi ve stresin zamanlamasına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir².

STRES VE BİLİŞ

Biliş, çevreden gelen uyarıların algılanması ve ardından öğrenme, karar verme, dikkat ve yargı gibi süreçleri içerir². Stresin biliş üzerindeki etkileri, stresin yoğunluğuna, süresine, kökenine ve büyüklüğüne bağlı olarak değişiklik gösterir. Benzer şekilde hafıza gibi biliş de esas olarak hipokampus, amigdala ve temporal lobda gerçekleşir. Stresin biliş üzerindeki net etkisi genellikle bilişte bir azalma olarak gözlemlenir; bu nedenle strese azaltmak için atılan davranışsal adımların bilişsel işlevlerde artışa yol açtığı düşünülmektedir¹³. Stresin hem akut (katekolaminler aracılığıyla) hem de kronik (glukokortikosteroidler aracılığıyla) biliş üzerinde etkileri vardır. Akut etkiler, esas olarak beta-adrenerjik etkiler nedeniyle oluşurken, kronik etkiler gen ekspresyonundaki değişikliklerle uzun vadede indüklenir^{14,15}.

Araştırmalar, kronik stresin artmış IL-6 ve plazma kortizol seviyeleri gibi komplikasyonlara yol açarken, BDNF ve cAMP gibi faktörlerin azalmasına neden olabileceğini göstermiştir. Bu durum, depresyon ve duygudurum bozuklukları olan bireylerde gözlemlenen bilişsel problemlerle benzerlik göstermektedir. Ayrıca, interlökinler ve TNF- α gibi artan inflamatuvar faktörler, stres ve duygudurum temelli bilişsel bozukluklar arasında fizyolojik bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Glukokortikosteroid salgısındaki azalma ise yetişkinlerde uzamsal hafızanın korunmasına ve nöroprotektif etkilere yol açabilmektedir. Bu durum, stresin bilişsel süreçler üzerindeki karmaşık ve çok yönlü etkilerini bir kez daha ortaya koymaktadır¹⁴.

KORTİZOL İLİŞKİLİ PSİKİYATRİK HASTALIKLAR

Fizyolojik koşullar altında, kortizol konsantrasyonlarındaki değişiklikler vücudun strese uygun tepkisini belirler. Sağlıklı yetişkinler günlük ritimde 10 ila 20 mg kortizol salgırlar. Bu, stresli durumlarda ve vücudun sirkadiyen ritmi bozulduğunda, örneğin uyku-uyanıklık ritmi bozulduğunda önemli ölçüde değişir. Kortizol sekresyonunun geri kazanımı nispeten yavaştır; Dahası, glukokortikosteroidler böbreklerdeki, akciğerlerdeki ve kaslardaki biyolojik saat genlerinin ekspresyonunu değiştirir ve bu da sirkadiyen saatin yeniden senkronizasyonunu daha da yavaşlatabilir¹⁷.

Glukokortikoidler beyne kolayca nüfuz eder. Merkezi sinir sisteminin işleyişindeki fizyolojik rolleri

bilinmemekle birlikte, normal konsantrasyonlarının nöronların yeterli nöroplastisitesini, büyümesini ve farklılaşmasını sağladığı ve anormal konsantrasyonların hem davranışı hem de bilişsel işlevi etkileyebileceği varsayılmaktadır. Başlangıçta aşırı kortizol seviyeleri öforiye neden olur, ancak beynin yüksek konsantrasyona uzun süre maruz kalması sınırlılık, duygusal değişkenlik ve depresyon gibi diğer psikolojik semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir¹⁵.

Majör depresif bozukluk

Depresyon, dünyadaki en yaygın ruhsal bozukluklardan biridir ve genellikle depresif ruh hali ile azalmış psikomotor dürtü gibi belirtilerle kendini gösteren karmaşık ve çok faktörlü bir hastalıktır. Ayrıca, sirkadiyen ritim bozuklukları (örneğin uyku bozuklukları), anksiyete, ağrı, iştah değişiklikleri ve diğer somatik semptomlar da eşlik edebilir. Hastalar genellikle intihar düşünceleri, suçluluk duyguları ve ilgi kaybı yaşarlar. Depresyon, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, hormonal bozukluklar, viral enfeksiyonlar, B ve D vitamin eksiklikleri gibi diğer durumlarla da ilişkili olabilir¹⁷.

Depresyonun gelişimi üzerine çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Bu hipotezler, nöroendokrin, nöroaminerjik ve nörotrofik sistemlerin yakın ilişkisi nedeniyle birbiriyle tamamlayıcıdır¹⁸. Bu hipotezlerden biri de HPA aksı disfonksiyonu gibi endokrin bozukluklardır. Bu hipotez, kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) salgılanmasındaki bozuklukları içerir ve bozulmuş bir geri bildirim mekanizmasını ifade eder^{18,19}.

Hipotalamus-pituiter-adrenal eksenindeki düzensizlik, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) geninin transkripsiyonunun baskılanmasına katkıda bulunur. BDNF, özellikle hipokampusta bulunan glikoprotein reseptörleri ile ilişkilidir. Majör depresyon ve şiddetli stres durumlarında, kortizol reseptörlerinin uzun süreli maruziyeti, BDNF sentezinin ve salgılanmasının azalmasına yol açar. Bu da, başta hipokampus olmak üzere bazı beyin yapılarında nörodejeneratif değişikliklere neden olur^{18,20}.

Kronik kortizol fazlalığı, serotonin üretimi için gereken triptofanın azalmasına ve serotonin reseptörlerinin yoğunluğu ve reaktivitesinin düşmesine neden olabilir. Kullanılan antidepressanların BDNF salgısını artırarak strese

karşı etki ettiği tahmin edilmektedir. Ayrıca, bu ilaçlar nörotransmitterleri ve amin reseptörlerini aktive ederken, HPA ekseninin aktivitesini de normalleştirir. Bu, CRH seviyelerini ve dolayısıyla ACTH ve kortizolü azaltır¹⁷.

Bipolar bozukluk

Bipolar bozukluk, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip, yaşam süresini yaklaşık 10 yıl kısaltan ciddi bir psikiyatrik hastalıktır. İntiharın yanı sıra, kardiyovasküler hastalıklar gibi yüksek oranda görülen somatik hastalıklar, artan mortalitenin ana nedeni olarak gösterilmiştir. Özellikle, bipolar bozukluk tanılı hastaların genel popülasyona kıyasla tip 2 diyabet mellitus geliştirme riskinin üç kat daha fazla olduğu kanıtlanmıştır. Bozulmuş glukoz metabolizması ile birlikte görülen bu komorbidite, yalnızca kardiyovasküler riski artırmakla kalmaz, aynı zamanda duygudurum bozukluğunun daha ağır bir klinik tablosuyla ilişkilendirilmiştir²¹.

Mevcut literatür, bipolar bozukluk ile HPA eksenini hiperaktivitesi arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir; ancak normal veya azalmış HPA eksenini işlevselliği de bildirilmiştir. Hiperkortizolizm, glukoz ve diğer metabolik değişikliklere yakınlık sağlayarak kardiyovasküler hastalık riski artırabilir. Bu nedenle, bipolar bozuklukta HPA eksenini aktivitesi ile glukoz metabolizması arasında karşılıklı bir etkileşim olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, glukoz metabolizması bozukluğu olan bipolar bozukluk tanılı hastalarda, belirgin yapısal ve kimyasal beyin değişikliklerinin mevcut olduğu gösterilmiştir. Örneğin, diyabetik bipolar bozukluk tanılı hastaların prefrontal N-asetil aspartat seviyelerinin, normal glisemik bipolar bozukluk tanılı hastalara göre daha düşük olduğu bulunmuştur ve bozulmuş glukoz metabolizması olan bipolar bozukluk tanılı hastaların hipokampal ve bölgesel kortikal hacimlerinin daha küçük olduğu tespit edilmiştir²¹.

Özellikle hipomani ve/veya depresyon dönemlerinde artmış HPA eksenini aktivitesi gözlemlenmiştir. HPA eksenini aktivitesi, bipolar bozukluk ile ilişkilendirilmesinin yanı sıra uyku düzenleri ve kalitesi ile de güçlü bir ilişkiye sahiptir. Sabah yüksek tükürük kortizol seviyeleri, kronik uykusuzluk semptomlarıyla bağlantılıdır; ayrıca altı saatten az uyku süresine sahip bireylerde sabah kortizol yanıtının azaldığı, ancak gün boyunca daha düz bir kortizol döngüsünün gözlemlendiği bildirilmiştir. Uyku bozukluğu, hem depresif hem de mani

dönemlerinin belirgin bir özelliğidir ve hem öznel hem de nesnel ölçümlerle kanıtlanmıştır²².

Travma sonrası stres bozukluğu

İlginç ve belki de beklenmedik bir şekilde TSSB, yüksek glukokortikoid seviyeleriyle değil, aksine TSSB tanılı bireylerde sağlıklı insanlara kıyasla daha düşük kortizol seviyelerine yol açabilen artmış HPA aksı geri bildirimini ile karakterize edilir. Ayrıca, bozulmuş HPA aksı düzenlemesi ve periferik kan mononükleer hücrelerinde artan glukokortikoid reseptörü sayısı, TSSB için travma öncesi bir risk faktörünü temsil edebilir²³.

Travmatik bir olaydan sonra ilk 12 saat içinde başlayan yüksek doz kortizol tedavisinin daha sonraki TSSB riskini azalttığını göstermektedir. Kortizol konsolidasyonun bozulmasına veya travmatik anıların hatırlanmasında azalmaya sebep olduğundan travmatik olay sonrası yapılan uzun süreli glukokortikoid tedavileri ile bu anıların yeniden deneyimlenmesi ve pekiştirilmesi engellenebilir²³. Bu tedavinin işlevselliği üzerine araştırmalar devam etmektedir.

Şizofreni

Şizofreni tanılı hastalarda, özellikle de ilk epizod psikoz tanılı hastaların saç kortizol konsantrasyonlarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yüksek psikoz riski taşıyan ve şizofreni hastalarının genellikle kontrol grubuna göre daha yüksek bazal kortizol seviyelerine sahip olduğu bilirse de, araştırma HPA eksenini bozukluğunun aktif psikoz dönemlerinde farklı şekillerde ortaya çıkabileceğini öne sürüyor. Çalışmalar, HPA eksenini stres sisteminin sürekli aşırı yüklenmesinin akut hastalık dönemlerinde işlevini yitirebileceği teorisini ortaya atsa da, bu bulgunun doğrulanması için daha fazla araştırma gerekmektedir²⁴.

Ayrıca, bazı çalışmalar da saç kortizol ile akut kortizol ölçümleri arasında bir fark olduğunu göstermiştir, bu nedenle saç kortizol konsantrasyonlarının şizofrenide HPA eksenini işlevinin farklı bir yönünü yansıttığını yansıtmadığını belirlemek için her iki ölçümü de içeren daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmalıdır²⁴.

Çalışmalar aynı zamanda metabolik sendromla bağlantılı olarak saç kortizol konsantrasyonlarının zamanla arttığını göstermiştir. Bu bulgu, şizofreni hastalarında gözlemlenen yüksek kortizol

seviyelerinin komorbid metabolik risk faktörleriyle ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir. Şizofreni ve kardiyovasküler hastalık riskini birleştiren biyomarker olarak saç kortizol konsantrasyonlarının öngörücü değerini inceleyen, aynı zamanda HPA eksenini işlevine ilişkin genetik, epigenetik ve inflamatuvar belirteçleri de kapsayan uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır²⁴.

PSİKIYATRİK TEDAVİLER

Önceki araştırmalar, HPA eksenini anormalliklerinin birçok zihinsel bozukluğa eşlik ettiğini ve kortizol sekresyonundaki değişikliklerin psikoz gibi durumlarda yaklaşan hastalığı gösterebileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca, depresyon gibi rahatsızlıklarda kortizol konsantrasyonları, hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, psikotrop ilaçların kortizol seviyeleri üzerindeki etkilerini araştırmak önemlidir. Bu ilaçlar, kortizol salgısını normalleştirerek hastanın iyileşmesiyle orantılı bir düzelmeye sağlayabilir mi sorusu, tedavi süreçlerinin etkinliğini anlamada kritik bir rol oynayabilir²⁵.

Antidepresanlar

Antidepresanlar, kortizol sekresyonu üzerindeki etkileri açısından sıkça incelenmiş ve HPA eksenini üzerindeki farklı etkileri gözlemlenmiştir. CRH reseptörlerine etki ederek kortizol salgısını azaltabilir, trisiklik antidepresanlar ise glukokortikoid reseptörü mRNA seviyelerini artırarak inhibitör geri bildirim mekanizmasını destekler. Ancak, antidepresanların kortizol üzerindeki etkileri, ilacın türüne ve hastanın sağlık durumuna göre değişkenlik gösterir^{25,26}.

Örneğin, SSRI grubu ilaçlardan sitalopram, sağlıklı gönüllülerde kortizol seviyelerini artırabilirken, reboksetin kortizol üzerinde belirgin bir etki yapmaz. Venlafaksin, serotonin yoluyla HPA eksenini etkileyip kortizol artışına neden olabilir. Tianeptin ise HPA eksenini doğrudan inhibe ederek kortizol salgısını azaltır ve nöronal plastisiteyi artırır²⁶.

Depresyon tedavisinde trisiklik antidepresanlar kortizol seviyelerini düşürebilir, ancak tam normalleşme birkaç hafta sürebilir. SSGİ ve trisiklik antidepresanlar karşılaştırıldığında, eski nesil antidepresanların kortizol sekresyonunu daha güçlü şekilde değiştirdiği gözlemlenmiştir. Mirtazapin ise HPA eksenini normalleştirerek kortizol salgısını azaltır, ancak bu etki depresyon hastalarında daha karmaşık olabilir. Sonuç olarak, antidepresanların kortizol üzerindeki etkisi kullanılan ilacın türüne,

dozuna ve bireysel farklılıklara bağlı olarak değişkenlik gösterir²⁶.

Antipsikotikler

Atipik antipsikotikler (olanzapin, risperidon, sertindol, klozapin) en sık şizofreni tedavisinde kullanılmaktadır ve şizofreni hastalarında HPA eksenini aktifliğinde değişiklikler gözlemlenmektedir. Şizofreni hastalarında risperidon ve haloperidol tedavisiyle ilgili çalışmalar, yüksek kortizol seviyelerinin negatif semptomlarla ilişkili olduğunu doğrulamıştır. Ancak, hem risperidon hem de haloperidol ile 12 haftalık tedavi sonrasında kortizol seviyelerinin normaleştiği ve hastalığın semptomlarında hafifleme olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, HPA ekseninin dengeye gelmesinin, şizofreni tedavisinde semptomların iyileşmesiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir^{25,28,29}.

Kombine terapi

Psikotrop ilaç gruplarının kortizol seviyeleri üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar, genellikle tedaviye yanıt ile kortizol seviyelerindeki değişiklikleri ve hastanın iyileşme durumunu karşılaştırmaktadır. Bir çalışmada, depresyon tedavisi gören hastalarda essitalopram ve ketiapin ile uygulanan monoterapi ve kombinasyon tedavisinin kortizol seviyeleri üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, kombinasyon tedavisinde kortizol seviyelerindeki azalmanın daha belirgin olduğunu ve bunun hastanın iyileşmesine olumlu yansıdığını göstermiştir. Genellikle, kombinasyon tedavisinin ilaca dirençli depresyonda daha etkili olduğu kabul edilmektedir^{25,27}.

LABORATUVAR TETKİKLERİ

Kortizol, sabah, öğle ve akşam ölçülebilir ve salgılanması döngüseldir; en yüksek seviyeler sabah görülür. Sabah kortizol uyanış tepkisi (CAR), sağlıklı bireyler ile ruhsal bozuklukları olanlar arasında farklılık gösterebilir ve bu fark, psikiyatrik hastalıkların göstergesi olabilir. Bu nedenle, farklı zaman dilimlerinde birkaç örnek alınarak izlenir^{25,30}.

Tükürük, plazma ve idrar kortizol analizleri, dolaşımdaki gerçek zamanlı kortizol seviyelerini (plazma, tükürük) veya belirli bir süre boyunca ortalama kortizol atılımını (genellikle 24 saat, idrar) güvenilir bir şekilde ölçmektedir. Buna karşın, saç kortizolü, daha uzun vadeli (aylara kadar) stres ve

endojen kortizol seviyelerini yansıtır. Saç örnekleme, geriye dönük inceleme yapabileme imkânı sunar, invazif değildir. Saç büyüme hızı ayda yaklaşık 1 cm olduğundan, saç örnekleri ile altı aya kadar geriye dönük kortizol seviyeleri ölçülebilir^{25,30}.

Bazı durumlarda, kortizol seviyelerini değerlendirmeden önce, eksojen kortikosteroid (dekstrametazon/DEX) ile yapılan testler uygulanır. Dekstrametazon, ACTH ve dolayısıyla kortizol seviyelerini düşürür, bu teste dekstrametazon supresyon testi(DST) denir. Bu test, Cushing sendromu ve depresyon tanısında kullanılır. Ayrıca, DEX/CRH testi de yapılabilir; bu testte, oral deksametazon sonrası kortikoliberin enjeksiyonu ile ACTH ve kortizol salgısı uyarılır, bu test ise depresyon tanısı için kullanılır^{25,30}.

SONUÇ

Kortizol, yalnızca metabolizmayı düzenleyen bir steroid hormon olmakla kalmayıp, aynı zamanda zihinsel işlevlerde de belirleyici bir rol oynar. Günlük yaşamda, kortizol seviyelerindeki artış genellikle stresin fizyolojik bir yanıtı olarak görülür. Bununla birlikte, yüksek kortizol seviyelerine uzun süreli maruziyetin nörolojik hasarlara ve psikiyatrik bozukluklara yol açabileceği bilinmektedir. Kortizolün psikiyatrik hastalıklarla olan ilişkisi, endokrin sistemin karmaşık düzenlemeleri ve beyin işlevleri üzerindeki geniş etkileri ile açıklanabilir. Bununla birlikte, bu hastalıkların tümünde kortizol seviyelerinin yükseldiği veya regülasyon bozukluklarının görüldüğü her zaman açık değildir. Bu bağlamda, kortizolün psikiyatrik hastalıklarla olan ilişkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş ve uzun süreli çalışmalar yapılması gerekmektedir. Özellikle bireyler arasında farklılık gösteren kortizol yanıtlarının, psikiyatrik hastalıkların seyirindeki rolü üzerine daha fazla veri toplanmalıdır.

Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde, kortizol regülasyonunu hedefleyen müdahaleler potansiyel olarak etkili olabilir. Ancak mevcut literatür, kortizol düzeylerinin nasıl daha etkili bir şekilde dengelenebileceği konusunda net bir yol haritası sunmamaktadır. Bu nedenle, tedavi yaklaşımlarının bireyselleştirilmesi önemlidir. Farklı psikiyatrik hastalıklar ile bireylerin biyolojik, psikolojik ve çevresel özellikleri göz önünde bulundurularak, kortizol regülasyonuna yönelik tedavi stratejilerinin kişiye özel hale getirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, kortizol ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkinin karmaşıklığı, bu alanın daha fazla bilimsel araştırma gerektirdiğini göstermektedir. Kortizolün beyin farklı yapıları üzerindeki etkilerinin detaylı bir şekilde anlaşılması ve tedavi stratejilerinin kişiye özel olarak planlanması, psikiyatrik hastalıkların daha etkili bir şekilde yönetilmesine katkı sağlayabilir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: ÖD, MED; Veri toplama: -; Veri analizi ve yorumlama: ÖD, MED; Yazı taslağı: ÖD; İçeriğin eleştirel incelenmesi: ÖD, MED; Son onay ve sorumluluk: ÖD, MED; Teknik ve malzeme desteği: ÖD; Süpervizyon: ÖD, MED; Fon sağlama (mevcut ise): yok.
Etik onay: Etik onaya gerek yoktur.
Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, McQuillan MT, Dahlke KA, Gilbert KE. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:25-41.
- Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: a review. *EXCLI J*. 2017;16:1057-72.
- Ali SA, Begum T, Reza F. Hormonal Influences on Cognitive Function. *Malays J Med Sci*. 2018;25:31-41.
- Roozendaal B, Barsegyan A, Lee S. Adrenal stress hormones, amygdala activation, and memory for emotionally arousing experiences. *Prog Brain Res*. 2008;167:79-97.
- Roozendaal B, Okuda S, de Quervain DJ, McGaugh JL. Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience*. 2006;138:901-10.
- de Quervain DJ, Roozendaal B, McGaugh JL. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*. 1998;394:787-90.
- Roozendaal B, Griffith QK, Buranday J, De Quervain DJ, McGaugh JL. The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: dependence on the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:1328-33.
- de Quervain DJ, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci*. 2000;3:313-14.
- Schwabe L, Hermans EJ, Joëls M, Roozendaal B. Mechanisms of memory under stress. *Neuron*. 2022;110:1450-67.
- Joëls M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:459-66.
- Diamond DM, Campbell AM, Park CR, Halonen J, Zoladz PR. The temporal dynamics model of emotional memory processing: a synthesis on the neurobiological basis of stress-induced amnesia, flashbulb and traumatic memories, and the Yerkes-Dodson law. *Neural Plast*. 2007;2007:60803.
- Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:434-45.
- Sandi C. Stress and cognition. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2013;4:245-61.
- Song L, Che W, Min-Wei W, Murakami Y, Matsumoto K. Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006;83:186-93.
- McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol*. 1995;5:205-16.
- Mendl M. Performing under pressure: stress and cognitive function. *Appl Animal Behav Sci*. 1999;65:221-44.
- Cui L, Li S, Wang S, Wu X, Liu Y, Yu W, Wang Y, Tang Y, Xia M, Li B. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9:30.
- Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392:2299-312.
- Kendall KM, et al. The genetic basis of major depression. *Psychol Med*. 2021;51:2217-30.
- Zhang Y, et al. BDNF enhances electrophysiological activity and excitatory synaptic transmission of RA projection neurons in adult male zebra finches. *Brain Res*. 2023;1801:148208.
- Monteleone AM, D'Agostino G, Cascino G, Marciello F, Monteleone P, Maj M. Cortisol awakening response in bipolar patients with comorbid type 2 diabetes mellitus. *World J Biol Psychiatry*. 2022;23:278-86.
- Mukherjee D, Weissenkampen JD, Wasserman E, et al. Dysregulated diurnal cortisol pattern and heightened night-time cortisol in individuals with bipolar disorder. *Neuropsychobiology*. 2022;81:51-59.
- de Quervain D, Schwabe L, Roozendaal B. Stress, glucocorticoids and memory: implications for treating fear-related disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18:7-19.
- van den Heuvel LL, Smit AM, Stalder T, Kirschbaum C, Seedat S, Emsley R. Hair cortisol levels in schizophrenia and metabolic syndrome. *Early Interv Psychiatry*. 2022;16:902-11.
- Dziurkowska E, Wesolowski M. Cortisol as a biomarker of mental disorder severity. *J Clin Med*. 2021;10:5204.

26. Okugawa G, Omori K, Suzukawa J, Fujiseki Y, Kinoshita T, Inagaki C. Long-term treatment with antidepressants increases glucocorticoid receptor binding and gene expression in cultured rat hippocampal neurones. *J Neuroendocrinol.* 1999;11:887-95.
27. Sugranyes G, Thompson JL, Corcoran CM. HPA-axis function, symptoms, and medication exposure in youths at clinical high risk for psychosis. *J Psychiatr Res.* 2012;46:1389-93.
28. Mondelli V, Dazzan P, Hepgul N, Di Forti M, Aas M, D'Albenzio A et al. Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophr Res.* 2010;116:234-42.
29. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Shen YC. Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30:1532-8.
30. Heinze K, Lin A, Reniers RLEP, Wood SJ. Longer-term increased cortisol levels in young people with mental health problems. *Psychiatry Res.* 2016;236:98-104.