

## NÖROPSİKOENDOKRİNOLOJİ

Dr. MERT SAVRUN\*, Dr. İBRAHİM BALCIOĞLU\*, Dr. OĞUZ TAN\*

### ÖZET

Psikoendokrinoloji ile ilgili tıbbi yayınlar gözden geçirilmiş ve özetlenmiştir

### SUMMARY

The medical literature on psychoendocrinology has been reviewed.

Hormonlar ve nöromodülatör peptidler büyüyen, gelişen, farklılaşan ve yaşlanan beyin üzerinde, spesifik ve sıklıkla multipl-reseptör proteinler vasıtasıyla önemli etkilere sahiptir. Beyin üzerindeki hormonal etkiler "organizasyon" ve "aktivasyon" ile ilgili etkiler olarak sınıflandırılmaktadır. Organizasyon ile ilgili etkiler nöron farklılaşması, büyümesi ve gelişmesi sırasında ortaya çıkan etkilerdir. Bu etkiler santral sinir sisteminde yapısal değişikliklere ve beyin kapasitesi ile fonksiyonlarında kalıcı bir organizasyona yol açarlar. Örnek olarak, gonadal hormonların cinsiyete spesifik normal çiftleşme davranışının gelişmesi üzerindeki rolleri gösterilebilir. Buna karşılık aktivasyonel tesirler yerleşmiş beyin fonksiyon düzeyinin hormonlarca modifiye edilmesi ile ortaya çıkan geri döndürülebilir etkilerdir. Bazı nöropeptidler önemli aktivasyonel etkiler gösterir. Örnek, kortikotropin-salgılatıcı faktör (CRF), akut strese davranış cevabı düzenler veya gastrin salgılatan bir peptid homologu olan "Bombesin" santral termoregülasyonu değiştirir (*Balcioğlu, 1988*).

Hormon ve peptidlerin beyin üzerindeki etkileri periferik tesirlerinden bağımsız fakat onlarla uyumludur. Oksitosin tarafından anelik davranışı, CRF'ce anksiyete ve uyarılma, insülince açlık ve koljesistokinince tokluğun uyarılması hormonların beyin üzerindeki etkilerinin periferik tesirleri ile nasıl uyumlu bir etkileşim içinde bulunabileceğine örneklerdir (*Koğlu, 1984*).

Son yıllarda steroid hormon reseptörlerinin ve iki tiroid reseptörünün yapılarının belirlenmesi, bu hormonların beyinde gen ekspresyonunu nasıl kontrol ettiklerini daha iyi anlamamıza yardım etmiştir.

### ADRENAL STEROİDLER

Adrenal steroidler ile beyin ilişkisi oldukça ilginçtir. Stress, limbik, sinyaller, sirkadien ritimler ve glukokortikoid "feedback"i hipotalamopituiter-adrenal aksın aktivitesini düzenleyen en önemli mekanizmalardır.

Lipofilik özellikleri sebebiyle steroidler kan beyin bariyerinden ve beyindeki nöronal hücre membranlarından diffüzyonla geçerler ve spesifik intraselüler nükleer reseptörlere bağlanırlar. Ancak, hızlı-feedback gibi bazı steroid etkileri dakikalar içinde görülür ve muhtemelen son zamanlarda tanımlanan membran reseptörleri vasıtasıyla olur (*Arslan, 1989*).

Farmakolojik çalışmalar ve moleküler klonlama çalışmaları beyinde en az 2 tip adrenal steroid reseptörü olduğunu göstermektedir. Tip I glukokortikoid reseptörü (GCR-MCR), invitro, glukokortikoid ve mineralokortikoidlere yüksek afinite gösterir ve renal mineralokortikoid reseptörüne benzer. Tip I GCR-MCR hem glukokortikoid, hem de mineralokortikoidlere cevap verir. Tip 2 GCR glukokortikoid düşük afinite gösterir ve mineralokortikoidlere olan afinitesi ihmal edilebilir (*Aron ve Tyrell, 1994*).

Beyindeki Tip 1 ve Tip 2 reseptörlerinin fonksiyonel önemi iyi bilinmemektedir. Tip 1 MCR'nün bazal düzeylerdeki (0,5-50 nM) kortizol konsantrasyonlarına, Tip 2 GCR'nün daha yüksek mesela, stres sırasında ulaşılan kortizol düzeylerine (50-100 nM) cevap verdiği ileri sürülmektedir. Böylece beyindeki glukokortikoid cevabının Tip 1 ve Tip2 GCR'lerinin koordineli etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Aldosteron ise başlıca Tip 1 GCR-MCR'ünü etkiler (*Arana, 1988*).

Hayvan modellerinde glukokortikoidler elektriksel aktivite, nörotransmisyon, seksüel davranış, saldırı, kondüsyonlu davranışlar, hafıza, beyin gelişmesi, oksijen tüketimi, uyku, duygusal süreçler, ruh hali, stres ile yaşlanma arasındaki hipokompalel me-

\* İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı

kanizmalar dahil çeşitli beyin fonksiyonlarını etkilerler. Anksiyete ve duygusal bozukluklar üzerindeki rolü açısından glukokortikoidlerin GABA kompleksine etkileri ilginçtir (*Doraisway ve ark, 1992*).

Spesifik olarak insanın gelişme süresi için glukokortikoidlerin gerekliliğini doğrudan göstermek güçtür; çünkü steroid eksikliği olan bebekler yaşayamaz. Fizyolojik düzeyde glukokortikoidler normal beyin matürasyonunda önemli bir rol oynarlar, yüksek düzeylerde ise beyin gelişmesini engelleyebilirler.

Adrenokortikal yetmezliği olan kişilerin büyük bir kısmı apati, irritabilite ve negatiflik gibi psikiyatrik belirtiler gösterirler ve belirtilerin hepsi glukokortikoid replasmanı ile genellikle düzelir. Buna karşılık hiperkortizolizmi olan hastaların yaklaşık yarısında depresyon görülür. Bu hastalardaki diğer belirtiler arasında insomnia, uyku hali, irritabilite, illüzyon ve hallüsinasyonlar, anksiyete, REM uykusunda bozukluklar, konsantrasyon eksikliği ve yorgunluk sayılabilir. İlginç olarak adrenal yetmezliği olan hastalarda sensorial yeteneklerde belirgin artış olur (*Kubn ve Schainberg, 1984*).

Major depresyonu olan hastaların yaklaşık %50-70'inde devamlı hiperkortizolemi görülür ve bu, ventrikülomegali gibi beyin değişiklikleri ile korelasyon gösterir. Alzheimer hastalığının geç safhalarında affektif bozukluk olmasına rağmen hiperkortizolemi bulunması ve dekzametazon ile supresyon olmaması ilginçtir (*Miles ve Philbrick, 1988*).

Her iki GCR'ünü yüksek yoğunlukta bulandıran hipokampus, glukokortikoidlerin varlığına çok duyarlıdır ve etkileri için önemli bir nöral hedeftir. Glukokortikoidler spesifik hipokampus bölgelerinde iskemi, eksotoksinler ve yaşlanma gibi faktörlerine zayıf olarak bağlandığı için, iskemiye takiben bu steroidin verilmesi harabiyeti arttırmaz. Glukokortikoidler artmış intrakranial basıncı azaltmak ve beyin ödemi tedavisi için yaygın olarak kullanılırlar. Çoğu steroidler muhtemelen intrakranial basınç dinamiğini etkilerler (*Arslan, 1989*).

İnsanlarda yapılan çalışmalar, strese kortizol cevabının kişiler arasında farklılıklar gösterdiğini bildirmiştir. Bazı kimseler, kortizolde canlı artış gösterirken, diğerleri ise çok az ya da hiç cevap vermezler. Eğer kişi aynı uyarıya tekrar-tekrar maruz kalırsa, bir süre sonra adrenaller cevap vermezler. Kişinin önceki deneyimi ve çevreyi azgılaması da önemlidir. Maksimal oksijen kullanımının %70'i altında egzersiz yapan tecrübeli atletler, daha az tecrübeli atletlerle karşılaştırıldığında, daha az adrenal aktivite göstermişlerdir (*Rose, 1985*).

Major depresif bozukluğu olan hastaların önemli

bir kısmında kortizol yüksektir. Artan adrenal salgısı muhtemelen artan CRH-ACTH aktivitesine bağlıdır.

Kortizol düzeyi yükselmiş hastalarda, uykuda huzursuzluk görülür, REM dönemi kısalmıştır. Pek çok depresyonlu hastada, uykunun erken dönemleri boyunca düşük kortizol seviyeleri varken, uyanmadan 2-4 saat önce kortizolde erken bir yükselme gözlenmiştir. Normalde uyku, kortizolü baskılayıcı bir fonksiyon gösterir. Uyku boyunca kontrol inhibisyonunun eksikliği, kortizol regülasyonunda bozukluğun bir işaretidir (*Nemoroff ve Prage, 1978*).

Depresyonlu birçok hastada ACTH'da yükselmiştir. Major depresyondaki hastaların yaklaşık yarısında dexametazonla kortizol supresyonu olmadığı gösterilmiştir. Supresyon kriteri olarak kortizolün 5 mgr/dl'nin altına düşmesi kabul edilmiştir. Depresyonlu hastaların, yaklaşık %40-50'sinde, özellikle endojen veya psikotik subtiplerinde, hiperkortizolizm vardır ve dexametazon supresyonuna rezistansdır (*Rose, 1985*).

Sonuç olarak, depresyonlu hastaların çoğunda hipotalamik-hipofizer-adrenal aksta bir değişiklik ortaya çıkar. Böyle bir defekt gösterilmesi major depresif hastalıkta beyin fonksiyonlarında bir anormallik olduğu düşüncesini kuvvetlendirir (*Rose, 1985*).

Şizofrenlerde panik dönemlerinde adrenal steroidler ve katekolaminler artar. Durgunluk döneminde ise normaldir. Bu, stresle ilgilidir. Bu bulgular altta yatan nöroendokrin bir anormalliğin olmadığını düşündürür. Plazma kortizol yüksekliği dexametazonla baskılanır.

Benzodiazepinler, özellikle diazepam, operasyon gibi streslerin ortaya çıkardığı kortizol cevabının artmasını engellerler.

Adrenal veya hipofizer orijinli Cushing Sendromunda olguların büyük bir kısmında psikiyatrik bozukluklar görülür. Hafif semptomlar olarak emosyonel labilite ve irritabilite artması görülür. Anksiyete, depresyon, konsantrasyon ve bellek zayıflığı görülür. Öfori, olguların çoğunda uykusuzluk veya sabah erken uyanma gibi uyku bozukluğu görülür. Standart tedaviye cevap vermeyen depresyonlu olgularda endokrin bir etyolojinin olabileceği üzerine dikkat çekilmiştir (*Styne, 1992*).

Eksojen kortikosteroid preparatları ile yapılan tedavide de Cushing Sendromundakine benzer psikolojik ve psikiyatrik bozukluklar görülür. Alınganlık, irritabilitede artma, bazen uyumsuzluk görülür. Bazı çalışmalarda yüksek plazma ACTH seviyelerinin ciddi depresif semptomlarla birlikte olduğu bildirilmektedir. Bu sebeple eksojen steroid tedavisi ve primer adrenal cushing sendromu gibi aşırı kortikosteroid ve azalmış ACTH seviyeleri ile ilişkili hastalıklardaki

psikiyatrik belirtilerin, primer cushing sendromundaki gibi artmış ACTH ve kortikosteroid düzeyleri ile kendini gösteren hastaların psikiyatrik semptomlarından farklı olması dikkati çekmektedir. Ayrıca CRH'un psikoaktif özelliği vardır (*Şarman ve Doğan, 1984*).

Apati, yorgunluk, somnolans, anoreksiya, kabus, depresyon adrenal yetmezliğin psikiyatrik özellikleridir. Konfüzyon ve organik psikozlar görülür. Kortikosteroid replasman tedavisi psikopatolojik bozuklukları azaltır.

## TİROİD HORMONLARI

Tiroid hormonları santral sinir sisteminde özellikle gelişen beyin üzerinde önemli rol oynarlar. Hem tiroksin (T<sub>4</sub>) hem de tiriiodotironin (T<sub>3</sub>) beyinde akti ve olmakla beraber T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>'e göre daha patenttir. Beyinde T<sub>4</sub>'ün aktif olarak T<sub>3</sub>'e dönüştüğü ve bu dönüşüm hızının tiroid statüsü tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (*Sürmeli, 1981*).

Tiroid hormonlarının intraselüler nükleer reseptörleri hem nöronal hem de glial hücrelerde bulunur. Dolaşımdaki hormonun kaynağı maternal tiroid olmaktan çok fetal tiroiddir. Aşırı miktarda tiroid hormonuna maruz kalınması, serebellar maturasyon indeksleri gibi çeşitli gelişim ve davranış göstergelerini hızlandırır ama bu hızlanma geçicidir ve daha sonra anormal davranışlar ve nörokimyasal değişiklikler ortaya çıkar (*Tuncer, Arslan ve ark., 1989*).

Gelişme sırasında hipotiroidizmin ortaya çıkışı şiddetli mental ve iskelet geriliğine yol açar. Tiroid hormonları işitme sisteminin gelişimini etkilediklerinden hipotiroidizmde işitme-konuşma performansında anormallikler görülebilir.

Hipertiroidizmi olan birçok hastada önemli davranış değişiklikleri olur. Bunlar arasında apati, anksiyete ve panik atakları, irritabilite ve emosyonel dengesizlik sayılabilir. tiroid fırtınasının önde gelen bulgularından biri organik delirium olabilir. Hipertiroidinin psikiyatrik belirtileri antitiroid tedavi ile kaybolur.

Miksödemde psikoz, depresyon, anhedonia (haz hissinin kaybı), psikomotor gerilik, amnezi, apati, illüzyonun yanısıra hallüsinasyonlar (paranoya) görülebilir. Tiroid hormonu ile yerine koyma tedavisi, genellikle bu semptomları düzeltir. Olağan dışı vakalarda miksödem "dğeliliği" veya organik psikoz ve demans olabilir. Tiroksin tedavisine refrakter depresyonda elektrokonvülsif tedavinin etkin olduğu bildirilmiştir (*Sürmeli, 1981*).

İlginç olarak, psikiyatrik hastalığı olan birçok hastada (major depresyon, şizofreni, alkolizm) en-

dokrin testlerle gösterilen silik tiroid disfonksiyonu bulunabilir.

İmmünoreaktif TRH'nın büyük bir kısmı beyin sapı, orta beyin, preoptik saha, septum, bazal ganglion ve serebral korteks gibi ekstrapitotalamik bölgelerde bulunur. TRH'nın beyindeki etkileri arasında, santral sinir sistemi baskılayıcılarının (barbitüratlar, etanol, anestezikler) yaptığı sedasyon ve hipotermiyi önlemesi vücut ısısında artış, gıda tüketiminde azalma ve uyarılma ile EEG aktivasyonuna yol açma sayılabilir (*Warren, 1989*).

Pekçok major depresyonlu hastada TRH'ya TSH cevabında azalma vardır. T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> ve resin T<sub>3</sub> uptake'i ve TSH normaldir. Tedaviden sonra cevap normale döner. TRH'nın TSH'ya cevabını yaş, yüksek kortizol seviyesi, hipertiroidi, lityum tedavisi, amfetaminler, östrojenler de azaltırlar. Trisiklik antidepresanların çoğu testi değiştirmezler.

Başlangıçta, depresyonlu hastalarda TRH'ya TSH cevapsızlığının sebebi olarak bunlardaki kortizol yüksekliği gösterilmiştir. Bu ilişki, şiddetli depresyonlu hastalar için hala geçerlidir. Depresyonlu hastaların geniş bir grubu üzerinde yapılan çalışmalar, hiperkortizolizm ile TRH'ya TSH cevabının birbirinden bağımsız olduğunu düşündürmüştür (*Sürmeli, 1981*).

Norepinefrin TRH salgısını artırdığı için major depresyonlu hastalarda esas anormalliğin beyin norepinefrininde azalma olduğu hipotezi ileri sürülmüştür. Alkoliklerde, anoreksiya nervozada ve normal şahısların çok azında ve diğer bazı psikiyatrik hastalıklarda TRH'ya TSH cevabında azalma görülmektedir. Zıt olarak, TRH'ya TSH cevabının artması da depresyonlu hastalarda rapor edilmiştir. Bu, otoimmün tiroidit ile birlikte olan subklinik hipotiroidiye bağlanmaktadır (*Wilson ve Jefferson, 1985*).

Primer hipotiroidi sinsi gelişen ve depresyonu taklit eden bir endokrin bozukluktur ve sık görülmektedir. Kretinizmde görülen zeka geriliği tiroid hormonlarının beyin gelişiminde bir rolü olması ile ilgilidir. Erişkinde görülen miksödemde ise psikomotor yavaşlama, letarji ve apati vardır. Depresyon, algılama bozukluğu ve seyrek olarak psikozlar (miksödem deliliği) görülür. Tat alma ve koku duyma fonksiyonlarında azalma da vardır (*Sürmeli, 1981*).

Ötiroidili depresyonlu hastalarda küçük doz tiriiodotironin (25 mgr/gün) verilmesi, antidepresan tedaviye cevabı hızlandırır.

Hipertiroidili hastalarda sinirlilik, hiperkinezi, uykusuzluk, anksiyete, huzursuzluk, yorgunluk, irritabilite sık görülür. Özellikle yaşlılarda apati, atipik depresyon görülebilir.

Psikiyatrik hastalarda tiroid fonksiyonlarının de-

ğerlendirilmesi rutin hale gelmiştir. Şizofreni, manik depresif kişilik bozukluğu olan hastaların bir kısmında (% 1-18 arası) serum T<sub>4</sub> seviyesinde ve serbest T<sub>4</sub> indeksinde artma görülmüştür. Artan hormon değerleri tedaviden sonra 1-2 hafta içinde normale döner. Depresyonda "ötiroid hasta sendromu" oldukça sıktır. Hipertiroidizmin teşhisinde kullanılan TRH stimülasyon testi depresyonda da anormal bulunabilir. Psikotik hastalarda hipertiroidizmi ekarte etmenin en iyi yolu tiroid fonksiyon testlerinin ayrıntılı incelemesi, özellikle serum T<sub>3</sub> ve hassas TSH düzeylerinin tayin edilmesidir.

Akut psikiyatrik bozukluklarda serum total ve serbest T<sub>4</sub> konsantrasyonlarında yükselmenin sebebi açık değildir. Bir düşünceye göre, T<sub>4</sub> klerensinde azalma sonucu total T<sub>4</sub> konsantrasyonunda artma ve birlikte T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e dönüşünde azalma buna sebeptir. İkinci bir düşünce ise yüksek merkezlerde TSH regülasyonunun bozulması sonucu TSH salgısının artmasıdır (Rose, 1985).

## GONADAL STEROİDLER

Gonadal steroidler santral sinir sistemi üzerinde derin ve kalıcı etkiler gösterir, gonadotropin salgısı ve seksüel davranışta cinsiyete spesifik bir gelişime yol açarlar. Gonadal steroidlere duyarlılık prenatal dönemde gelişir. Erkek ve dişi fetuslar önemli miktarlarda testosteron ve östrojen salgırlar. Östrojen reseptörleri hipotalamus, preoptik saha, amigdale ve ön hipofizde bulunur. Hipotalamustaki progesteron reseptörleri kortikositerona cevap vermese de, beyin diğer kısımlarındaki reseptörler verir. Progesteron beyni doğrudan etkiler (Rose, 1985).

Beynin gelişmesinin kritik dönemlerinde salgılanan östrojen ve androjenler gonadotropin sekresyon düzenini, seksüel orientasyonu ve cinsiyete spesifik sosyal davranışı tayin ederler. Bu etkiler 4. fetal ayda başlar. Erkeklerde genital cinsiyetin organizasyonunu takiben, gelişen testisten salgılanan testosteron beyinde spesifik morfolojik değişikliklere yol açıp "erkek" tipi ritimler davranış ve algılamayı geliştirir.

Gonadal steroidler normal çiftleşme ve sosyal davranışların gelişmesinde kritik bir rol oynarlar. İnsanların heteroseksüel, homoseksüel, transseksüel davranışlarında, prenatal dönemde gonad steroidlerinin uyardığı davranış farklılaşması anormalliklerinin etkili olabileceği ileri sürülmektedir.

Gonadal steroidlerin nöro gelişimsel etkileri ile çeşitli psikiyatrik hastalıkların prevalansındaki cinsel farklılıklar arasında ilişki kurulmuştur. Gonadal steroidlerin premenstrual sendrom patofizyolojisinde önemli rolü olduğu sanılıyor. GnRH (gonadotropin

salgılatıcı hormon) agonistleri ile ön hipofiz GnRH reseptörlerinin desensitizasyonu ve gonadotropin salgısının engellenmesi, premenstruel sendrom tedavisinde ümit verici olmuştur (Nemoroff, Prage, 1978).

Seks steroidlerinin insanlarda da önemli organizasyonel etkileri vardır. Bu konu hakkındaki görüşlerimizin çoğunu seksüel gelişimin bozulması sonucu olan konjenital anormalliklerden öğreniriz.

Günümüzde bu kızların 20 yaş civarında iken üzerlerinde yapılmış çalışmalar vardır. Bu çalışmalara göre, bunlar, genellikle fiziksel enerjilerini sporda harcarlar. Oyun arkadaşı olarak erkek çocukları seçerler, oyuncak bebeğe ve çocuk bakımına az ilgi gösteren çocuklardır. Tomboyizm (erkek davranış) gösterirler. Bu çocuklar normal kadına ait kimliğe sahip olmalarına rağmen, davranış örnekleri, erkek çocuklara daha yakındır. Bunlar intrauterin hayatta konjenital adrenal hiperplazi sonucunda adrenal androjenlere aşırı düzeyde maruz kalırlar.

Fetal hayat sırasında artmış miktarda adrenal androjenlere maruz kalan erkek çocuklarda hayatlarının herhangi bir döneminde davranış değişikliği meydana gelmemektedir. Konjenital adrenal hiperplazili çocuklarda erken puberte sıklığı artmasına rağmen saldırganlık ve oyun davranışlarında diğer erkek çocuklarla kıyaslandığında herhangi bir fark görülmemiştir (Şarman ve Doğan, 1984).

Gebe kadınlara sentetik progesteron uygulanması sonucu dişi yeni doğanların çok azında genital maskülinizasyon geliştiği gösterilmiştir. Bu kızların ilgileri, erkek çocuklar gibidir. Daha fazla erkek tomboyizmi gösterirler. Oyuncak bebekle oynamaya ilgileri oldukça azdır. Bununla beraber, çocukluklarında tomboyizm ve okul sporlarına ilgi artması görülmesine rağmen, çoğu sporu ileride bir hobi olarak seçmemektedir.

Testiküler feminizan sendromu olanlar genetik olarak erkektirler ve gerek fetal ve gerekse postnatal dönemde androjen aktivitesine karşı direnç gösterirler. Bu tip kadınlar, tipik kadın kişiliği ve kadın davranışları gösterirler ve seksüel yönelimleri heteroseksüeldir.

5- $\alpha$ -Redüktaz eksikliği erkek psödohermafroditizm grubuna girer. Bu olgularda normal erkek seviyesinde testosteron vardır. Kız olarak yetiştirilen 5- $\alpha$ -redüktaz yetmezliği olan erkekler, kız davranışı gösterebilecekleri gibi, erkek yapısını benimsedikleri takdirde, puberte zamanında yeterli testosteron verilirse, normal erkek seksüel yönelişi ve davranışı gösterirler. Bu değişiklik ihtimali de androjenlerin seksüel yetişme üzerindeki etkilerini gösterir. Bugün hala açık olmayan bir soru da, hangi hormon beynin normal maskulinizasyonundan sorumludur sorusudur.

Intrauterin androjen fazlalığının kadınların davranışları üzerine etkisi ileri dönemde olurken, erkeklerde böyle değildir. Prenatal östrojen veya progesteron fazlalığının genetik rol ve seksüel yönelme üzerine etkileri tam belli değildir. Geç gelişmiş erkeklerin sporda yeteneklerinin az olduğu, arkadaş gruplarında belirgin psikolojik engellere sahip oldukları görülmektedir. Puberteye belirgin olarak geç erişmişlerde psikolojik semptomlar yanında hipokondriyak yakınmalar, eşinden kopma, arkadaş gruplarında ve sosyal ilişkilerde gerileme, okul durumunda kötüleşme ve devasızlık, sporlarda başarısız olma gibi durumlar da ortaya çıkabilmektedir (Aron ve Tyrell, 1994).

Endokrinolojinin en eski sahalarından biri, erkekteki gonadal hormonlarla seksüel aktivite arasındaki ilişkidir. Özellikle ileri yaşlarda görülen libido azalması, endokrinolojinin en ciddi konularından birisidir. Yeterli testosteron seviyesine sahip normal bir genç erkeğe yüksek doz testosteron verilirse, onun seksüel aktivitesinde herhangi bir artış görülmez. Çok sık ilişkiye girdiğini söyleyen erkeklerin testosteron seviyesi, az ilişkiye girdiğini söyleyenlerle aynıdır. Gerek erotik filmlerin seyredilmesiyle olsun, gerekse gerçek seksüel ilişkiyle olsun ortaya çıkan seksüel aktivite beklentisi, normal insanda testosteron seviyelerinin artması için bir uyarı teşkil eder (Kubn, 1984).

Hipogonadizm oluşmuş bir erkekte seksüel libido ve güçte veya her ikisinde azalma meydana gelir. Hiperprolaktinemili erkekler, seksüel disfonksiyonu olanlara benzerler. Seksüel hislerini özellikle yeteneklerini kaybetmişlerdir. Bu hormon santral bir defekt yaratarak LH-RH'nın normal pulsatil salınımını azaltır ve kısmen periferik androjen direnci oluşturur. Hiperprolaktinemde seksüel aktivite azdır.

Östrojen tatbiki, direkt olarak depresyon ve anksiyete semptomlarını azaltmamaktadır. Menapozal hastalardaki libido kaybı ile plazma androjen ve östrojen seviyeleri arasında herhangi bir ilişki gösterilmemiştir. Birçok çalışmada menopoz sırasında uygulanan ilaçların tedavi, özellikle emosyonel problemler üzerine etkilerinin plasebo şeklinde olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber östrojenler, bazı vakalarda yararlı olabilir.

## NÖROPEPTİDLER

Nöropeptidler nöronlarda ve endokrin hücrelerde yapılır. Çoğu nöronların içindedir ve değişik beyin fonksiyonlarını yerine getirirler. Çoğu nöropeptidler aileler halinde gruplanabilir.

Nöropeptidlerin kesin görevleri ve etki mekanizmaları bilinmiyor. Nöropeptidler, diğer peptidler ve

klasik nörotransmitterler ile birlikte bulunur: CCK ise mezolimbikokortikal dopamin nöronlarında tespit edilir. Birçok nöropeptid, klasik fonksiyonuna ek olarak ve bu fonksiyonu destekleyecek şekilde ek fonksiyonlara sahiptir (Nemoroff, Prage, 1978).

Nöropeptidlerin spesifik reseptörleri vardır ve muhtemelen her peptid için birçok reseptör alt tipi bulunur. Sinyal iletim mekanizmaları ile birçok peptid için iyi bilinmemektedir.

## KORTİKOTROPİN-SALGILATICI FAKTÖR (CRF)

Bilinen fonksiyonu dışında çeşitli ekstrapotalamik beyin bölgelerinde CRF nörotransmitter görevi yapar. Lökomotor aktivitede değişiklikler, anksiyojenik davranışlar uyarılmayı düşündüren hipokampus ve EEG değişiklikleri yapar, CRF anormallikleri nöropsikiyatrik bozukluklarda tespit edilmiştir; major depresyonda serebrospinal sıvıda CRF yoğunlukları artar; intihar edenlerde CRF reseptör sayısı azalmıştır; Alzheimer hastalığında kortikal CRF reseptör sayısı artar. Bu verilere dayanarak CRF'nin stress ve duygusal uyarıyı takiben birçok sistemin cevabının santral integrasyonu ve koordinasyonunda, Alzheimer hastalığında, anksiyete ve depresyonda patofizyolojik kilit rol oynadığı ileri sürülebilir (Arama ve Nossman, 1988; Doraiswamy ve ark., 1992).

## BÜYÜME HORMONU (GH, STH)

Büyüme hormonu, stresli uyarılara oldukça fazla cevap veren bir hormondur. GH'daki yükselmeler cerrahi, kardiyak kateterizasyon, elektroşok tedavisi, gastroskopi, fizik egzersiz ve sadece psikolojik tabiatındaki uyarılar ile ortaya çıkar. GH'un salgısını uyaran diğer fizyolojik uyarılar egzersiz, şiddet veya seks filmleri seyretmek, yorucu egzersizler yapmak, ağrı veya anksiyete uyaran performans testleridir.

GH'un stresli uyarılara cevabı, glukozun kan düzeylerindeki değişikliklerden dolayı değişir, kişiler arasında farklılıklar vardır. Bir çalışmada, endişeli olan, fakat kalp kateterizasyonu sırasında sağlık personeli ile ilişkisi olan hastalarda sadece kortizolde yükselme olduğu, halbuki yine endişeli ve çekingen ama diğer kişilerle ilişkisi bulunmayanlarda hem kortizol, hem de GH'da yükselme olduğu gösterilmiştir. Bu da GH salgısının uyarılması için daha şiddetli bir stres olması gerektiğini düşündürmüştür (Doraiswamy ve ark. 1992; Rose, 1985).

## PROLAKTİN

Plazma prolaktin seviyesi cerrahi, gastroskopi, proktoskopi ve pelvik çalışmalar gibi işlemler sırasında artmaktadır.

Kadınlarda laparoskopiden 30 dakika önce de prolaktin yükselmesi gözlenmiştir. Prolaktin paraşüt atlamalarında, hareket hastalıklarında ve sınavları takiben yükselir. Tıpkı kortizolle GH'un cevap farklılıkları gibi, egzersizi takiben LH'daki büyük orandaki artışla kıyaslandığında, prolaktin seviyelerinde çok küçük artmalar görülür. Sözlü sınav stresinin prolaktin üzerine etkisinin incelendiği bir grup tıp öğrencisinde, sözlü sınavda prolaktin salgısında yükselme tespit edilmiş ve sonuç olarak da prolaktinin stres hormonu olduğu bildirilmiştir. Prolaktin, özellikle meme ucu ve aerolanın uyarılmasından sonra olmak üzere birçok cinsel uyarıya cevap verir (*Arslan, 1989; Tunçer ve ark., 1989*).

Proteini bol yemekten sonra kortizol ve prolaktinin her ikisi de yükselir. Mekanizma tam bilinmiyor, ancak sonuçlar gastrointestinal hormonların olaya katılma ihtimalini düşündürmektedir.

### TESTOSTERON

Kortizol, katekolaminler, GH veya prolaktinin tersine, stresli uyarıları takiben testosteron seviyeleri düşer. Mekanizma bilinmiyor. Başlangıçtaki deliller, glukokortikoidlerin hipofiz LH salgısını baskıladığı, ama genelde dolaşan LH'da bir değişiklik bulunmadığını düşündürmektedir. Kortizol, belki de direkt olarak testiküler siteroidogenezisi inhibe etmektedir. Yapılan çalışmalar, sözo edilen bu 2 hormonun regülasyonunun birbirinden bağımsız olduğunu düşündürmüştür.

Yenilgi ya da diğer psikolojik bir stresli uyarıdan sonra testosteron seviyelerinin düşmesi, endojen opiatların gonadotropin salgısını inhibe etmesinden, endoifin-enkefalin sisteminin aktive olmasından dolayı ortaya çıkıyor olabilir. Aday memurların temel eğitiminde ilk birkaç haftada plazma testosteron seviyesinde belirgin bir düşme olmakta ve kursun tamamlanması ile de normale dönmektedir (*Aron ve Tyrell, 1994; Kubn ve Schanberg, 1984*).

### VAZOPRESSİN (ADH)

Vazopressin birkaç ekstrapitotalamik bölgede sentez edilir. Hayvan modellerinde bazı öğrenme tiplerini ve hafızayı kolaylaştırdığı görülmektedir. Kafa travması, demans, Lesch-Hyhan Sendromu, yaşlılıkla olan hafıza kayıplarında dışarıdan verilen vazopressinin bazı ümit verici, ancak değişken sonuçları olmuştur. Ayrıca, bazı araştırmacılar "anoreksiya nervosa", şizofreni ve affektif bozukluklarda vazopressinin rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Vazopressin (ADH) hafızayı kuvvetlendirici bir doğal hormon olarak etki gösterir. İdiyopatik diabe-

tes insipitusu olan hastalarda dikkat, konsantrasyon ve bellekte aksaklık vardır. lizin vazopressin, yaşlı hastalarda mental performansı, dikkati, konsantrasyon ve bellek yeteneğini artırır. Depresyonu olanlarda şuuru artırdığı ve normal konuların öğrenimini düzelttiği görülmüştür. Vazopressin analogu demopressin, erken progresif demansı olan hastalarda yardımcı olabilir ve elektrokonvülsif tedavi ile birlikte retrograd amneziden korur (*Balcıoğlu, 1988*).

### OKSİTOSİN

Oksitosin çeşitli beyin fonksiyonlarını etkiler; bunların arasında hafıza, osmoregülasyon; prolaktin sekresyonunun düzenlenmesi, maternal ve seksüel davranışlar sayılabilir (*Doraiswamy, 1992*).

### NÖROTENSİN

Nörotensin SSS, GIK, adrenaller, pankreasta heterojen olarak dağılan bir tridekapeptiddir. Santral olarak verilen nörotensin, klinikte etkin antipsikotik nöroleptik ilaçlara benzer tarzda, mezolimbik dopamin aracılığı ile ortaya çıkan davranışları önler. Buna dayanarak nörotensinin endojen bir nöroleptik olduğu ileri sürülmektedir. Antipsikotik ilaçlarla kronik tedavi "nucleus accumbens" ve "caudate"daki nörotensin konsantrasyonlarında belirgin bir artış yapar (*Rose, 1985*).

### NÖROPEPTİD Y

Nöropeptid Y yüksek yoğunluklarda limbik saha, striatum, neokortekste; düşük yoğunluklarda ise çeşitli subkortikal sahalarda bulunur. Nöroendokrin regülasyon ve sirkadien ritimlerin, yeme-içme, seksüel ve lökomotor davranışlar dahil çeşitli beyin fonksiyonlarında, Alzheimer hastalığı ve major depresyon patofizyolojilerinde önemli olduğu düşünülmektedir (*Rose, 1985*).

### KOLESİSTOKİNİN

Bu hormon GIK ve SSS'de bulunur. Gerçek CCK gerekse kimyasal derivesi olan dekapeptid ceruletide, hayvan örneklerinde ve belki de insanda doygunluk haline sebep olur. CCK ve analogları, ağrı stimülasyonlarına duyarlılığı azaltır ve bu etkiler genellikle naloxon ile antagonize edilir. CCK'in bazı şizofrenik hastalarda antipsikotik etkisi vardır. CCK'in nukleus accumbensten dopamin salınımını inhibe ederek bazı şizofrenik hastalarda antipsikotik etki gösterdiği ileri sürülmüştür (*Kubn ve Schanberg, 1984*).

## ADRENOKORTİKOTROPIK HORMON (ACTH)

Davranış üzerine etkileri vardır. Hayvanlarda öğrenme, hareket, uyanıklık etkisine sahiptir. ACTH ve Endorfinler birbirine zıt etki göstermektedirler.

$\beta$ -endorfin ve ilgili bileşikler, analjeziyi stimüle eder, seksüel davranışı azaltır. Karşıt olarak ACTH, a-MSH grubu hormonlar morfin analjezisini önler, tonik immobilityyi azaltır, seksüel davranışı artırır, opiyat nöron etkisini çoğaltır. Bu iki hormon grubunun inhibisyon ve eksitasyon etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmiyor (Aron ve Tyrell, 1994).

ACTH, devamlı uyanıklılık için gerekli gücü artırmaktadır.

## ENDORFİN VE ENKEFALİNLER

Opium alkaloidleri (heroin, morfin), b-lipotropin ( $\beta$ -LPH) gibi endojen opiyatlar ve gerek enkefalin, gerekse met-enkefalin her ikisi de şu etkileri gösterirler. Analjezi, düşük dozlarda davranış aktivitesi, yüksek dozlarda sedasyon etkisi ve öfori.

Hipofiz bezi,  $\beta$ -LPH ve  $\beta$ -Endorfin için önemli bir kaynaktır. Gerek b-Endorfin gerekse enkefalinler, spinal kordda yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Beyin ventrikülüne  $\beta$ -endorfin tabiki de analjeziye sebep olur.

Stress, endojen opiyat salınımını artırır. Tekrarlayan ağrılı uyarıları takiben, ağrı eşliğinde bir süre husule gelir. Bu naloxon tarafından antagonize edilir. Egzersizle  $\beta$ -Endorfin seviyeleri ve buna paralel olarak yapılan iş miktarında artar. Aşırı egzersiz yapan atletlerde  $\beta$ -Endorfinler artar (Balcioglu, 1988).

Bayan atletlerde  $\beta$ -Endorfinin amenore ile bir ilgisi olabilir. Naloxon, geç folliküler fazda ve luteal faz ortasında LH salgısını artırır, fakat erken folliküler fazda artırmaz. Sonuç olarak koşmalar sonrası artan b-Endorfin LH eğrisinde inhibisyona sebep olur. Endojen opiyatların beslenme, davranış, kan basıncının ve ısı regülasyonu ve bellekler de ilgisi vardır.

$\beta$ -Endorfinler, stresli uyarıya cevapta ve diğer hormonların strese cevabını değiştirmede önemli rol oynar. b-Endorfin infüzyonu, insanlarda ACTH ve kortizol seviyesini baskılar. Endojen opiyatlar ayrıca strese etkili diğer hormonların cevaplarını, özellikle de ılımlı stresörlerin cevaplarını değiştirebilirler. Mesela, naloxon, GH'un egzersize, prolaktinin gastroskobiyeye olan cevaplarını azaltır (Nemoroff ve Prage, 1978).

Koşma, özellikle zorlu aktivite ile yapılan ve yaklaşık maksimal oksijen tüketimiyle seyreden idmanlar, b-Endorfin seviyelerini yükseltir. Göğüs göğüse

sporlarda, maratonda ve mücadelede öfori ve analjezinin bir arada bulunması halindeki değişiklikler, bu durumlarda, endojen opiyat sistem aktivasyonunun yaygın olduğunu gösterir. Çabuk etkilenebilen kişilerdeki dans veya benzeri hareketlerle oluşan heyecan veya memnuniyet belirten hislerde endorfinler rol oynuyor olabilir (Nemoroff ve Prage, 1978).

Stres cevaplarının altında yatan artmış b-Endorfin aktivitesinin hipofizden mi yoksa santral sinir sisteminden mi geldiği kesinlikle bilinmemektedir. Artmış  $\beta$ -Endorfin salgısı, kapiller akım ile retrograd olarak taşınır, kan beyin barierini geçerek beyin ve spinal sıvıya ulaştırılıyor olabilir. Değişik olarak artmış aktivite, limbik yapıları yansıtan arkuat nükleusundaki  $\beta$ -Endorfin nöronlarında ortaya çıkabilir. Bazı psikolojik durumlarda her iki kombinasyon da sorumlu olabilir.

## KATEKOLAMİNLER

Organizma, provokatif bir uyarı ile karşılaştığı zaman katekolamin seviyeleri hızla yükselir ve artan kalp hızı ve kalp atım hacmi, kanın organlardan kaslara ve beyne aktarılması, kas glukozunda artma gibi birçok fizyolojik sonuçlar ortaya çıkar. Kortizol salgısını artıran faktörler, katekolamin salgısını da artırır. Tehdit edici ve ağrı yaratan stimuluslar, her ikisini de yükseltir. Katekolamin seviyelerini yükselten birçok uyarı, hem epinefrini, hem de norepinefrini artırır.

Kişilerin konuşmaları sırasında plazma epinefrin seviyesi artar. Zihni aritmetik çalışmaları gibi psikolojik streslerde, kararsızlık veya mücadeleye bağlı olarak gelişen adrenomedüller uyarıda, epinefrin seviyesinde, norepinefrine oranla daha çok yükselme ortaya çıkar (Rose, 1985).

## KORTİZOL HİPERSEKRESYONU VE DEXAMETAZON SUPRESYON TESTİ

Major depresif bozukluğu olan hastaların önemli bir kısmında kortizol yüksektir. Artan adrenal salgısı çoğalan CRH-ACTH aktivitesine bağlıdır. Kortizol düzeyi artmışlarda uykusuzluk görülür. Normalde uyku, kortizolü baskılayıcı bir fonksiyon gösterir. Depresyonlu hastada uykunun erken döneminde düşük kortizol seviyeleri varken, uyanmadan 2-4 saat önce kortizolde erken bir yükselme gözlenmiştir. Uyku boyunca kontrol inhibisyonunun eksikliği, kortizol regülasyonunda bozukluğun bir işaretidir.

Depresyonlu birçok hastada ACTH'da yükselmiştir. Major depresyondaki hastaların yaklaşık yarısında dexametazonla kortizol süpresyonu olmadığı

gösterilmiştir. Supresyon kriteri olarak kortizolün 5 mgr/dl'nin altına düşmesi kabul edilmiştir. Depresyonluların, yaklaşık %40-50'sinde, özellikle endojen veya psikotik subtiplerinde hiperkortizolizm vardır ve dexametazon supresyonuna dirençlidir.

Sonuç olarak; depresyonlu hastaların çoğunda hipotalamik-hipofizer-adrenal aksta değişiklik ortaya çıkar. Böyle bir defekt gösterilmesi major depresif hastalıkta beyin fonksiyonlarında bir anormallik olduğu düşüncesini ortaya çıkarır (*Arana ve Nossman, 1988*).

### TRH-TSH CEVAPLARI

Pekçok major depresyonlu hastada TRH'ya TSH cevabında azalma vardır. T3, T4 ve resin T3 uptake'i ve TSH normaldir. Tedaviden sonra cevap normale döner. TRH'nın TSH'ya cevabını yaş, yüksek kortizol seviyesi, hipertiroidi, lityum tedavisi, amfetaminler, östrojenler de azaltırlar.

Başlangıçta, depresyonlu hastalarda TRH'ya TSH cevapsızlığının sebebi olarak bunlardaki kortizol yüksekliği gösterilmiştir. Bu ilişki, şiddetli depresyonlu hastalar için hala geçerlidir. Depresyonlu hastaların geniş bir grubu üzerinde yapılan çalışmalar, hiperkortizolizm ile TRH'ya TSH cevabının birbirinden bağımsız olduğunu düşündürmüştür. Norepinefrin TRH salgısını arttırdığı için major depresyonlu hastalarda esas anormalliğin beyin norepinefrininde azalma olduğu hipotezi ileri sürülmüştür. Alkoliklerde, anoreksiya nervosada, normalde ve bazı psikiyatrik bozukluklarda TRH'ya TSH cevabında azalma, depresyonluda artma vardır (*Sürmeli, 1981*).

### HİPERPARATIROIDİZM

Depresyon, apati, konfüzyon ve organik psikozlar görülür. İlk semptom olarak psikiyatrik bozukluklar olabilir. Psikolojik anormallikler hiperkalsemiye bağlıdır. İştahsızlık, kabızlık, bulantı ve kusma vardır (*Balcioğlu, 1988*).

### HİPOPARTIROIDİZM

İdiopatik hipoparatiroidizm uzun süreli tedavi edilmediğinde olgularda entellüktüel bozulma, anksiyete, emosyonel labilite, delirium, sinirlilik, şizofreniyeye benzer psikozlar, konvülsionlar, epilepsi (*Balcioğlu, 1988*).

### Pankreas: İnsülin Fazlılığı (insülinoma)

Anksiyete, irritabilite, uykusuzluk, huzursuzluk, depresyon, duygusal labilite, apati, konfüzyon, koma görülür.

### Pankreas: İnsülin eksikliği (Dm)

Konfüzyon, zihni donukluk, apati

## HORMON FAZLALIĞI VEYA EKSİKLİĞİ İLE BİRLİKTE OLAN PSİKİYATRİK DURUMLAR

### - Adrenal Medulla Hormonu Fazlılığı (Örnek: Feokromositoma)

- Sinirlilik
- Anksiyete
- Terleme
- Tremor
- Sıkıntı Hissi
- Başağrısı
- Hipertansiyon

### - Adrenal Korteks Hormonları Fazlılığı (örnek: Cushing Sendromu)

- Emosyonel Labilite
- Depresyon
- Öfori
- Manik-Depresif, Şizoaffektif, paranoid ve toksik psikoz tabloları
- İrritabilite

### - Adrenal Korteks Yetmezliği (Örnek: Addison Hastalığı)

- Halsizlik
- İrritabilite
- Uyuklama
- Konfüzyon
- Nörotik veya psikotik depresyon
- Hafif kognitif bozukluk
- İmpotans

### - Tiroid Hormonları Fazlılığı (Örnek: Graves Hastalığı)

- Sinirlilik
- Endişe
- 50 Y de konfüzyon
- Eksitabilite
- Uykusuzluk
- Manik, paranoid ve toksik psikoz tabloları
- Anksiyete
- Atipik Depresyon
- Apati

### - Tiroid Eksikliği (Örnek: Hipotiroidi)

- Yorgunluk
- Nadir olarak paranoid veya manik tipte psikozlar
- Apati
- Depresyon
- Kognitif fonksiyonda yavaşlama

### - Hipofiz Yetersizliği (Örnek: Hipopituitarizm)

- Depresyon
- Kognitif Bozukluk
- Apati
- Nadiren delirium ve koma
- İrritabilite

### - Paratiroid Hormonu Fazlılığı (örnek: Primer Hiperparatiroidi)

- Apati
- Konfüzyon
- Depresyon
- Stupor

**- Paratiroid Hormonu Eksikliği  
(Örnek: Hipoparatiroidi)**

- Anksiyete
- Emosyonel Labilite
- Kognitif Bozukluklar
- Delirium
- Sinirlilik
- Konvülsionlar
- Epilepsi
- Şizofreniye benzer psikozlar

**- Overler: Östrogen ve progesteron fazlalığı  
(örnek: Doğum Kontrol Hapları)**

- Depresyon
- Gerilim
- Huzursuzluk
- İrritabilite

**- Overler: Östrojen ve Progesteron Azlığı  
(Örnek: Menopoz)**

- Depresyon
- Aşırı duyarlılık
- Duygusal labilite
- İrritabilite
- Paranoid tip psikoz

## SOMATOSTATİN

Somatostatin, esas olarak median eminesteki sinir uçlarında lokalize olan, ayrıca, paraventriküler nukleusta lokalize olan nörosekretuar nöronlarda da bulunan bir hipotalamik tetradekapeptit'dir. İmmünoaktif GH'nin salınımını inhibe etme özelliğinden dolayı somatostatin adı verilir. Somatostatinin tirotropinin salgısının negatif-feedback kontrolünde primer bir ajan olduğunu da gösteren deliller vardır.

Alzheimer tipi, senil başlangıçlı primer dejeneratif demans gösteren hastalarda, somatostatinin beyin omurilik sıvısındaki seviyeleri asetil kolinesteraz ile paralel olarak düşme göstermektedir. Bazı şizofrenlerde ve mood bozukluğu gösteren hastalarda, gerek lomber gerekse ventriküler serebrospinal sıvıda düşük somatostatin düzeyi gibi benzer bulgular bildirilmiştir. Psikiyatrik hastalarda serebrospinal sıvı somatostatin ve postdexametazon plazma kortizol seviyesi arasında anlamlı bir negatif ilişkinin mevcut olduğu bir grupça bulunmuştur (Kuhn ve Schanberg, 1984; Styne, 1992).

## MELATONİN

Çevresel ışığın nöronal aktiviteyi ve sirkadien ritmi etkilemesini de pineal glandın transduser olarak görev yaptığının ortaya konması, melatoninin davranış etkileri üzerinde gittikçe artan bir ilginin odaklaşması ile sonuçlanmıştır. Bazı hastaların sadece kış ve sonbaharda depresyon yaşadığı ve parlak ışıktan yararlandıkları şeklindeki bulgular, mood semptomlarının anormal melatonin salgılanmasına bağlıdır (zira parlak ışığın plazma melatonin seviyelerini dra-

matik bir şekilde-hızlı bir şekilde- baskıladığı bilinmektedir). Normal kişilerde melatoninin farmakolojik dozu uyanıklığı azaltıp, uykululuk halini arttırmaktadır. Bir ön hipofiz peptidi olan melanosit stimulan hormon (MSH), melatoninin salgılanmasını kontrol eder ve davranışa zıt etkileri de olabilir. insanlardaki terapötik gücü ile orantılı olarak fenotiyazinler hastalarda hipofiz MSH salgılanmasını ve pigmentasyonlarını arttırırlar. MSH'nin peptidlerin bazı terapötik özelliklere sahip olabileceği bildirilmiştir (Miles ve Philbrick, 1988).

## KAYNAKLAR

- Arana GW, Nossmon D: The Dexamethasone Suppression Test and Depression. End Met Clin N Ame 17:21-40, 1988.
- Aron DC, Tyrell JB: Glucocorticoids and Adrenal Androgens. İn Greenspan FS, Baxter JD. Basic and Clinical Endocrinology. Lange Medical Publications. Fourth Edition. P. 307-346, 1994.
- Arslan M: Stresin İnsanada Prolaktin ve Kortizol Salgısı Üzerine Etkisi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. Cilt V, Sayı 1, 9-15, 1989.
- Balcioglu İ.: Endokrinolojik Hastalıklarda Psikiyatrik Belirtiler. Yeni Symposium, 26 (1-2), 39-45, 1988.
- Doraiswamy PM, Krishnan KR, Nemeroff CB: Hormonal Effects on Brain Function. Neuroendocrinology Williams and Wilkins, 1992, 75-91.
- Koloğlu S: Psiko-Endokrin İlişkiler. Endokrin Yıllığı: Endokrinoloji Derneği yayın Organı. 8: 400, 1984.
- Kuhn C, Schanberg S: Hormones and Brain Development. Peptides, Hormones and Behavior. Spectrum Publications 1984: 775-822.
- Miles A, Philbrick D: Melatonin and Psychiatry Bio Psychiatry 23: 405, 1988.
- Nemeroff CB, Prage AJ: Peptides and Psychoneuroendocrinology. A prespective arch gen. Psychiatry: 1978; 35: 999-1010.
- Rose RM: Psychoendocrinology. İn Wilson JD, Foster DW (eds.), Williams Textbook of Endocrinology, Philadelphia, WB Saunders Co 7th Edition 653-681, 1985.
- Styne DM: Growth Disorders. İn Fitzgerald PA, Handbook of Clinical Endocrinology, Prentice-Hall International Inc 2 nd Edition, 100-129, 1992.
- Sürmeli A: Tiroid Hastalıklarında Psikiyatrik Bulgular, Uzmanlık Tezi, Ankara, 1981.
- Şarman C, Doğan Y: Psikoendokrinoloji, Türkiye Klinikleri. 41: 78, 1984.
- Tunçer C, Arslan M, Ayvaz G: Endoskopi Stresine Prolaktine ve Growth Hormon Cevapları, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. Cilt V, Sayı 2, 233-241, 1989.
- Warren MP: Anorexia Nervosa, Endocrinology. WB Saunders Co, 1989; 2: 2294-2302.
- Wilson W.H, Jefferson JW: Thyroid Disease, Behaviour and Psychopharmacology, psychosomatics 26: 481, 1985.