

Alkol ve Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Eksen

Ertuğrul EŞEL*

ÖZET

İnsan ve hayvanlarda stres oluşturan uyarana cevap olarak görülen temel endokrin reaksiyon hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksenin uyarılmasıdır. Birçok hayvan ve insan çalışması etanolün gerek akut olarak alınmasının, gerek kronik olarak tüketilmesinin, gerekse yoksunluk (withdrawal) döneminin HPA eksen aktivitesini etkilediğini ortaya koymuştur. Kronik olarak alkol kullanımının hipofiz bezinin kortikotropin salgılatıcı hormona (CRH) cevabını azaltmak suretiyle ACTH ve β -endorfinin prekürsör maddesi olan pro-opiomelanocortin (POMC) düzeylerini azalttığı ve bu şekilde CRH'ya ACTH ve kortizol cevabında azalma, deksametazon supresyon testi (DST) pozitifliği, HPA sistemin doğal stresörlere verdiği cevabın bozulması gibi bozukluklara yol açtığı bildirilmektedir. Alkol yoksunluk dönemindeki hastalarda en çok bildirilen HPA eksen değişiklikleri bazal kortizol düzeyinde artma, ACTH düzeyinde azalma, DST pozitifliği ve CRH'ya yetersiz ACTH cevabı bulgularıdır. Alkol bağımlılarında yoksunluk dönemlerinde ortaya çıkan epizodik kortizol artışlarının ileri dönemlerde hipokampal atrofiye neden olarak kronik alkol bağımlılarında görülen kognitif gerilemeden ve depresyona eğilimli oluştan sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir. Yine, kronik alkol bağımlılarında görülen bağışıklık sistemi bozuklukları, glukoz metabolizması bozuklukları ve erken yaşlanma gibi olumsuz etkilerin de bu hiperkortizolemiye bağlı olabileceği iddia edilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Alkol bağımlılığı, hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen, stres, kortizol.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2001;4:94-101

SUMMARY

Alcohol and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis

Basic endocrinological reaction of the body to stress-inducing stimulus is the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Many studies performed in animals and humans have revealed that ethanol can alter HPA axis activity when it is taken both acutely and chronically, and that alcohol withdrawal can also affect this system. Chronic alcohol consumption is reported to cause a variety of HPA axis abnormalities such as decrease in corticotropin releasing hormone (CRH) binding to pituitary gland, and in turn, decrease in the synthesis of pro-opiomelanocortin (POMC), which is the precursor molecule of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and β -endorphin, decrease in the ACTH and cortisol responses to CRH, non-suppression in dexamethasone suppression test (DST), and abnormalities in the responses of the HPA system to natural stressors. The most reported alterations in the HPA axis during alcohol withdrawal period are increased basal cortisol levels, reduced ACTH values, non-suppression in DST, and blunted ACTH response to CRH. It is suggested that episodic increases in cortisol during alcohol withdrawal periods may cause hippocampal atrophy, and might be responsible for cognitive deterioration and tendency to depression seen in chronic alcoholic patients. Furthermore, some negative results due to chronic alcohol use such as abnormalities in the immune system and glucose metabolism, and premature ageing are claimed to be associated with this hypercortisolemia.

Key Words: Alcohol dependence, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, stress, cortisol.

GİRİŞ

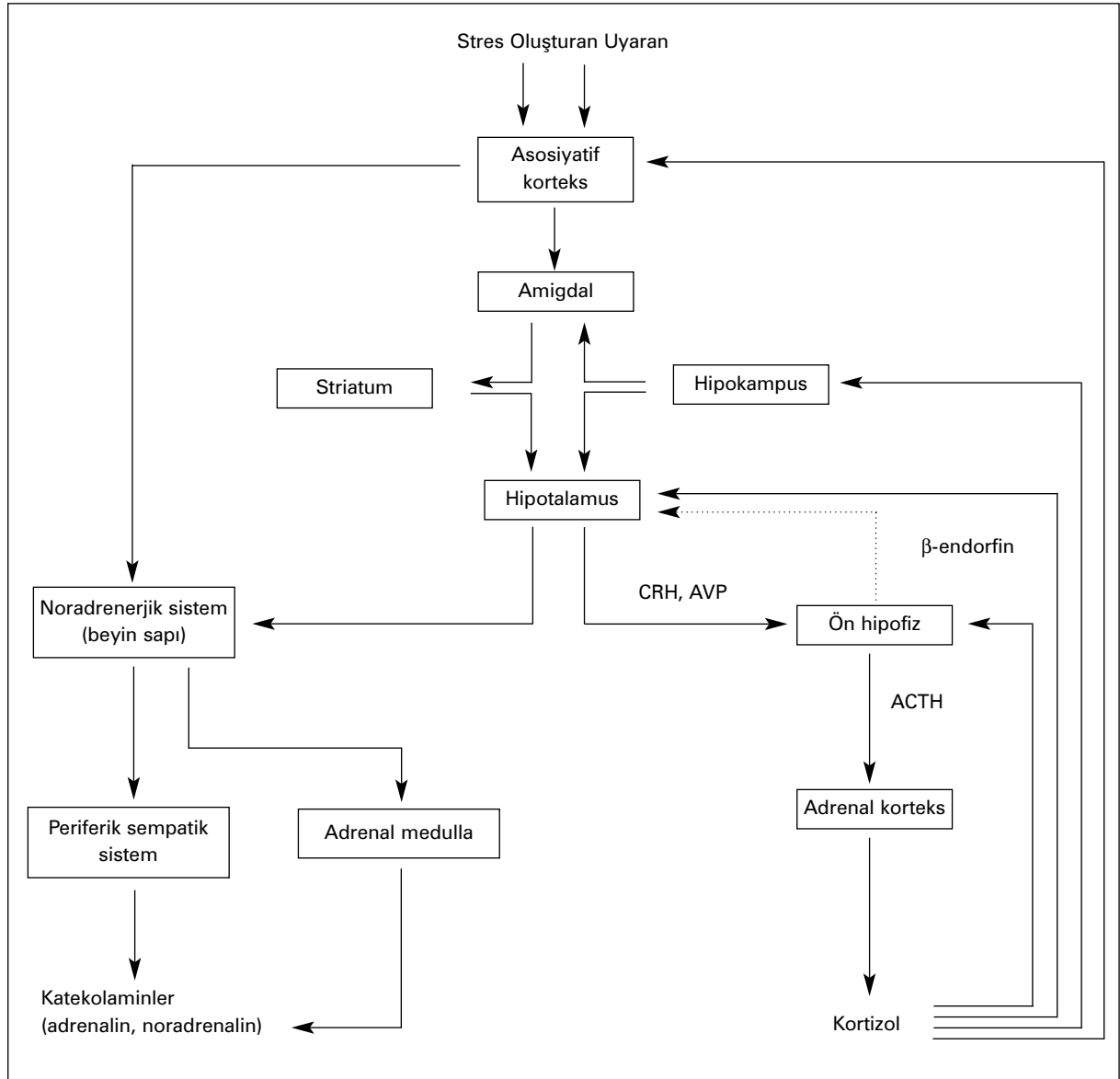
İnsan ve hayvanlarda stres oluşturan uyarana cevap olarak görülen temel endokrin reaksiyon hipotalamik-

* Yrd. Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, KAYSERİ

pitüiter-adrenal (HPA) eksenin uyarılmasıdır. Bu uyarılma, hipotalamusun paraventricüler çekirdeğinden portal venöz dolaşıma salınan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH veya corticotropin releasing hormone) tarafından başlatılır. CRH salınımı ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve β -endorfin salınımına neden olur. ACTH ve β -endorfinin her ikisi de ön hipofizde aynı prekürsör maddeden, yani pro-opiomelanocortinden (POMC) sentezlenir. Arjinin vazopressin (AVP) gibi yine hipotalamustan salınan başka maddeler de daha zayıf olarak ACTH salınımını uyarırlar ve muhtemelen bu etki de CRH'nın varlığına

bağlıdır. Dolaşımda ACTH artışı adrenal korteksten glukokortikoid (insanlarda kortizol) salınımına yol açar. Bu hormonal değişiklikler adrenal medulladan epinefrin (E) ve sempatik sinirlerden norepinefrinin (NE) dolaşıma salınması işlemleri ile paralel seyrederek. Birçok psikolojik ve fiziksel uyarı hayat için gerekli olan bu stres cevabına neden olur (Arborelius ve ark. 1999, Hatzinger 2000) (Şekil 1).

Strese cevap olarak kortizolün ani yükselmesi uyumsal bir işlemdir. Geçici olarak salınan glukokortikoidler enerjinin mobilizasyonu, kardiyovasküler tonusunun artışı, büyüme, doku tamiri, üremenin baskılanması,



Şekil 1. Bedenin stres cevabı sırasında işe karışan santral ve periferik sistemler.

otoimmünitenin baskılanması ve bağışıklığın güçlendirilmesi gibi birçok yaşamsal işlevlerden sorumludur. Ancak kortizolün uzun sürelerle aşırı biçimde salınmasının beden için yıkıcı olan birtakım sonuçları da vardır. Kan basıncında yükselme, ateroskleroz, diyabet, bağışıklık sisteminin baskılanması, ülserler, amenore, impotans, kemik ve kas erimesi bu olumsuz sonuçlardan bazılarıdır (Arborelius ve ark. 1999). Ayrıca glukokortikoidlerin santral sinir sisteminde de öğrenmeyi, hafızayı ve sinaptik plastisiteyi bozma gibi olumsuz etkileri vardır. Glukokortikoidlerin santral sinir sisteminde primer bir nöral glukokortikoid hedef bölge olan ve beyinde kortikosteroid reseptörlerinin en bol bulunduğu yer olan hipokampusta nörogenezisi bozarak dentritik atrofi gibi morfolojik değişiklikler de yapabildiği bilinmektedir (Sapolsky 2000). HPA sistemi hipokampus, hipotalamus ve ön hipofizde bulunan kortikosteroid reseptörlerinin sağladığı inhibitör negatif geri bildirim mekanizması vasıtasıyla kontrol edilir (Arborelius ve ark. 1999).

HPA eksenin strese bedenin verdiği endokrinolojik cevabın en önemli parçası olduğu anlaşıldıktan sonra birçok psikiyatrik hastalıkta HPA eksen işlevlerinde değişiklik olup olmadığı yoğun biçimde araştırılmıştır. Bu konuda en çok araştırılan psikiyatrik bozukluk depresyondur ve en tutarlı bulgular da depresyonda bildirilmiştir. Depresyonlu hastaların önemli bir kısmında, genellikle epizod süresine sınırlı olmak üzere hiperkortizolemi, kortizol salınımının sirkadiyen ritminde bozulma, deksametazon supresyon testi (DST) pozitifliği (non-supresyon), dışardan intravenöz (İV) olarak verilen CRH'ya ACTH cevabının azalmış olması gibi HPA sistemin hiperaktif olduğunu gösteren anormallikler bulunmaktadır (Eşel ve Sofuoğlu 2001).

ALKOL BAĞIMLILIĞINDA HPA EKSEN

Alkol bağımlılığının gelişmesinde hem genetik, hem de çevresel etkenlerin rol oynadığı kabul edilmektedir. Stresin alkol bağımlılığının başlaması, devam etmesi ve relaps oluşmasında önemli bir katkısının olduğu bilinmektedir. Nitekim travmatik olaylara maruz kalma, son bir yıl içinde olumsuz olaylarla karşılaşma ve erken çocukluk yaşamındaki stresli yaşam olaylarıyla alkol bağımlılığının gelişmesi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Turnbull 1994, Finney ve Moos 1995, Stewart 1996). Fakat stres ve alkol bağımlılığı arasındaki nedensel ilişki tam olarak kurulabilmiş değildir. Bu ilişki muhtemelen serotonin, dopamin, endojen opioid peptid sistemi ve HPA eksenini gibi iki

durumda da işe karıştığı bilinen ortak nörokimyasal sistemler tarafından kurulmaktadır (Brady ve Sonne 1999). Dolayısıyla, bedenin strese cevap verme sisteminin en önemli bileşenlerinden biri olan HPA ekseninin işlevlerinin alkol bağımlılığında araştırılmasından daha doğal bir şey yoktur. Nitekim bu araştırmalar yapılmış ve depresyondaki kadar tutarlı olmasa da birçok önemli bulgu ortaya konmuştur. Birçok hayvan ve insan çalışması etanolün gerek akut olarak alınmasının, gerek kronik olarak tüketilmesinin, gerekse yoksunluk (withdrawal) döneminin HPA eksen aktivitesini etkilediğini göstermiştir.

Alkolün HPA Eksen Üzerindeki Akut Etkileri

Alkol genellikle anksiyolitik bir madde gibi düşünülmesine karşın, akut olarak alınması stres cevabına çok benzeyen bir dizi fizyolojik değişikliğe (katekolamin artışı, ACTH ve glukokortikoidlerin artışı ile belirgin HPA eksen aktivasyonu gibi) yol açar (Dave ve ark. 1986). Hayvanlarda akut alkol verilmesi dolaşımdaki ACTH ve kortikosteronun artmasına yol açar (Rivier ve ark. 1984, 1996, Ogilvie ve ark. 1997a, Zhou ve ark. 2000). Bu etki anti-CRH antikorlar verilirse ortadan kalkar. Bu da alkolün akut olarak HPA eksenini aktive edici etkisinin median eminensten CRH salınımını arttırmasına bağlı olduğunu ortaya koymaktadır (Rivier ve ark. 1984). Ayrıca alkolün ACTH'yı uyarıcı etkisinin, CRH'nın yanı sıra başka salgılatıcıların (AVP) uyanılmasına veya paraventricüler çekirdek dışında üretilen CRH'ya da bağlı olabileceği bildirilmektedir (Rivier 1996, Ogilvie ve ark. 1997b). İnsanlarda da akut alkol alınmasının HPA eksenini uyarıcı etki yaptığı genel olarak kabul edilmekte ise de (Bellet ve ark. 1970, Keith ve ark. 1986), alkolün normal sağlıklı bireylerde tek başına HPA eksen aktivasyonuna yol açmadığı, bu etkinin daha çok alkolün gastrointestinal yan etkilerine ikincil olarak geliştiğini iddia edenler de olmuştur (Inder ve ark. 1995a).

Alkolün HPA Eksen Üzerine Uzun Süredeki Etkileri

Alkolün uzun sürelerle alınmasının da HPA eksen işlevleri üzerinde birçok etkisinin olduğu bildirilmiştir. Genel olarak kronik alkol kullanımının HPA eksen hiperaktivasyonuna yol açtığı, ancak zamanla bu hiperaktivasyonda bir azalma olduğu kabul edilir. Alkol bağımlılarının %5 kadarında pseudo-Cushing sendromu olduğu bildirilmiştir (Rees ve ark. 1977, Lamberts ve ark. 1979, Jenkins ve McPage 1981, Veldman ve Meinders 1996). Aktif olarak alkol almakta olan alkol bağımlılarının bir kısmı dışarıdan verilen

CRH'ya azalmış ACTH ve kortizol cevabı vermektedir (Wand ve Dobs 1991). Alkol bağımlılarının %25-50'sinin aynı zamanda depresyonlarının olduğu bilindiği için (Dackis ve ark. 1986), HPA eksenle ilgili bu bozuklukların aslında onların depresyonlarına mı bağlı olduğu sorusu belirmiş, bu yüzden son yıllardaki çalışmalar depresyonu olmayan alkol bağımlılarında yapılmış ve onlarda da benzer HPA eksen işlev bozuklukları olduğu görülmüştür. Wand ve Dobs'un yaptıkları çalışmada (1991) alkol almakta olan hastaların bazal kortizol değerleri yüksek olmasına rağmen ACTH'ya azalmış kortizol cevabı verdikleri gözlenmiş ve bunun adrenal hipofonksiyona işaret edebileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada, etanolün kronik kullanımının HPA eksenin bazal işlevlerini uyarıcı etkisi olmasına rağmen, HPA eksenin stresörlere cevap verme işlevini bozduğu, bunu da membran adenil siklaz aktivitesini ve Gsa ifadesini azaltmak suretiyle yapabileceği, kronik alkol kullanımının bu şekilde pitüiter-adrenal işlevi değiştirebileceği ileri sürülmüştür (Wand ve Dobs 1991).

Birçok çalışmada uzun süreli alkol kullanılması sonucunda, alkolün HPA eksenini uyarıcı etkisine karşı tolerans geliştiği öne sürülmektedir (Dave ve ark. 1986, Marchesi ve ark. 1997, Ogilvie ve ark. 1998, Spencer ve Hutchison 1999, Zhou ve ark. 2000). Nitekim hayvan çalışmalarında, kronik olarak alkole maruz kalma sonucunda pitüiter bezdeki kortikotrop hücrelerin CRH bağlama yeteneklerinin azaldığı, bazal ve CRH'nın uyardığı adenil siklaz aktivitesinin azaldığı ve hipofizdeki POMC mRNA düzeylerinin azaldığı bulunmuştur (Dave ve ark. 1986, Zhou ve ark. 2000). Alkolün bu POMC sentezini azaltıcı etkisi sonucunda ön hipofizde hem ACTH, hem de β -endorfin üretimi azalmaktadır. Bazı çalışmalarda aktif olarak alkol kullanmakta olan alkol bağımlılarında (Wand ve Dobs 1991) ve alkolü bıraktıktan uzun süre sonra (Vescovi ve ark. 1992, del Arbol ve ark. 1995) bazal ACTH düzeyleri normal olarak bulunmasına rağmen, alkol yoksunluk döneminde yapılan çalışmalarda ACTH ve β -endorfinin bazal düzeyleri düşük olarak bulunmuş ve bu düşüklük alkolün hipofiz bezindeki kronik etkilerine bağlanmıştır (Schulz ve ark. 1980, Marchesi ve ark. 1997, Eşel ve ark. 2001a). Kortikotrop hücrelerin etanolle muamele edilmesinden sonra CRH'nın uyardığı ACTH salınımının azalması da bu fikri doğrulamaktadır (Rivier ve ark. 1984). Buna uygun olarak aktif olarak alkol almakta olan hastalarda (Wand ve Dobs 1991) veya alkolü bıraktıktan hemen sonra (Heuser ve ark. 1988, Bailly ve ark. 1989, von

Bardeleben ve ark. 1989, Adinoff ve ark. 1990, Inder ve ark. 1995b, Costa ve ark. 1996, Vescovi ve ark. 1997, Ehrenreich ve ark. 1997) İV CRH'ya ACTH ve kortizol cevaplarının yetersiz oluşu da, kronik alkoliklerde CRH işlevinin kalıcı bir şekilde bozulmuş olduğunu göstermektedir. Alkol bağımlılarında görülen bu bazal β -endorfin ve ACTH düşüklüğü ve CRH'ya kör cevap bulgularının uzun süreli CRH-R1 reseptörlerinin disregülasyonuna (Ehrenreich ve ark. 1997), veya kronik alkol kullanımına bağlı olarak ön hipofizde adenil siklaz aktivitesinde azalma olmasına (Dave ve ark. 1986, Wand ve Dobs 1991), ya da alkolün hipotalamik-hipofizer üniteden ACTH ve β -endorfin salınmasını kontrol eden nörotransmitter yollara olan etkisine (Vescovi ve ark. 1997) bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bunun dışında, kronik alkol kullanımının hipotalamik vazopressin (AVP) düzeylerini düşürerek CRH'ya ACTH cevabını azaltabileceği de öne sürülmüştür (Inder ve ark. 1995b). CRH'ya ACTH ve kortizol cevaplarının zamanla (alkolü bıraktıktan sonraki aylarda) normale döndüğünü bildirenler olduğu gibi (Adinoff ve ark. 1990), haftalarca alkolsüz kalıştan sonra bile normale dönmediğini bildirenler de vardır (Bailly ve ark. 1989, Ehrenreich ve ark. 1997, Vescovi ve ark. 1997).

Kronik alkol kullanımına bağlı olarak sadece CRH'ya değil, insülinle oluşturulan hipoglisemiye (Chalmer ve ark. 1978) ve başka stresörlere karşı da (soğuk stresi, hipertermik stres, gürültü stresi, hareketsiz bırakma, aritmetik işlemler yaptırma, kalabalık önünde konuşurma gibi) HPA sistemin ACTH ve kortizol cevabının azalmış olduğu bildirilmiştir (Vescovi ve ark. 1997, Ehrenreich ve ark. 1997, Lovallo ve ark. 2000). Hayvanlarda da alkole uzun süreli maruz kalınmasına bağlı olarak elektroşok veya immün uyarıcılar gibi tehditlere karşı HPA eksen cevaplarının azaldığı bildirilmiştir (Ogilvie ve ark. 1998). Yani sürekli alkol kullanımı bedenin normal stres cevabını bozuyor gibi görünmektedir. Ehrenreich ve arkadaşlarının çalışmasında (1997) erken abstinans sırasında (1. hafta) hem CRH'ya, hem de strese yetersiz ACTH ve kortizol cevabı alınırken, geç abstinansta (12. hafta) strese ACTH cevabı düzelerken, CRH'ya ACTH cevabının düşük olarak sürdüğü bulunmuştur. Dolayısıyla CRH'ya cevap bozuk olduğu halde, HPA sistemin bir şekilde başka salgılatıcı faktörlerin devreye girmesiyle (belki AVP olabilir), strese normal cevap verebilecek biçimde adaptasyon sağladığı ileri sürülmüştür. Yine bu çalışmada alkolü bıraktıktan 12 hafta sonra CRH'ya kortizol cevabı normalleştiği halde ACTH ceva-

binin kör olarak devam etmesi, bu hastalarda doğal stresörlerle başedebilmek amacıyla bir tür HPA eksen plastisitesinin geliştiğini düşündürmektedir.

Alkol Yoksunluk Döneminde Görülen HPA Eksen Bozuklukları

Alkol bağımlılarında HPA eksenini inceleyen çalışmaların çoğu hastaların yoksunluk döneminde veya kısa süreli abstinanstan sonra yapılmıştır. Bazal kortizol artışı, çalışmaların çoğunda erken alkol yoksunluk döneminde tutarlı biçimde bildirilen bir bulgudur (von Bardeleben ve ark. 1989, Adinoff ve ark. 1991, Buydens-Branchey ve Branchey 1992, Heinz ve ark. 1995, Eşel ve ark. 1995, 2001b, Marchesi ve ark. 1997). Çalışmaların büyük çoğunluğunda alkolü kestikten sonraki 3-4 hafta içinde bu kortizol düzeylerinin normale döndüğü bildirilirken (von Bardeleben ve ark. 1989, Iranmanesh ve ark. 1989, Adinoff ve ark. 1991, Buydens-Branchey ve Branchey 1992, Heinz ve ark. 1995, Eşel ve ark. 2001b), bazı yazarlar bu kortizol yüksekliğinin alkolü kestikten sonra haftalarca sürebileceğini bildirmişlerdir (Vescovi ve ark. 1997, Marchesi ve ark. 1997). Bu çalışmaların aksine alkol yoksunluk döneminde bazal kortizol düzeylerinin normal olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (Inder ve ark. 1995b, Costa ve ark. 1996).

Erken alkol yoksunluk döneminde görülen hiperkortizolemi ile uyumlu olarak (ve muhtemelen buna bağlı olarak) bu dönemde alkol bağımlılarının bir kısmında DST'de nonsupresyon görülmektedir (Del Porto ve ark. 1985, Majumdar ve ark. 1988, Costa ve ark. 1996). Bu bulgu, yoksunluk döneminde HPA ekseninin normal inhibitör geri bildirim sisteminde bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Çoğunlukla bu DST pozitifliğinin sadece yoksunluk döneminde olan (state-dependent) bir bozukluk olduğu kabul edilir ve yoksunluk dönemindeki depresyonla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Del Porto ve ark. 1985, Majumdar ve ark. 1988, Newson ve Murray 1983).

Erken yoksunluk dönemindeki hiperkortizolemiden yoksunluğun stres oluşturuca etkisinin HPA eksenini üzerinde uyarıcı olmasının yanı sıra, alkolün adrenal bezler üzerindeki doğrudan toksik etkisinin de sorumlu olabileceği bildirilmektedir (Adinoff ve ark. 1991). Alkol bağımlısı hastalarda adrenal bezlerin alkolün adrenal bezlere doğrudan etkisi sonucunda ACTH'ya karşı aşırı duyarlı (hyperresponsive) bir hale geldiği iddia edilmiştir (Marchesi ve ark. 1997). Akut alkol yoksunluğunda görülen bu hiperkortizolemi, sem-

patik sinir sistemi aktivitesi artışı ile paralel gidiyor gibi görünmektedir (Ehrenreich ve ark. 1997).

Yoksunluk dönemindeki kortizol artışının daha saldırgan, impulsif olan alkoliklerde daha belirgin olduğu, dolayısıyla saldırganlık eğilimleri olan alkol bağımlısı hastaların HPA eksen işlevlerinin daha bozuk olduğu bazı çalışmalarda iddia edilmiştir (Buydens-Branchey ve Branchey 1992, Eşel ve ark. 1995). Ancak bizim daha sonra yaptığımız bir çalışmada saldırgan olan ve olmayan alkol bağımlıları arasında HPA işlevleri açısından böyle bir fark bulunmadı (Eşel ve ark. 2001b). Aksine, saldırgan alkoliklerin daha düşük kortizol düzeyine sahip olduğunu bildirenler de vardır (Bergman ve Brismar 1994).

Alkol bağımlılarının sık sık yoksunluk dönemine girdikleri bilindiğine göre, bu yoksunluk dönemlerinde ortaya çıkan epizodik kortizol artışlarının ileri dönemlerde hipokampal atrofiye neden olarak kronik alkol bağımlılarında görülen kognitif gerilemeden ve depresyona eğilimli oluştan -en azından kısmen-sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (Adinoff ve ark. 1991, Sapolsky 2000). Nitekim alkol bağımlılarında hipokampus büyüklüğünün normallerden düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır (Beresford ve ark. 1999, Agartz ve ark. 1999). Yine, kronik alkol bağımlılarında görülen bağışıklık sistemi bozuklukları, glukoz metabolizması bozuklukları ve erken yaşlanma gibi olumsuz etkilerin de bu hiperkortizolemiye bağlı olabileceği düşünülebilir (Spencer ve Hutchison 1999).

Aksini bildirenler olsa da (Inder ve ark. 1995b, Costa ve ark. 1996), alkol yoksunluk döneminde bildirilen bulgulardan bir diğeri de bazal ACTH düzeyinin düşüklüğüdür (Marchesi ve ark. 1997, Eşel ve ark. 2001a). Bu düşüklük genellikle β -endorfin düşüklüğü ile birlikte. Bundan, daha önce bahsettiğimiz gibi alkolün kronik toksik etkisine bağlı olarak hipofizin kortikotrop hücrelerinin CRH'ya yeterli cevap vermemeleri sorumlu tutulabileceği gibi, yoksunluk dönemindeki hiperkortizoleminin de negatif geri bildirim mekanizmasıyla ACTH'yı düşürmüş olabileceği iddia edilmiştir (Marchesi ve ark. 1997). Ancak bizim çalışmamızda alkol kesildikten 4 hafta sonra kortizol düzeyleri normale döndüğü halde ACTH değerlerinin hala düşük seyrediyor oluşu (Eşel ve ark. 2001a), ayrıca bazı başka çalışmalarda alkol kesildikten birkaç hafta geçtikten sonra hiperkortizolemi normale döndüğü halde CRH'ya ACTH cevabının azalmış olarak devam ediyor olması bulguları (von Bardeleben

ve ark. 1989, Ehrenreich ve ark. 1997) ACTH düşüklüğünden yoksunluk dönemindeki hiperkortizoleminin baskılayıcı etkisinin sorumlu olduğu görüşünü desteklememektedir. Bu ACTH düşüklüğü daha çok alkolün ACTH'nın prekürsör maddesi olan POMC sentezi üzerindeki olumsuz etkisine bağlı gibi görünmektedir.

Eğer ACTH kronik alkol kullanımına bağlı olarak düşük ise, yoksunluk dönemindeki hiperkortizolemi yeterli ACTH uyarımı olmadan nasıl gelişmektedir? Bu konudaki düşüncelerden biri adrenal bezlerin alkolün adrenal korteks üzerindeki doğrudan etkisine bağlı olarak veya sürekli ACTH yetersizliğine bağlı olarak ACTH'ya aşırı duyarlı (hyperresponsive) hale geldiğidir (Adinoff ve ark. 1991, Marchesi ve ark. 1997, Eşel ve ark. 2001a). Böylece yoksunluk gibi stres oluşturan olaylar sırasında ACTH'daki minimal yükselmeler bile adrenallerden aşırı kortizol salınımına yol açıyor olabilir. Bu şekilde, yoksunluk semptomları yatıştıkça stres düzeyi azalacak ve kortizol düzeyi normale dönecek, ancak ACTH düzeyi düşük olarak seyretmeye devam edecektir (Eşel ve ark. 2001a).

Alkol Bağımlılığında Genetik Geçen Bir Özellik Olarak HPA Eksen Bozuklukları

Alkolizm ile HPA eksen anormallikleri arasındaki ilişkinin bir başka açıklaması, alkol bağımlılarındaki bu bozuklukların alkolün HPA eksenindeki kronik etkilerinden çok genetik olarak aktarılan bir özellik olabileceği, yani HPA eksen bozukluklarının alkolizm gelişmesinden daha önce var olduğu ve bu anormallikler nedeniyle bu kişilerin alkole yönelmiş olabileceklerini iddia eden çalışmalardan gelmiştir (Waltman ve ark. 1994, Wand ve ark. 1999). Akut alkol verilmesine ACTH ve kortizol cevaplarının alkolizm öyküsü olan ailelere mensup olan fakat kendileri alkol kullanmayan bireylerde azalmış olduğu bildirilmiştir (Schuckit ve ark. 1987, 1988). Ayrıca alkolizm aile öyküsü olan kişilerin CRH'ya azalmış ACTH cevabı verdikleri (Waltman ve ark. 1994), veya naloksonla opioid reseptör blokajına karşı artmış kortizol cevabı verdikleri de (Wand ve ark.

1998, 1999) bildirilmiştir. HPA eksenindeki bu anormalliklere sahip olan bireylerde niçin alkolizm riskinin artmış olduğu konusundaki spekülasyonlar ise yetersizdir. Alkolizme genetik yakınlıkta önemli olduğu iddia edilen nörotransmitterlerin (GABA, 5-HT, dopamin ve opioidler) aynı zamanda hipotalamik CRH nöronları ve HPA eksenin önemli düzenleyicileri oldukları bilinmektedir. Ayrıca, alkolizme yatkın olan bireyler (alkolik ailelerden gelenler) strese karşı daha kararsız kortizol cevabı veriyor olabilirler. Stres sırasında salgılanan glukokortikoid miktarı bireyin alkolün ödüllendirici etkisine karşı duyarlılık derecesini direkt olarak etkiliyor olabilir. Yani daha kararsız HPA dinamikleri olan bireylerde alkolün ödüllendirici etkisi daha belirgin biçimde ortaya çıkıyor olabilir, bu yüzden bu kişilerde alkol bağımlılığı daha çabuk gelişiyor olabilir (Wand ve ark. 1999).

SONUÇ

Alkolün hem akut olarak, hem de kronik olarak kullanılması HPA eksenin işlevlerinde önemli değişiklikler yapmaktadır. Bu değişiklikler kişinin stres oluşturan uyaranlara cevap verme yeteneğini azalttığı gibi, alkolün uzun dönemde yol açtığı bazı olumsuz etkilerin oluşmasına da katkıda bulunuyor olabilir (kognitif gerileme, hızlı yaşlanma, bağışıklık sistemi bozuklukları, depresyon gelişmesine yatkınlık gibi). Ancak alkol bağımlılarında HPA eksen anormalliklerinin hepsinin alkolün uzun dönemdeki etkilerine mi bağlı olduğu, yoksa -en azından bir kısmının- alkolizmden önce var olan ve genetik olarak taşınan özellikler mi olduğu soruları henüz tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Ayrıca alkol bağımlısı olan hastalardaki HPA eksen anormallikleri depresyondaki kadar tutarlı olarak ortaya konmadığı gibi, nedenleri de halen tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle, bu konuda yapılacak çalışmalara olan gereksinim belirgindir. Nasıl ki depresyonda HPA eksenle ilgili araştırmalar antiglukokortikoid ilaçların depresyon tedavisinde kullanılması gibi yeni fikirler üretmişse, alkol bağımlılığında yapılacak HPA eksen çalışmaları da alkolizmin tedavisi için yeni açılımlar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

Adinoff B, Martin PR, Bone GHA ve ark. (1990) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning and cerebrospinal fluid corticotropin releasing hormone and corticotropin levels in alcoholics after recent and long-term abstinence. Arch Gen Psychiatry, 47: 325-330.

Adinoff B, Risher-Flowers D, De Jong J ve ark. (1991) Disturbances of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function-

ing during ethanol withdrawal in six men. Am J Psychiatry, 148: 1023-1025.

Agartz I, Momenan R, Rawlings RR ve ark. (1999) Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry, 56: 356-363.

Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM ve ark. (1999) The role of

- corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*, 160: 1-12.
- Bailly D, Dewailly D, Beuscart R ve ark. (1989) Adrenocorticotropin and cortisol responses to ovine corticotropin-releasing factor in alcohol dependence disorder. *Horm Res*, 31: 72-75.
- Bellet S, Roman L, DeCastro O ve ark. (1970) Effect of acute ethanol intake on plasma 11 hydroxycorticosteroid levels. *Metabolism*, 19: 664-667.
- Beresford T, Arciniegas D, Rojas D ve ark. (1999) Hippocampal to pituitary volume ratio: a specific measure of reciprocal neuroendocrine alterations in alcohol dependence. *J Stud Alcohol*, 60: 586-588.
- Bergman B, Brismar B (1994) Hormone levels and personality traits in abusive and suicidal male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 18: 311-316.
- Brady KT, Sonne SC (1999) The role of stress in alcohol use, alcoholism treatment, and relapse. *Alcohol Res Health*, 23: 263-271.
- Buydens-Branchey L, Branchey MH (1992) Cortisol in alcoholics with a disordered aggression control. *Psychoneuroendocrinology*, 17: 45-54.
- Chalmer RJ, Bennie EH, Johnson RH ve ark. (1978) Growth hormone, prolactin, and corticosteroid responses to insulin hypoglycemia in alcoholics. *Br Med J Clin Res*, 1: 745-748.
- Costa A, Bono G, Martignoni E ve ark. (1996) An assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis functioning in non-depressed, early abstinent alcoholics. *Psychoneuroendocrinology*, 21: 263-275.
- Dackis C, Stuckey R, Gold M ve ark. (1986) Dexamethasone suppression testing of depressed alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 10: 59-60.
- Dave JR, Eiden LE, Karanian JW ve ark. (1986) Ethanol exposure decreases pituitary corticotropin-releasing factor binding, adenylate cyclase activity, proopiomelanocortin biosynthesis, and plasma β -endorphin levels in the rat. *Endocrinology*, 118: 280-286.
- del Arbol JL, Aguirre JC, Raya J ve ark. (1995) Plasma concentrations of beta-endorphin, adrenocorticotropin hormone, and cortisol in drinking and abstinent chronic alcoholics. *Alcohol*, 12: 525-529.
- Del Porto JA, Monteiro MG, Laranjeira RR ve ark. (1985) Reversal of abnormal dexamethasone suppression test in alcoholics abstinent for four weeks. *Biol Psychiatry*, 20: 1156-1160.
- Ehrenreich H, Schuck J, Stender N ve ark. (1997) Endocrine and hemodynamic effects of stress versus systemic CRF in alcoholics during early and medium term abstinence. *Alcohol Clin Exp Res*, 21: 1285-1293.
- Eşel E, Gönül AS, Sofuoğlu S ve ark. (1995) Cortisol in alcoholics with high aggression tendency: a preliminary report. 3rd European Symposium on Drug Addiction & AIDS, 1995 October 23-26; Istanbul.
- Eşel E, Sofuoğlu S (2001) Depresyonun nöroendokrinolojisi. *Duygudurum Dizisi*, 3: 132-143.
- Eşel E, Sofuoğlu S, Aslan SS ve ark. (2001a) Plasma levels of beta-endorphin, adrenocorticotropin hormone and cortisol during early and late alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol*, (baskıda).
- Eşel E, Turan MT, Kula M ve ark. (2001b) Erken ve geç alkol yoksunluk döneminde kortizol ve agresyonla ilişkisi. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, (baskıda).
- Finney JW, Moos RH (1995) Entering treatment for alcohol abuse: a stress and coping model. *Addiction*, 90: 1223-1240.
- Hatzinger M (2000) Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: review of recent research strategies in depression. *World J Biol Psychiatry*, 1: 105-111.
- Heinz A, Rommelspacher H, Graf K ve ark. (1995) Hypothalamic-pituitary-gonadal axis, prolactin, and cortisol in alcoholics during withdrawal and after three weeks of abstinence: comparison with healthy control subjects. *Psychiatry Res*, 56: 81-95.
- Heuser I, von Bardeleben U, Boll E ve ark. (1988) Response of ACTH and cortisol to human corticotropin-releasing hormone after short-term abstinence from alcohol abuse. *Biol Psychiatry*, 24: 316-321.
- Inder WJ, Joyce PR, Wells JE ve ark. (1995a) The acute effects of oral ethanol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in normal human subjects. *Clin Endocrinol*, 42: 65-71.
- Inder WJ, Joyce PR, Ellis MJ ve ark. (1995b) The effects of alcoholism on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: interaction with endogenous opioid peptides. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43: 283-290.
- Iranmanesh A, Veldhuis JD, Johnson ML ve ark. (1989) 24-hour pulsatile and circadian patterns of cortisol secretion in alcoholic men. *J Androl*, 10: 54-63.
- Jenkins RM, McPage BM (1981) A typical case of alcohol induced Cushingoid syndrome. *Br Med J*, 282: 1117-1118.
- Keith LD, Crabbe JC, Robertson LM ve ark. (1986) Ethanol-stimulated endorphin and corticotropin secretion in vitro. *Brain Res*, 367: 222-229.
- Lamberts SWJ, Klijn JGM, De Jong FH ve ark. (1979) Hormone secretion in alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. *JAMA*, 242: 1640-1648.
- Lovallo WR, Dickensheets SL, Myers DA ve ark. (2000) Blunted stress cortisol response in abstinent alcoholic and polysubstance-abusing men. *Alcohol Clin Exp Res*, 24: 651-658.
- Majumdar SK, Shaw GK, Bridges PK (1988) The dexamethasone suppression test in chronic alcoholics with and without depression and its relationship to their hepatic status. *Drug Alcohol Depend*, 21: 231-235.
- Marchesi C, Chiodera P, Ampollini P ve ark. (1997) Beta-endorphin, adrenocorticotropin hormone and cortisol secretion in abstinent alcoholics. *Psychiatry Res*, 72: 187-194.
- Newson G, Murray N (1983) Reversal of dexamethasone suppression test nonsuppression in alcohol abusers. *Am J Psychiatry*, 140: 353-354.
- Ogilvie K, Lee S, Rivier C (1997a) Effect of three different modes of alcohol administration on the activity of the rat

- hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Alcohol Clin Exp Res*, 21: 467-476.
- Ogilvie KM, Lee S, Rivier C (1997b) Role of arginine vasopressin and corticotropin-releasing factor in mediating alcohol-induced adrenocorticotropin and vasopressin secretion in male rats bearing lesions of the paraventricular nuclei. *Brain Res*, 744: 83-95.
- Ogilvie K, Lee S, Weiss B ve ark. (1998) Mechanisms mediating the influence of alcohol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to immune and nonimmune signals. *Alcohol Clin Exp Res*, 22 (Suppl 5): 243-247.
- Rees LH, Besser GM, Jeffcoate WJ ve ark. (1977) Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. *Lancet*, i: 726-728.
- Rivier C (1996) Alcohol stimulates ACTH secretion in the rat: mechanisms of action and interactions with other stimuli. *Alcohol Clin Exp Res*, 20: 240-254.
- Rivier C, Bruhn T, Vale W (1984) Effect of ethanol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat: role of corticotropin-releasing factor (CRF). *J Pharmacol Exp Ther*, 229: 127-131.
- Sapolsky RM (2000) Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 57: 925-935.
- Schuckit MA, Gold E, Risch C (1987) Plasma cortisol levels following ethanol in sons of alcoholics and controls. *Arch Gen Psychiatry*, 44: 942-945.
- Schuckit MA, Risch SC, Gold EO (1988) Alcohol consumption, ACTH level, and family history of alcoholism. *Am J Psychiatry*, 145: 1391-1395.
- Schulz R, Wuster M, Duka T ve ark. (1980) Acute and chronic ethanol treatment changes endorphin levels in brain and pituitary. *Psychopharmacology*, 68: 221-227.
- Spencer RL, Hutchison KE (1999) Alcohol, aging, and the stress response. *Alcohol Res Health*, 23: 272-283.
- Stewart SH (1996) Alcohol abuse in individuals exposed to trauma: a critical review. *Psychol Bull*, 120: 83-112.
- Turnbull JE (1994) Early background variables as predictors of adult alcohol problems in women. *Int J Addict*, 29: 707-728.
- Veldman RG, Meinders AE (1996) On the mechanism of alcohol-induced Pseudo-Cushing's syndrome. *Endocr Rev*, 17: 262-268.
- Vescovi PP, Coiro V, Volpi R ve ark. (1992) Plasma b-endorphin, but not met-enkephalin levels are abnormal in chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol*, 27: 471-475.
- Vescovi PP, DiGennaro C, Coiro V (1997) Hormonal (ACTH, cortisol, β -endorphin, and met-enkephalin) and cardiovascular responses to hyperthermic stress in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 21: 1195-1198.
- von Bardeleben U, Heuser I, Holsboer F (1989) Human CRH stimulation response during acute withdrawal and after medium-term abstinence from alcohol abuse. *Psychoneuroendocrinology*, 14: 441-449.
- Waltman C, McCaul ME, Wand GS (1994) Adrenocorticotropin responses following administration of ethanol and ovine corticotropin-releasing hormone in the sons of alcoholics and control subjects. *Alcohol Clin Exp Res*, 18: 826-830.
- Wand GS, Dobs AS (1991) Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in actively drinking alcoholics. *J Clin Endocrinol Metab*, 72: 1290-1295.
- Wand GS, Mangold D, Ali M ve ark. (1999) Adrenocortical responses and family history of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 23: 1185-1190.
- Wand GS, Mangold D, ElDeiry S ve ark. (1998) Family history of alcoholism and hypothalamic opioidergic activity. *Arch Gen Psychiatry*, 55, 1114-1119.
- Zhou Y, Franck J, Spangler R ve ark. (2000) Reduced hypothalamic POMC and anterior pituitary CRF1 receptor mRNA levels after acute, but not chronic, daily "binge" intragastric alcohol administration. *Alcohol Clin Exp Res*, 24: 1575-1582.