

Stres ve Demansta Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Ekseninin Rolü

The Role of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis on Stres and Demantia

Rezan HATUNGİL

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Mersin

Özet

Bir canlı, stres etmeni ile karşılaştığı zaman bir seri eşgüdümlü yanıtlar verir. Adrenal korteksten yüksek seviyede glukokortikoid salgılanmasına yol açan hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin aktivite kazanması da bunların içindedir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin aktivitesi bir negatif geribildirim döngü ile düzenlenir. Bunu sağlayan, bu eksenin merkezi güdümünü denetleyen glukokortikoidlerdir. Kronik stres koşullarında tersine, glukokortikoidler hipotalamustaki paraventriküler nükleusdan kortikotropin salgılatıcı faktör ekspresyonundaki artışı baskılayamazlar ve kortizol buna bağlı olarak yükselir.

Stresle değişen hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen aktivitesinde, gonad hormonları glukokortikoidlere karşı duyarlılığı artırarak kortizol yükselmesini önlemektedirler. Ancak kortizol seviyesi; yaşlı bireylerde, demanstaki hastalarda ve alzheimer hastalarında, oldukça yüksektir. Yüksek kortizol, öğrenme ve uzun süreli belleği engellemektedir.

Anahtar Sözcükler: hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini, stres, demans

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg, 2008;1(3):1-7

Geliş Tarihi : 17.07.2008

Kabul Tarihi : 23.12.2008

Yazışma Adresi:

Dr. Rezan HATUNGİL,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Yenişehir
Kampüsü, 33169- Mersin
Tel : 0-324-3412815
Faks : 0-324-3412400
E-posta : rhatungil@yahoo.com

Abstract

An organism responds to a stressor with activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, culminating in the secretion of glucocorticoids from the adrenal cortex. Activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis is regulated by a negative feedback loop that dampens central drive of the axis via the actions of the secreted glucocorticoids. Conversely, under conditions of chronic stress, glucocorticoids delivered centrally increase hypothalamic paraventricular nucleus corticotrophin releasing factor expression and cortisol level increases based on this.

Gonad hormones in the stress induced hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity, inhibits the rising of cortisol levels by increasing the sensitivity against glucocorticoids.

However, clinically healthy elderly subjects and demented patients, particularly those with Alzheimer disease, had significantly higher cortisol levels.

Keywords: hypothalamo-pituitary-adrenal axis, stress, demantia

Giriş

İnsan çalışmalarında in vivo ve in vitro kanıtlar, bilişsel bozuklukların ve hastalıkların ortaya çıkmasında, nöroendokrin değişikliklerin ve stresin ne denli etkili olduğunu göstermektedir (1).

Stres fizik biliminde, “Maddenin, kendi üzerine uygulanan güce gösterdiği tepki” anlamında kullanılır. Tıp biliminde ise, organizmanın sağlığa zararlı zorlamalar, enfeksiyon ve fizyolojik dengeyi bozacak anormal durumlara karşı tepkisidir. Fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik stres tepkileri vardır (1).

Organizma stres etmeni ile karşılaştığında, hem fizyolojik hem psikolojik düzeyde bir dizi olaylar meydana gelir. Fizyolojik stres tepkisinin özelliği, stres vericilerin türüne bağlı olmaksızın ortaya çıkan sabit bir tepki olmasıdır (2). Ayrıca organizmanın gelişim sürecindeki değişikliklere adaptasyonu da stres yapıcı olarak rol oynar (3).

Strese verilen yanıt, genlere ve çevresel faktörlere göre değişiklik gösterir. Stres dolu olaylar ya da günlük hayattaki tekrarlayan stresler, fizyolojik sistemleri aktive eder. Stres bireye göre iyi veya kötü deneyim olarak algılanır.

Stresten söz edildiğinde, genellikle sıkıntı, bunaltı kastedilir, oysa stres bazen iyilik durumuna da yol açar. Çünkü motive olmamızı sağlayan pozitif bir etkiye sahiptir (3).

Stres Etmenleri

1-Fiziksel stres vericiler: Travma, şiddetli egzersiz, gürültü, sıcaklık, nem, çevre kirliliği, yiyecek kısıtlaması, cerrahi girişimler, hareketsizlik.

2- Sosyal stres vericiler: Alışılan çevreden uzaklaşma, yabancı bir kültür ortamında yaşama zorunluluğu, savaş, yoksulluk, işsizlik.

3- Psikolojik stres vericiler: Fiziksel ve sosyal etmenlerin sonucu olarak ya da kendiliğinden ortaya çıkan genellikle tekrarlanan etmenler; hayal kırıklığı, izolasyon gibi (2).

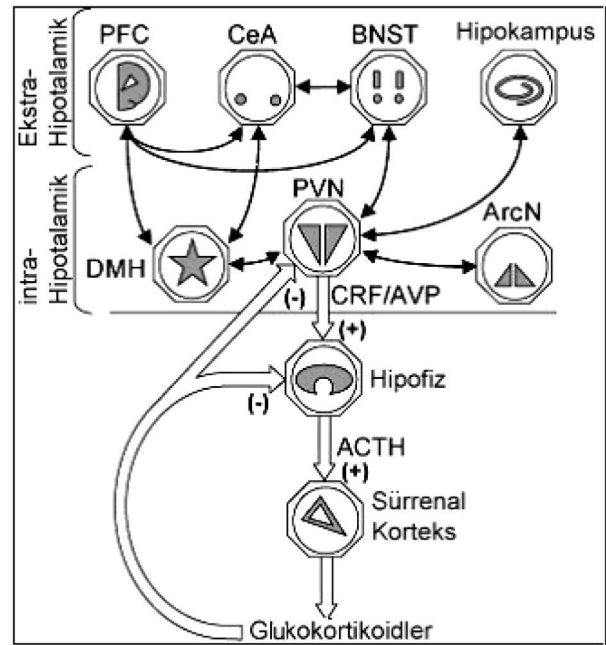
Stres yanıtında asıl rolü, klasik nöroendokrin eksen düzeninde olan hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen oynar. HPA eksen aktivitesi aslında beyinde birçok bölge tarafından düzenlenmektedir. Bunlar amigdala ve hipokampus gibi limbik sisteme ait yapılar ve prefrontal kortektir. HPA ekseninin aktivitesinin negatif geribildirim (negative feedback) mekanizması yoluyla inhibisyonu veya aktivasyonunda, hipokampus en büyük rolü oynar (4).

Stres yapıcı bir faktör, hipotalamus paraventriküler nükleus (PVN) nöronlarından, kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) ve arginin vazopressin (AVP) üretimini ve salınımını başlatır. Bu salgıların hipofiz ön lobu kortikotrop hücrelerini etkilemesinin ardından kortikotrop hücrelerden genel dolaşıma adrenokortikotropik hormon (ACTH)

salınımı başlar. ACTH sürrenal kortekse etki ederek, glukokortikoidlerin sentezini ve salınımını artırır (3,5).

Glukokortikoid seviyesi yükseldiği zaman ise, hipotalamus, hipokampustaki ve hipotalamustaki kortikosteroid reseptörler yoluyla CRF ekspresyonunu baskılar. Bu negatif geribildirim, HPA ekseninin aktivitesinin durmasında büyük önem taşır (5).

HPA ekseninin akut bir stresi algılama ve denetlemesi, endokrin sistem geribildirim mekanizmasının en mükemmel örneğini oluşturmaktadır ve oldukça karmaşık bir negatif geribildirim sistemi tarafından kontrol edilir (5). Şekil 1’de HPA eksen bileşenlerini, akut stres karşındaki geribildirim mekanizması ve HPA eksen aktivitesini düzenleyen limbik yapılar görülmektedir (5).



Şekil 1. İntra ve ekstra hipotalamik bölgelerin ve glukokortikoidlerin negatif geribildirimi vasıtasıyla HPA eksen aktivitesinin düzenlenmesi. Warne JP'den değiştirilerek alınmıştır (5). (PFC=Prefrontal korteks, CeA=Amigdala sentral nükleus, BNST=Nucleus stria terminalis, DMH=Dorsomedial hipotalamus, PVN=Paraventriküler nükleus, ArcN=Arkuat nükleus, CRF=Kortikotropin releasing faktör, ACTH=Adrenokortikotropik hormon, AVP=Arginin vazopressin. (+)=stimülatör, (-)=inhibitör etki.)

Ancak bu aktivitenin süresi uzadığı zaman zararlı olmaktadır (3). Geribildirimde en hızlı yanıt birkaç dakika içinde başlar. CRF salgısı, glukokortikoidler tarafından inhibe edilir. Bu en hızlı inhibisyon şekli endokanabinoidler aracılığı ile oluşmaktadır. Endokanabinoidler glutamatın indüklediği post sinaptik eksitasyonu azaltma yoluyla etkili olmaktadır (6).

Glukokortikoidler, hipotalamik PVN ve supraoptik nükleus (NSO)'daki hücrelerde bulunan G proteinle

eşleşmiş reseptörleri aktive ederek hızlı bir şekilde endokanabinoidlerin salınımını tetikler (7).

Kortikosteroid Reseptörleri

HPA ekseninin geribildirim düzenlemesinde rol oynayan iki kortikosteroid reseptörü vardır; mineralokortikoid reseptörü (MR), glukokortikoid reseptörü (GR). MR, hipokampusta yüksek oranda eksprese edilir. Kortikosteronun MR'ne afinitesi GR'ne göre 10 kat daha fazladır.

Hipokampusta, geribildirim düzenlemeyi kolaylaştırmak üzere çok fazla miktarda MR ve GR vardır.

MR ve GR arasındaki bir dengesizliğin etkisi ile eksitator uyarılara karşı, HPA ekseninin yanıtı değişmektedir (8,9).

Yaşlanma ve Merkezi Sinir Sistemindeki Glukokortikoid Reseptörleri

Yaşlanma sırasında merkezi sinir sistemi (MSS)'ndeki GR azalmaktadır. HPA ekseninin glukokortikoid geribildirim mekanizmasına olan duyarlılığı insanlar yaşlandıkça azalmaktadır (10).

Bu duyarlık azalması zararlıdır, çünkü glukokortikoidlerin uzun süre yüksek seviyesini koruması, öğrenme işlevini bozmakta ve uzun süreli belleği engellemektedir (11).

Yaşlılarda negatif geribildirime duyarlılığın azalması, hipokampusta GR ve MR m-RNA'ların azalması ile ilgilidir. Bu da hipokampusta piramidal hücrelerdeki kayıpla ilişkilidir. Bir hipoteze göre, yüksek seviyede kortikoid, hipokampusta nörotoksititeye yol açar, geribildirim inhibisyonu azaltır ve kortikosteroid salınımına neden olur (12).

Stresin tetiklediği glukokortikoid yükselmesi yaşlı hayvanlarda daha uzun sürmektedir (13). Benzer biçimde, yine hipokampustan stresin tetiklediği glutamat salınımı da yaşlı farelerde gençlere oranla daha fazladır.

Yaşlılıkta stres karşısında verilen yanıtlarda görülen bu farklılığın nedeninin, beyine glukokortikoid alımını yavaşlatan vasküler değişimlerden mi, glukokortikoid reseptör yoğunluğundaki değişikliklerden mi, haberleşme yollarındaki farklılıklardan mı kaynaklandığı çok açık değildir (14).

Glukokortikoidlerin Etkileri

Karbonhidrat metabolizmasındaki etkileri, glukoneogeneze yol açmasıdır. Bunu karaciğer dışı dokulardan amino asitlerin mobilizasyonunu artırarak sağlar.

Glukozun kullanımında azalmaya yol açar, buna bağlı olarak kan şekeri yükselir ve adrenal diabet gelişir (15).

Uzun süreli yüksek glukokortikoid , plazma insülin seviyesinde artmaya neden olur (16).

İnsülin, arkuat nukleustaki oreksijenik nöronları inhibe, anoreksijenik nöronları ise eskite etmektedir. Bundan dolayı da gıda alımını durdurmaktadır (17). Oysa yapılan bir çok araştırma, glukokortikoidlerin periferik etkisinin gıda alımını güçlü bir şekilde artırdığını göstermektedir. Görülmektedir ki, glukokortikoidlerin yol açtığı insülin yükselmesi, glukokortikoidlerin gıda alımındaki doğrudan stimüle edici etkisini antagonize etmektedir (5).

Proteinler üzerindeki etkisi ise, kas ve lenfoit doku gibi karaciğer dışı dokularda protein sentezi azalır, katabolizma artar. Karaciğer proteinleri ve karaciğerde yapılıp kana geçen plazma proteinleri artar.

Yağ metabolizmasındaki etkileri, yağ asitlerinin yağ dokusundan mobilizasyonunu artırmaktır. Buna bağlı olarak da plazma yağ asitleri yükselir (15).

Glukokortikoidler ayrıca inflamatuvar yanıtları ve allerjik reaksiyonları baskılar. Eozinopeni-lenfopeni ve bunların yanında polistemiye yol açar. Yüksek dozda kortizol lenfoid dokuda atrofi yaparak T hücre ve antikor çıkışı engeller (15).

Glukokortikoid düzeyi ışıkla değil, aktivite ile derive edilir (15). Uyanırken yüksektir. Aktivitenin bittiği fazda ise en düşüktür. Örneğin sıçanlarda en yüksek gece hayvan uyanırken, en düşük sabah saatlerindedir (12).

Güne başlarken, uyandıktan hemen sonra kortizol seviyesindeki yükselmenin nedeni çok açık değildir. Ancak bu olgu bireyin başlayan güne uyumunu kolaylaştırmaktadır (18). Aynı bireyler gece yarısı bir saatte uyandığı zaman bu yükselme gözlenmemektedir (19). Bu yükselmenin düzenlenmesinde hipokampus esas rol oynar. Hipokampusda herhangi bir lezyon olması durumunda, bireylerde sabah uyandıktan sonra kortizol yükselmesi gözlenemez (20). Retrograd amnezisi olanlarda da yükselme gözlenmemektedir. Retrograd amnezisi olanların çevreye ait ipuçları ve zaman hakkında yönelimleri yoktur. Tüm bunlar bize kortizolde görülen bu yükselmede hipokampusun rolünün önemini göstermektedir (18).

Mekanizması hakkında halen bir açıklık olmayan, sabah uyandıktan sonra ki kortizol yükselmesi, HPA eksen aktivitesinde farklı olaylar dizisidir. Suprakiazmatik nukleus (biyolojik saat)'in bu yükseliş için önemli bir diğer yapı olma olasılığı yüksektir (21).

Adrenal bezden olay bazında salgılanan kortikosteroidlerin stres karşısında salgılamaları artmaktadır (22).

SELYE'nin Genel Adaptasyon Sendromu

Selye'nin genel adaptasyon sendromu, canlılığın ve organizmanın bütünlüğünün korunabilmesi için gerekli olan bir fizyolojik reaksiyon sendromudur. Bu reaksiyon bütün biyolojik olaylarda olduğu gibi her zaman optimal

fizyolojik sınırlar içinde meydana gelmeyebilir ve bu sendromun yoğunluğu bireysel farklılıklar gösterir. Genel adaptasyon sendromu üç basamakta incelenir:

- 1- Alarm reaksiyonu
- 2- Direnç dönemi
- 3- Tükenme dönemi

Alarm dönemi, bireyin dış uyaramı stres olarak algıladığı durumdur. Organizmada stresle başa çıkabilmek için otonom faaliyetler ortaya çıkar. Direnç döneminde, stres verici koşullar devam ettiği takdirde, vücut direnci yükselir. Bu dönem aşılsa organizma tekrar normal koşullara döner. Stres verici olay uzun süre devam ederse organizma tükenme dönemine girer. Bu dönemde hastalıklara zemin hazırlanır. Bu tepkiler istemsiz olarak oluşur ve düzenli bir sıra izler (2,23).

Strese yol açan her türlü uyarı, önce neokorteks ve limbik sistem tarafından değerlendirilir ve bu bilgi hipotalamusa iletilir. Hipotalamus kısa süreli yanıt için, sempatik sistem ya da parasempatik sistemi uyarır. Etkileri uzun süren ikinci yol ise, hipotalamusun uyarılması ile hipotalamustan CRF salgılanmasıdır. CRF ön hipofizden ACTH salgılanmasını, ACTH da sürrenal korteksten kortizol salgılanmasını sağlar. Stres karşısında salgılanması artan ACTH, aynı zamanda öğrenmeyi ve belleği güçlendiren peptidlerden biridir. Bu nedenle stres tarafından tetiklenen ACTH, strese karşı uyum cevaplarının öğrenilmesini kolaylaştırarak, kişinin stresle başa çıkmasına yardım eder (2) (Şekil 2).

HPA eksenini basit bir alarm sistemi değildir. Fonksiyonlarımızı en optimal biçimde korumamızı sağlayan sürekli bir monitördür (12).

Bellekte Kortizolün Etkileri

Hipokampus, öğrenme ve bellek için önemli bir bölgedir (24). Öğrenme ve bellekte önemli rol oynayan hipokampusta kortikosteroid reseptörleri çok fazladır (12). Uzun süreli bellek (LTP), sinaptik ileti gücüne dayanır. Optimal düzeyde kortizol, optimal bir LTP değerine yol açan tutulmuş MR ve GR'lerinin oranına karşılık gelir (24).

Öğrenme için optimal bir stresin hakim olduğu dikkate gereksinme vardır. Bu şekilde stres öğrenme ve onun bilişsel yönünde motive edici rol oynamaktadır (12). Tersine çok düşük veya çok yüksek kortizol seviyesi, LTP değerini etkileyen, tutulmuş MR ve GR arasındaki oranın düşük olmasının sonucudur (24). Kronik streste yüksek kortikosteroid seviyesi hipokampus bağımlı öğrenme noksanlığı ile ilgilidir (12).

Stresin ayrıca, öğrenme hızını artıran ve beyinden üretilen nörotrofik faktör (BDNF) üretimi üzerine negatif etkisi vardır (25).

Glukokortikoidlerin Merkezi Sinir Sistemindeki Rolü

Glukokortikoidler, MSS'nin miyelin içeriğinin düzenlenmesinde, serotonin biyosentezi ve norepinefrin tutulmasında, nöronların ölümünde veya hayatta kalmasında, dendritlerin dallanması ve sinaps oluşumunda rol oynar (26-27).

Kronik olarak yüksek seviyede glukokortikoide maruz kalma, hipokampus atrofisine, sinaptik kayıplara, nörogenezde azalmaya ve bellek fonksiyonlarında bozulmaya yol açmaktadır (28). 1985 de ilk kez Sapolsky tarafından farelerde ekzojen glukokortikoidin, hipokampusta nöron kaybına yol açtığı rapor edilmiştir (29).

Hipokampus ise, HPA ekseninin stres bağlantılı aktivasyonunu sınırlayıcı rol oynar. Bu nedenle hipokampustaki bir hasar, fizyolojik steroid negatif geribildirim bozarak hiperkortizolemi ile sonuçlanır (3).

Bu mekanizma, HPA ekseninin kronik olarak aktif olduğu yaşlılık döneminde patolojilere yol açmaktadır. Bu patolojiler, bilişsel fonksiyonlarda bozulmayla birlikte olan yaşlılıklarda daha çok gözlenmektedir.

Ek olarak, yaşlanma sırasında adrenal bez salgılama kalıbı da değişikliğe uğrar ve dehidroepiandrosteron (DHEAS) yaşa bağlı keskin bir iniş gösterir (30).

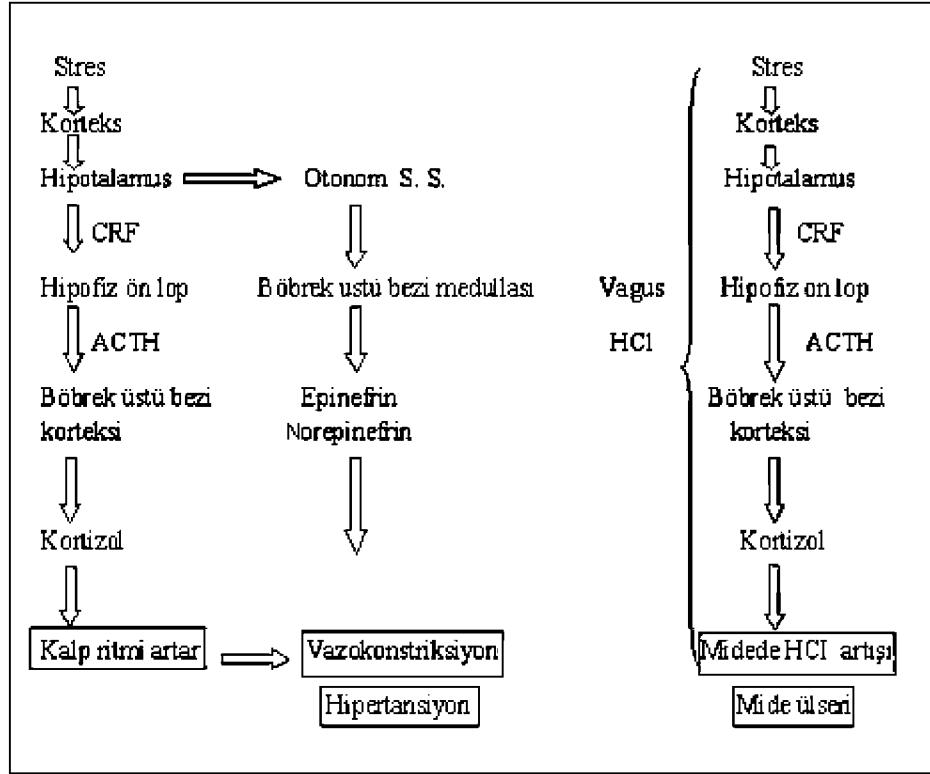
DHEAS bir prehormon olup, periferik dokularda anabolik etki potansiyeli çok daha yüksek olan androjenlere dönüştürülür. Oysa MSS'de, nöronal ve glial hayatta kalmayı artırarak, öğrenme ve belleği geliştirerek nöron koruyucu bir aktivite sergiler. DHEAS gama aminobutirik asit (GABA) reseptörünün allosterik bir antagonisti gibi davranarak işlev yapar. Bu nedenle DHEAS'un sentral ve periferik etkileri, kortizolün etkilerinin tamamen karşıtı olmaktadır (31).

Demans

Öğrenme, bellek, oryantasyon, dil fonksiyonları gibi çoğul bilişsel kayıplarla ve kişiliğin bozulması ile karakterize, geri dönüşümsüz ve ilerleyici bir sendromdur.

Demans, vasküler bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkabilmesinin yanı sıra, diabetes mellitus, alzheimer hastalığı, kafa travması, HIV ve parkinson'a bağlı olarak da ortaya çıkmakta, alkol, inhalan, sedatif, hipnotik, anksiyolitik gibi maddelerin kullanımı sonucu da gelişebilmektedir (32).

Senil demans gibi yaşa bağlı hastalıkların görülmesinde, DHEAS konsantrasyonunun gittikçe azalması rol oynamaktadır (3).



Şekil 2. Stres hormonlarının salgı mekanizmaları ve fizyolojik etkileri (2)

Adrenal DHEAS Salgısının Yaşa Bağlı Değişimi

Adrenal DHEAS salgısı, yaşa bağlı olarak keskin bir iniş gösterir. Bir araştırmada, fizyolojik yaşlılar ile hem alzheimer hem vasküler demanslı yaşlılarda, kortizol ve DHEAS salgısı değerlendirilmiş; genç kontrollerle karşılaştırıldığı zaman, sağlıklı yaşlı bireylerde ve demanstaki hastalarda, HPA ekseninin maksimal duyarlılığının olduğu akşam ve gece boyunca, stimülatör veya inhibitör uyarılara karşı önemli derecede yüksek kortizol seviyesi belirlenmiştir (33).

Fizyolojik ve patolojik yaşlılıkta, adrenal biyosentezindeki dengesizliğinin sonucu olarak, gece kortizol seviyesinde artma ve DHEAS'da keskin bir düşüş izlenir. Bu nedenle, kortizol/DHEAS oranı, genç kontrollerle karşılaştırıldığı zaman, sağlıklı yaşlı bireylerde önemli derecede yüksektir. Demanslı bireylerde ise yükselmenin daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu durum, ileri yaşın yol açtığı kötüleşmiş bilişsel performans (başarım) ile önemli derecede bağlantılıdır (3).

Adrenal Bez Salgısındaki Değişikliklerin Beyin Morfometrisi ile İlgisi

Adrenal bez salgısındaki kalitatif ve kantitatif değişikliklerin beyin morfometrisiyle bir ilgisinin olup

olmadığı araştırılmış; fizyolojik yaşlanmada ve demanstaki hastalarda hipokampus volümünde azalma gözlenmiştir. Bu azalma, kortizolün gece salgısı ve serum DHEAS'un ortalama sirkadiyen değerinin bozulması ile önemli derecede ilişkili bulunmuştur (34).

Son deneysel çalışmalar, ileri yaşlarda bile, beyinin kompensasyon mekanizmasının korunduğunu göstermektedir. Ekspresyonun artması, nörotrofik faktörlere duyarlılığın gelişmesi gibi işlevler bunun kanıtlarıdır (35).

Bazı Anti-Glukokortikoidlerin Tedavi Amaçlı Kullanımı

Mifepristone (RU486), bir progesteron reseptör antagonisti, aynı zamanda yüksek dozda kullanılması durumunda GR antagonistidir. MR üzerinde fark edilir bir etkisi yoktur.

Alzheimer hastalarında, RU486'nın 6 hafta süreyle uygulanması, bilişsel performansın yükselmesi ile sonuçlanmıştır (36).

Estrojen'in Etkisi

Estrojen uygulaması menopoz sonrası kadınlarda strese bağlı olarak ortaya çıkan kortizol yükselmesini

hafifletmektedir (37). Ayrıca, estrogen tedavisi, hipokampus ve amigdala GR mRNA'yı artırmaktadır (38). GR yoğunluğunun artması ile kortikosterona duyarlılık artmaktadır, çünkü daha çok reseptör kullanıma girmektedir. Bu nedenle estrogen uygulaması hem hipokampustaki GR'nü çoğaltarak hem de HPA eksenindeki yaşa bağlı regülasyon bozukluklarını düzelterek glukokortikoid geribildirim mekanizması yolu ile haberleşmeyi güçlendirmektedir (10).

Strese Yanıtın Genlere Göre Değişimi

Strese verilen yanıt, cinsiyete göre değişmekle beraber, gonadlar ve adrenal eksen arasındaki çapraz iletişimden de etkilenmektedir. Bu bulgu stresle ilişkili belirli hastalıkların seks bağlantılı olma nedenlerini açıklamaktadır. Kadınlar erkeklere oranla daha çok kortizol yanıtı üretmektedirler (39). Gerçekten, HPA eksen fonksiyonunu testosteron engellerken, estradiol artırmaktadır (40).

Stres sırasında kortizol salgısının yaşam için neden çok gerekli olduğu tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ancak stres karşısında salgılanan kortizolün en önemli etkilerinden birisi, stres süresince pek çok inflamatuvar aracının üretimini ve biyolojik etkilerini kısmen baskılamasıdır. Kortizol aynı zamanda stres süresince kardiyovasküler fonksiyonların stimülasyonu açısından da önem taşımaktadır. Kortizol ile artan glukoneogenezin de vücut dokularına özellikle de sinir hücrelerine gerekli glukozu dolayısıyla enerjiyi sağladığı düşünülmektedir. Bu konunun daha derin araştırmalara gereksinimi vardır.

Kaynaklar

- McEwen BS. The neurobiology of stress. From serendipity to clinical relevance. *Brain Res* 2000;886:171-89.
- Tamer Ş. Stres Fizyolojisi. Yiğit R. Genel Fizyoloji, İÜ, İstanbul Tıp Fakültesi., Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitabevi 2001;29-39.
- Magri F, Cravello L, Barili L, Sarra S, Cinchetti W, Salmoiraghi F, Micale G, Ferrati E. Stress and demantia: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging Clin Exp Res* 2006;18:167-70.
- Herman JP, Ostrander MM, Muelle NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1201-13.
- Warne JP. Shaping the stress response: Interplay of palatable food choices, glucocorticoids, insulin and abdominal obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2008 (Basımda).
- Di S, Malcher-Lopez R, Marchheselli VL, Bazan NG, Tasker JK. Rapid glucocorticoid-mediated endocannabinoid release and opposing regulation of glutamate and gamma-aminobutyric acid inputs to hypothalamic magnocellular neurons. *Endocrinology* 2005;146:4292-301.
- Shi D, Jeffrey G, Tasker. Rapid synapse-specific regulation of hypothalamic magnocellular neurons by glucocorticoids. *Prog Brain Res* 2008;170:379-88.
- De Cloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Frontiers Neuroendocrinol* 1991;12:95-164.
- De Cloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 1998;19:269-301.
- Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 1991;12:118-34.
- Diamond DM, Fleshner F, Ingersoll N, Rose GM. Psychological stress impairs spatial working memory. *Behav Neurosci* 1996;110:661-72.
- Akil H, Campeau S. Neuroendocrine systems. Zigmond BJ, Bloom FE. *Fundamental, Neuroscience, CA USA Academic Press* 1999;1137-46.
- Ferrini M, Piroli G, Frontera M, Falbo A, Lima A, De Nicola AF. Estrogens normalize the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress and increase glucocorticoid receptor immunoreactivity in hippocampus of aging male rats. *Neuroendocrinolgy* 1999;69:129-37.
- Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr Rev* 1996;17:245-61.
- Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji. II.nci basım Philadelphia. 2006;950-6.*
- Chirist-Crain M, Kola B, Lolly F, Fekete C, Sedoek D, Wittmann G, Feltrin D, Igreja AC, Ajodha S, Harwey White J, Kunos G, Muller B, Pralong F, Aubert G, Arnaldi G, Giacchetti G, Boscaro M, Grossman AB, Korbonits M. AMP-activated protein kinase mediates glucocorticoid-induced metabolic changes: a novel mechanism in cushing's syndrome. *FASEB J* 2008;22:1672-83.
- Schwartz MW, Woods SC, Seeley RJ, Barsh GS, Baskin DG, Liebel LI. Is the energy homeostasis system inherently biased toward weight gain? *Diabetes* 2003;52:232-8.
- Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *Int J Psychophysiol* 2008 (basımda).

19. Detterborn L, Rosenlocher, F, Kirschbaum C. No effects of repeated forced wakings during three consecutive nights on morning cortisol awakening responses (CAR): A preliminary study. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32(8-10):915-21.
20. Buchanan TW, Kern S, Allen JS, Tranel D, Kirschbaum C. Circadian regulation of cortisol after hippocampal damage in humans. *Biol Psychiatry* 2004;56:651-6.
21. Hucklebridge F, Hussain T, Evans P, Clow A. The diurnal pattern of the adrenal steroids cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) in relation to awakening. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:51-7.
22. Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and loss memories. *Nat Rev Neurosc* 2002;3:453-62.
23. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Med* 1946;6:117-230.
24. Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res Rev* 1997;24:1-27.
25. Schaaf MJ, de Jong J, de Kloet ER, Vreugdenhil E. Down regulation of BDNF mRNA and protein in the rat hippocampus by corticosterone. *Brain Res* 1998;813:112-20.
26. Majer J. Biochemical effects of corticosteroids on neural tissues. *Physiol Rev* 1985;65:946-1020.
27. Orchinik M, McEwen BS. Rapid steroid actions in the brain: a critique of genomic and non genomic mechanism. In Wehling M, ed. *Genomic and non-genomic effects of aldosterone*. Boca Raton, Florida: CRC Pres, 1995:77-169.
28. Sapolsky RM. Glucocorticoids, stres and their adverse neurological effects: relevance to aging. *Exp Gerontol* 1999;34:721-32.
29. Sopolski RM, Krey LC, McEwen BS. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: Implicationsfor aging. *J Neurosci* 1985;5:1222-7.
30. Belanger A, Roberts E, Bologna L, Flood JF, Smith GE A ve arkadaşları. Changes in serum cocentrations of conjugated and unconjugated in 40 to 80 year old men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1086- 90.
31. Roberts E, Bologna L, Flood JF, Smith GE. Effect of dehydroepiandrosterone and its sulphate on brain tissue in culture and on memory in mice. *Brain Res* 1987;406:357-62.
32. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Nörolojinin Prensipleri. Altıncı basım. Nobel Tıp Kitabevi 2003:181-90.
33. Pomara N. Greenberg WM, Brandfort MD, Doraiswamy PM. Therapeutic implications of PHA axis abnormalities in Alzheimer's Disease: review and update. *Psychopharmacology Bull* 2003;37:12-34.
34. Magri F, Terenzi F, Ricciardi T. Association between changes in adrenal secretion and cerebral morphometric correlates in normal aging and senile demantia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:90-9.
35. Bye N, Zieba M, Wreford NG, Nichols NR. Resistance of the dentate gyrus to induced apoptosis during ageing is associated with increases in transforming growth factor β -1 messenger RNA. *Neuroscience* 2001;105:853-62.
36. Pomara N, Doraiswamy PM, Tum H, Ferris S. Milfepristone (RU486) for Alzheimer's disease. *Neurology* 2002;58:1436-7.
37. Lindheim SR, Legro RS, Bernstein L. Behavioral stress responses in premenopausal and postmenopausal women and the effect of estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1831-36.
38. Ferrini M, De Nicola AF. Estrogens up-regulate type I and type II glucocorticoid receptors in brain regions from ovariectomised rats. *Life Sci* 1991;48:2593-601.
39. Handa RJ, Burgess LH, Kerr JE, O'Keefe JA. Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Horm Behav* 1994;28:464-76.
40. Viau V, Soriano L, Dallman MF. Androgens alter corticotropin releasing hormone and arginine vasopressin mRNA within forebrain sites known to regulate activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Neuroendocrinol* 2001;13:442-52.