

Antenatal Dönemde Steroidlerin Fötal Beyin Üzerine Etkileri ve Psikiyatrik Sonuçları

Koray Karabekiroğlu

Yrd. Doç. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi AD.

Tel: +903623121919/3753-3696

GSM: +905326755497

E-mail: drkorayk@yahoo.com, drkorayk@hotmail.com

ÖZET

Bu yazıda antenatal dönemde yüksek düzey eksojen veya endojen steroidlere maruz kalmanın fetal beyin bölgeleri üzerine etkileri ve psikiyatrik morbidite açısından uzun dönemdeki sonuçları gözden geçirilmiştir. Steroid hormonları özellikle antenatal dönemde beyin gelişiminde, özellikle akson ve dendritlerin yeniden yapılanmasında, hücrelerin hayatta kalışında, nöronal hücrelerin büyümesi, farklılaşması, birbirleri arasındaki iletişimde de önemli rol alırlar. Ancak özellikle yüksek stres düzeyine bağlı olabilen yüksek maternal steroid düzeyleri, antenatal dönemde özellikle pre-term bebeklerde profilaktik olarak kullanılan eksojen steroidlerin yüksek dozlarda kullanımı veya erken bebeklik, çocukluk döneminde yoğun strese maruz kalma merkezî sinir sistemine oldukça olumsuz etkilere neden olabilir. Uzun süren stres (örn. anne yoksunluğu) hipokampusta glukokortikoid reseptör yapısını zayıflatır ve kortizolün negatif geribildirim (feedback) regülasyonunu azaltır, böylece hipotalamusta kortikotropin-saliverici faktör (CRF) ve vazopressin mRNA seviyelerinin artmasına ve ACTH ve kortikosteronun stres cevabının şiddetlenmesine yol açar. Erken dönemdeki stres ve yüksek düzeyde steroidlere maruz kalma memelileri daha korkak, tedirgin yapar ve daha sonra yaşanan stres durumlarında daha fazla noradrenerjik, kortikosteroid ve vazopressin cevabı verilmesine neden olur. Hipokampus, amigdala, serebellar vermis ve serebral korteks yüksek düzey steroidlerin olumsuz etkilerine en hassas alanlar arasında yer alır. Bu bölgelerin erken dönemde uzun süreli hasarı, yaşamın ileri yıllarında özellikle depresyon, dikkat ve öğrenme bozuklukları, itki (impuls) kontrol sorunları ve madde kullanımı gelişimi açısından önemli bir risk oluşturur. Günümüzde yapılmış olan çalışmalar, antenatal dönemde yüksek düzey steroidlere maruz kalmanın eksojen yahut endojen kaynaklı olmasının muhtemel farklı etkilerini ve uzun dönemdeki sonuçlarını henüz yeterince ortaya koymamıştır. Bu alanda özellikle uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: antenatal steroidler, nörotoksite, prenatal stres, beyin gelişimi

ABSTRACT

Effects of Antenatal Steroids on Fetal Brain and Psychiatric Outcome

This article reviews the effects of antenatal exposure to high levels of endogenous or exogenous steroids on fetal brain regions and the long-term outcome in terms of psychiatric morbidity. It is known that glucocorticoids are essential for maturation in the developing central nervous system, where they play a pivotal role in the remodeling of axons and dendrites, and in cell survival. However, both human and animal studies show that either excess or the deficiency of these hormones during brain development may affect corticosteroid receptor programming and cause structural and functional changes. Several studies in fetal rats have shown that antenatal steroid exposure causes persistent decreases in brain weight and volume. These changes in brain weight are accompanied by a significant reduction in DNA content, suggesting that fewer cells are present in the brains of exposed animals. High maternal steroid levels, exposure to high dosage of exogenous steroid, particularly used for prophylaxis in preterm infants and traumatic experiences in very early childhood may have harmful effects on developing brain. The nature and magnitude of the effects of administered corticosteroids depend on the dose and regimen and on the species' receptor sensitivity and complement at the time of treatment. Hippocampal neurons are known to contain the highest concentration of corticosteroid receptors, and several studies have documented the vulnerability of this region to glucocorticoid induced damage. Besides, amygdala, cerebellar vermis and cerebral cortex are also vulnerable to high levels of steroids. Early damage to these regions may have persistent outcome later in lifetime, such as susceptibility to depression, attention and learning disorders, impulse control disorders and substance abuse. The research studies had not yet clarified the differential affects of early exposure to high levels of endogenous or exogenous

us steroids and long-term outcome. Longitudinally designed follow-up studies are necessary to resolve these issues.

Keywords: antenatal steroids, neurotoxicity, prenatal stress, neurodevelopment

GİRİŞ

Gelişmekte olan merkezî sinir sisteminin [MSS] erken dönemde, özellikle de anne karnında iken yüksek düzeyde steroid hormonlarına mâruz kalmasının yol açtığı uzun dönemdeki nöropsikiyatrik etkiler hakkında yapılan bilimsel araştırmalar son yıllarda artış göstermektedir. Bu yazıda antenatal dönemde yüksek düzey eksojen veya endojen steroide mâruz kalmanın fetal beyin bölge-leri üzerine etkileri ve psikiyatrik morbidite açısından uzun dönemdeki sonuçları gözden geçirilmiştir.

Bu alanda özellikle akciğer matürasyonu için antenatal uygulanan steroidlerin etkileri araştırılmaktadır. Bu dönemde steroid kullanımı respiratuar distres sendromu [RDS], neonatal mortalite ve intraventriküler kanama riskini azaltırken, miyelinizasyonda gecikme ve özellikle hippokampusta olmak üzere fetal beyin gelişim geriliğine neden olabilmektedir (Whitelaw 2000). Artan sayıda hayvan çalışmaları ve bazı klinik çalışmalar, tekrarlanan antenatal steroid uygulamalarının düşük doğum ağırlığına, beyin ve diğer organlarda daha düşük boyutlara ve anormal nöron gelişimine neden olabildiğini göstermektedir (Kay ve ark. 2000). Preterm bebeklerin ileri yıllardaki takiplerinde, antenatal deksametazona mâruz kalanlarda daha fazla yeti kaybını gösteren çalışmalar vardır (Whitelaw 2000).

Öte yandan adrenal bezler, gonadlar ve plasenta gibi organlarda endojen olarak sentezlenen ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen steroid hormonlar beyinin büyümesi, gelişmesi ve olgunlaşmasında önemli rol oynarlar (Stoffel-Wagner 2001). Stres ve steroidler arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir (Kartalci ve Eşel 2004). Beyne kolayca geçebilen steroidlerin, stres durumlarında beyinde de aşırı miktarlara ulaşabildiği ve beyinde atılımının kana göre daha yavaş olduğu uzun bir süre önce belirtilmiştir (Martensz ve ark. 1983). Genel olarak steroid hormonların hücre içi reseptörlere bağlanarak gen ifadesinin düzenlenmesinde transkripsiyon faktörleri olarak etki gösterdikleri bilinir (Rupprecht ve Holsboer 1999). Ancak bazı steroidlerin hücrenin yüzeyinde bulunan belirli nörotransmitter reseptörler ve bunların alt üniteleriyle [ligand-kapılı (ligant-gated) iyon kanalları gibi] etkileşerek nöronal uyarılabilirliği değiştirdikleri bulunmuştur. Bu özelliğe sahip olan steroidlere “nöroaktif steroidler” adı verilmiştir (Paul ve Purdy 1992). Nörosteroidlerin akut ve kronik stres, depresyon, anksiyete, agresyon, hafıza, uyku ve yeme davranışı gibi birçok önemli davranışsal ve

biyokimyasal cevapları kontrol ettiği düşünülmektedir (Biggio ve ark. 2001).

YÖNTEM

Bu yazıda antenatal dönemde yüksek düzey eksojen veya endojen steroide mâruz kalmanın fetal beyin bölge-leri üzerine etkileri ve psikiyatrik morbidite açısından uzun dönemdeki sonuçlarını inceleyen araştırmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda steroidlerin beyin hücreleri üzerine moleküler düzeydeki ve belirli beyin bölgeleri üzerindeki etkileri ve bu etkilere bağlı olarak gelişen psikiyatrik morbidite incelenmesi hedeflenmiştir.

“Antenatal steroids” [antenatal steroidler], “neurotoxicity” [nörotoksisite], “prenatal stres” [prenatal stres], “neurodevelopment” [beyin gelişimi] ve her bir psikiyatrik bozukluk anahtar kelime olarak kullanılarak internet üzerinden “PubMed” ve “ScienceDirect” ve “MdConsult” tıbbi arama motorları kullanılarak ilgili makalelere ulaşılmıştır. “Antenatal steroids” ve “brain” [beyin] anahtar kelimeleri kullanıldığında “PubMed” arama motorundan 92 adet makaleye ulaşılmıştır (Ağustos 2006). Öncelikli olarak “derleme” niteliğindeki makalelere ve temel olarak belirli psikiyatrik bozukluklar ile yüksek düzey steroidler arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalara, özellikle “ScienceDirect” ve “Mdconsult” arama motorları kullanılarak ulaşılmış ve elde edilen veriler bu derlemede özetlenmiştir.

BULGULAR

Steroidlerin Beyin Üzerine Genel Etkileri

Glükokortikoidlerin MSS gelişiminde, özellikle aksyon ve dendritlerin yeniden yapılanmasında [remodeling] ve hücrelerin hayatta kalışında önemli işlevleri olduğu bilinmektedir (Bruschettini ve ark. 2006). Ayrıca bu bileşikler nöronal hücrelerin büyümesi, farklılaşması, birbirleri arasındaki iletişimde de rol alırlar (Matthews 2000). Hem hayvan hem de insan çalışmaları bu hormonların beyin gelişimi sırasında hem fazla miktarda olmasının hem de eksikliğinin kortikosteroid reseptörlerinin programlanmasını etkilediğini ve yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olduklarını göstermişlerdir (Arad ve ark. 2002). Nöroaktif steroid [NAS] terimi, kaynağı neresi olursa olsun nöronal aktiviteyi değiştiren steroidler için kullanılmaktadır (Dubrovsky 2005). NAS'lar çeşitli membran reseptör tiplerine bağlanır ve işlevlerini etkilerler. GABA ve sigma reseptör kompleksleri en çok çalış-

ma yapılmış olanlardandır. Ayrıca, glisin ile aktive olan klorid kanalları, nikotinik asetilkolin reseptörleri, voltajla aktive olan kalsiyum kanalları da NAS'lar tarafından düzenlenirler. Membran üzerindeki etkilerine ek olarak, hücre içi reseptörlere de bağlanarak gen ekspresyonunu değiştirebilirler (Dubrovsky 2005).

Antenatal Dönemde Eksojen Steroidlerin Beyin Üzerine Etkileri

Memelilerde normal nörojenез ve genel beyin gelişimi için gebelik boyunca endojen glukokortikoidlere gereksinim vardır (Matthews 2000). Çok sayıda çalışma sıçanlarda antenatal dönemde steroidlere maruz kalmanın kalıcı bir beyin ağırlığı ve hacmi düşüklüğüne neden olduğunu göstermiştir. Bu değişimlere DNA içeriğinde belirgin bir azalmanın eşlik ettiği gözlenmiştir (Adams ve ark. 2001). Gelişmekte olan beyinde eksojen steroidlere karşı limbik sistemin özel bir duyarlılığı vardır (Gould 1994). Hippokampal nöronlar en yüksek kortikosteroid reseptör konsantrasyonuna sahiptir ve çok sayıda çalışma bu bölgenin glukokortikoidlere bağlı hasara olan hassasiyetini ortaya koymuştur (Matthews 1998, Dean ve Matthews 1999).

Öte yandan, preterm bebeklerde antenatal glukokortikoid tedavisinin özellikle RDS ve intraventriküler kanamayı azaltmadaki etkililiği 35 yıl öncesinden itibaren bilinmektedir (Adams ve ark. 2001). Ancak, günümüzde özellikle MSS üzerine muhtemel olumsuz etkileri nedeniyle, daha yüksek riskli bebeklerde kullanılması önerilmektedir (Cavalieri ve Cohen 2006). Antenatal glukokortikoid tedavisinin sıçan embriolarında hippokampal hücre proliferasyonunu baskıladığı bildirilmektedir (Yu ve ark. 2004). Glukokortikoid tedavisinin etkileri kullanılan doz seçimine, türün reseptör duyarlılığına ve tedavinin uygulandığı gebelik dönemine göre değişebilmektedir (Matthews 2000, Whitelaw ve Thoresen 2000 Bruschettini ve ark. 2006). Uzun dönemli takiplerde IQ skorlarına olan olumlu etki özellikle oldukça küçük pretermelerde belirgindir (Arad ve ark. 2002, Doyle ve ark. 2000).

Erken Dönemdeki Stresin Yarattığı Moleküler Değişimler ve Yüksek Endojen Steroid Düzeyi Oluşumu

Stresin başlatığı moleküler değişim kaskatı üç bölümde incelenebilir. İlki, hippokampus ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini içine alan ve kortizol regülasyonunu gerçekleştiren kaskattır. Kortizol enerji depolarını harekete geçiren adrenal salıverilmesini potansiyelize eden, kardiyovasküler tonusu arttıran ve büyümeyi, immün ve inflamatuvar cevabı baskılayan, oldukça önemli bir hormondur (Sapolsky ve Meaney 1986). İkinci

olarak amigdala, lokus seruleus, adrenal bez ve sempatetik sinir sistemi kaskatı incelenebilir. Bu kaskat strese cevap olarak noradrenalin ve adrenal salıverilmesini düzenler. Önemli dokulara kan akımı artar, farkındalık/uyanıklık keskinleşir ve kaç-savaş yanıtı verilir. Üçüncü ve en az incelenmiş alanda ise vazopressin-okситosin peptid ön hormon kaskatı incelenebilir. Vazopressin kanama veya ciddi sıvı kayıpları gibi stres durumlarında görev alır. Bunun yanında, vazopressin ve oksitosin adrenokortikotropin hormon [ACTH] salıverilmesini de uyarır. Ayrıca uzun süren stres [örn. anne yoksunluğu] hippokampusta glukokortikoid reseptör yapımını zayıflatır ve kortizolün negatif geribildirim [feedback] regülasyonunu azaltır, böylece hipotalamusta kortikotropin-salıcı faktör [CRF] ve vazopressin mRNA seviyelerinin artmasına ve ACTH ve kortikosteronun stres cevabının şiddetlenmesine yol açar (Liu ve ark. 1997). Özetle, erken dönemdeki stres ve yüksek düzeyde steroidlere maruz kalma memelileri daha korkak, tedirgin yapar ve daha sonra yaşanan stres durumlarında daha fazla noradrenerjik, kortikosteroid ve vazopressin cevabı verilmesine neden olur.

Stres Hormonlarının Gelişmekte Olan Beyin Üzerine Etkileri

Kaskat modelinde ikinci aşama artmış olan stres hormonlarının gelişmekte olan beyin üzerine etkilerini incelemek olabilir. Gelişimsel süreçte özellikle kortikosteroidlerin [KS] dramatik etkileri vardır. Hayvan deneylerinde erken dönemde KS verilen deneklerde kalıcı beyin ağırlığı düşüklüğü ve düşük DNA içeriği tesbit edilmiştir (Ardeleanu ve Streescu 1978). Ayrıca, serebellum ve dentat nukleusta granül hücrelerinin postnatal nöral mitozu baskılanmış (Bohn 1980), glial hücre bölünmesine bağlı gelişecek olan miyelinizasyon yavaşlamıştır (Lauder 1983). KS'ler nöral morfogenezisi de değiştirmektedir. Beynin belli bölgelerinde dendritik uzantıların sayısını azalttığı gözlenmiştir (Lauder 1983). Bunların yanı sıra, sıçanlarda KS'lere maruz kalmanın sosyal davranışları değiştirdiği, kaçınma davranışını öğrenmelerinde bozulma görülmüştür (Meaney ve ark. 1981). Erken dönemde tek doz KS uygulamasının da işitsel, görsel ve somatosensuar uyarılmış potansiyellerin gelişimini geciktirdiği görülmüştür (Lauder 1983). Normal süreçte gelişimsel bir strese düşük cevap periyodu mevcuttur, bu dönemde çok çeşitli stres etkenleri güçlü bir KS cevabı oluşturmayı başaramazlar (Sapolsky ve Meaney 1986). Fakat bazı stres etkenleri nöral bölünme, farklılaşma ve miyelinizasyonda değişime yol açacak bir stres hormon cevabı geliştirmeyi başarırlar (Kuhn ve ark. 1990, Lau ve ark. 1992, Levine ve ark. 1985, Plotsky ve Meaney 1993).

Erken Dönemdeki Stresin Belirli Beyin Bölgeleri Üzerine Etkileri

Hippokampus

Bu bölge süregelen bir ontojeniye ve kalıcı postnatal nörogeneze sâhiptir (Gould ve Tanapat 1999) ve glükokortikoid reseptör yoğunluğu oldukça fazladır (Patel ve ark. 2000, Sapolsky ve ark. 1983). Uzun süreli olarak KS'lere mâruz kalmak pramidial hücre morfolojisini değiştirebilir, hâtta ölümüne sebep olabilir (Sapolsky ve ark. 1990). Stres aynı zamanda yeni granül hücre oluşumunu da baskılar (Gould ve Tanapat 1999). Hippokampal gelişimi değiştiren etkiler anksiyete, dissosiyasyon, amnezi ve travma-sonrası stres bozukluğunda görülen dezinhibisyon belirtilerine neden olabilir.

Amigdala

Amigdaloid çekirdekler beyin ateşlenme (kindling) oluşumuna en hassas bölgesidir, tekrar tekrar uyarılma sonucu nöronal uyarılabilirlik değişerek, sonuç olarak nöbet oluşumu gelişebilir (Post ve ark. 1984). Fakat bu oluşum uzun zaman içinde gerçekleşir. Erken dönemdeki stres amigdalada GABA-A supramoleküler kompleks gelişimini zayıflatır, merkezî benzodiyazepin reseptörleri ve yüksek-afiniteli GABA-A reseptör yoğunluğunu azaltır (Caldji ve ark. 1998, 2000). GABA önemli bir inhibitör nörotransmitterdir, böylece nöronal iritabilite ve nöbete yatkınlık artar. Bununla birlikte erken dönemdeki stres, amigdala ve nukleus akkumbensteki dopamin düzeylerinin artmasına ve serotonin düzeylerinin azalmasına neden olur (Jones ve ark. 1992, Matthews ve ark. 2001).

Amigdala ve hippocampus gelişimindeki anormallikler ve azalan santral benzodiyazepin ve yüksek-afiniteli GABA-A reseptör yoğunluğu temporal lob ve limbik nöbet-benzeri aktiviteye neden olabilir. Cinsel istismara mâruz kalmış çocuklarda iki kat daha sık klinik olarak belirgin EEG anormallikleri saptanmıştır (Ito ve ark. 1993). Anomâliğin odağı frontotemporal olarak bulunmuş ve diken, keskin dalga veya paroksizmal yavaşlama gözlenmiştir. İlginç olarak büyük bir bölümünde sol hemisferden kaynaklandığı tesbit edilmiştir. Ayrıca amigdala çekirdekleri agresyonun, oral ve seksüel davranışların kontrolünde önemli yer tutar. Amigdalaki fonksiyon bozukluğu, erkeklerde epizodik kontrol kayıplarına ve dürtüsel davranışlara sebep olabilir (Pinchus ve Tucker 1978). Bu bölge aynı zamanda duygusal hafızanın depolanmasında ve sözel olmayan motor davranışların öğrenilmesinde görev alır. Amigdala kaç-savaş cevabında da kritik bir rol oynar.

Korpus Kallozum ve Hemisferik Entegrasyon

Korpus kallozum gibi miyelize olmuş bölgeler de potansiyel olarak yüksek düzey stres hormonlarına erken

dönemde mâruz kalmaya hassastır. Erken dönem deneyimlerinin özellikle cinsiyet bağımlı olarak korpus kallozum boyutları değişimine neden olabildiğini gösterilmiştir (Berrebi ve ark. 1988). Sanchez ve arkadaşları (2000) izole bir çevrede yetişen erkek maymunların korpus kallozumlarını daha küçük ve öğrenme becerilerini daha düşük bulmuştur. Daha küçük bir korpus kallozum hemisferler arası iletişimin daha az olmasına neden olur (Yazgan ve ark. 1995). Schiffer ve arkadaşları (1995) çocukluğunda istismara uğramış, herhangi eksen bir tanısı olmayan ve normâl işlevselliği olan yetişkinlerde hâfıza işlevlerindeki hemisferik entegrasyonu değerlendirmek için işitsel-uyarılmış potansiyelleri kullanmışlar, istismara mâruz kalmış bireylerde nötral bir deneyimi hatırlarken sol hemisferde işlevlerin arttığı anlamına gelen sol hemisfer uyarılmış potansiyellerinde belirgin supresyon gözlenmiştir. Sıkıntı verici deneyimleri hatırladıklarında tam tersi göz konusudur. Normâl bireylerde bu hemisferik asimetri gözlenmemektedir. Erken dönemdeki olumsuz deneyimlerin korpus kallozumunda sadece tek taraflı [unidirectional] bir iletişime yol açabileceği kedi yavrularıyla yapılan deneylerde gösterilmiştir (Cynader ve ark. 1981). Erken stres monoamin sistemlerinin gelişimini ve lateraliteyi değiştirebilmektedir (Jones ve ark. 1992, Andersen ve ark. 1999).

Serebellar Vermis

Psikiyatrik açıdan serebellumun rolleri son yıllarda daha fazla anlaşılmaya başlamıştır. Örneğin, dikkat, dil gelişimi, kognisyon ve duygulanımda rol oynar (Allen ve ark. 1997, Riva ve Giorgi 2000, Schmahmann 1991, 1999, 2000). Linguistik ve duygusal bozulmalar vermis lezyonlarının primer bulgularını oluşturur (Riva ve Giorgi 2000). Stresin erken etkilerine son derece hassas olması muhtemel beyin bölgelerinden bir diğeri de serebellar vermistir. Hippokampusta olduğu gibi vermiste de postnatal gelişim ve granül hücre oluşumu devam etmektedir (Altman ve Bayer 1997). Aynı zamanda vermis glükokortikoid reseptör yoğunluğu en fazla olan bölgedir, bu yoğunluk hippocampustakinden de fazladır (Sanchez ve ark. 2000). Serebellar vermis anomâlileri pek çok psikiyatrik bozuklukla örneğin, bipolar ve ünipolar depresyon (Loeber ve ark. 1999), şizofreni (Ichimiya ve ark. 2001, Loeber ve ark. 2001), otizm (Levitt ve ark. 1999, Townsend ve ark. 2001) ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (Berquin ve ark. 1998, Castellanos ve ark. 2001, Mostofsky ve ark. 1998) ilişkili bulunmuştur. Serebellar vermis, lokus seruleus, ventral tegmental bölge, substansia nigra gibi temel norepinefrin ve dopamin bölgeleri üzerine güçlü düzenleyici etkilere sâhiptir.

Serebellar Korteks

Prefrontal korteks ontojenik olarak en geç gelişimin olduğu bölgedir. Bu bölgedeki ana projeksiyonların mi-

yelinizasyonu ergenliğe, hâttâ 3. on yıla dek devam eder (Weinberger 1987). Prefrontal korteks de nispeten daha fazla glükokortikoid reseptör yoğunluğuna sâhiptir. Buradaki dopamin projeksiyonları stresle aktive olur (Knorr ve ark. 1989). Prefrontal korteks subkortikal alanlara ana monoamin projeksiyonları ile inhibitör etki göstererek, bu bölgelerin strese cevabını azaltır. Prefrontal korteks HPA eksenini üzerine de inhibitör kontrol sağlar (Diorio ve ark. 1993, Brake ve ark. 2000). Gelişimin erken dönemlerinde stresin nöroaksis üzerine de belirgin etkisi olur (Lyss ve ark. 1999). Bir hipoteze göre, erken dönemdeki yoğun stresin neden olabileceği prefrontal korteksteki erken gelişim [psödomatürasyon], bu bölgenin gelişiminde bir duraklamaya sebep olabilir (Teicher ve ark. 1996).

NÖROBİYOLÖJİK BULGULARIN KLİNİĞE YANSIMALARI

Eldeki veriler göstermektedir ki nörosteroidler depresyon, premenstrüel disforik bozukluk, yeme bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, posttravmatik stres bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, hâfıza modülasyonu, Alzheimer hastalığındaki agresif davranışlar, agresyon ve alkolün etkileri gibi durumlarda da rol almaktadır (Kartalci ve Eşel. 2004).

Depresyon

Majör depresyonlu hastaların plâzma ve beyin omurilik sıvısında (BOS) nörosteroid konsantrasyonu kontrol vak'alarından farklı bulunmuş ve başarılı antidepresan tedavi sonrası bu farklılığın normâle döndüğü görülmüştür (Ströhle ve ark. 1999). Depresyonda görülen CRF aşırı saliverilmesi, hiperkortizolemi ve azalmış kortizol negatif geribildirim ile ilişkilidir (Heim ve ark. 2001). Erken dönem stresin, özellikle çok küçük yaşlarda istismara mâruz kalmanın CRF nöronal faaliyetinde artışa ve stres sonrası anterior hipofiz aşırı duyarlılaşmasına yol açtığını öne sürülmüştür (Heim ve ark. 2001). Sürekli stres CRF reseptörlerinin azalmasına (down-regulation), kortizol ritminin bozulmasına ve depresyon belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Öte yandan, çocuklukta istismara mâruz kalma artan nöronal iritabiliteye, EEG anormâlliklerine ve temporal lob epilepsilerine sebep olabilmektedir. Sol hemisfer gelişimini (neokorteks, hipokampus, amigdala dâhil olmak üzere) zayıflatmakta, korpus kallozumda daha küçük bir hacim gelişimine ve serebellar vermiste azalmış aktiviteye yol açmaktadır.

Travma-Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB)

Amigdala ve lokus seraleustaki moleküler değişimler limbik iritabiliteye ve artmış nöronal ateşlemeye ve ar-

tan sempatetik uyarıma (Villarreal ve King 2001), korku ve irkilme reaksiyonuna, kaç-savaş cevabına ve sürekli hatırlanan rahatsız edici hâtıraların oluşumuna (Rauch ve ark. 1996) yol açar. Dahası, hippokampal gelişim üzerine etki eden erken dönemdeki stres dissosiyasyon ve amneziye de neden olmaktadır. Tüm bunlar TSSB'nin klinik belirtilerini oluşturmaktadır.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

İlginç olarak, stresin erken etkilerine son derece hassas olan serebellar vermisin boyutlarındaki küçüklük DEHB'de tespit edilmiş en kabul gören nöroanatomik değişikliktir (Berquin ve ark. 1998, Castellanos ve ark. 2001, Mostofsky ve ark. 1998). Ayrıca korpus kallozumun orta kısmının küçüklüğü ile DEHB-benzeri itkisellik belirtileri ilişkisini ortaya koyan çalışmalar da vardır (Giedd 1994). Vermis, ventral tegmental alan ve lokus seraleusa giden fastijial projeksiyonları vâsıtasıyla, kaudatta ve nukleus akkumbensteki dopamin ve norepinefrin cirosunu (turnover) güçlü bir şekilde etkiler (Albert ve ark. 1985). Vermis stimulanlar, kokain ve etanol-den olumsuz etkilenir. Metilfenidatin bu bölgeye kan akımında belirgin bir etkisi vardır (Schweitzer ve ark. 2000). DEHB madde kötüye kullanımı için önemli bir risk faktörüdür.

Diğer Bozukluklar

Daha önceki çalışmalar temporal lob-limbik sistem disfonksiyonu ile sınırda (borderline) kişilik bozukluğu arasında olası bir ilişki ortaya koymuşlardır (Andrulonis ve ark. 1981, Snyder ve Pitts 1984). Flor-Henry ve arkadaşları (1990), dissosiyatif kimlik bozukluğu olan hastaların sol hemisferlerinde aşırı düzeyde bir aktivasyon tespit etmişlerdir. Anormâl hippokampus gelişimi dissosiyatif durumların oluşumunu kolaylaştırabilir ve temporal lob epilepsisi veya limbik iritabilite durumlarında bu dissosiyasyon artabilir. Prenatal dönemde maternal stresin doğan çocuğun erişkinlik dönemindeki bilişsel işlevlerine olan etkisini araştıran bir çalışma (Szuran ve ark. 2000), prenatal stresin sâdece erkeklerde uzamsal öğrenmeyi bozduğunu ortaya koymuştur.

EVRİMSSEL PERSPEKTİFTEN ERKEN DÖNEM STRESİN ETKİLERİ

Erken dönemde strese mâruz kalan beyin alternatif gelişimsel yollara gider. Bu şekilde çevreye en uygun konfigürasyonda hayatta kalmasını ve çoğalmasını sağlayacak bir ateşleme sistemi gelişimine çalışır. Amigdala ve limbik bölgelerdeki değişim kaç-savaş yanıtını besler ve agresif savunmaların gelişimine yol açar. Hippokampal

değişim ve CRF reseptör yoğunluk ve nöronal aktivite değişimi daha güçlü bir kortikosteroid cevabına sebep olur. Dahası, hippokampal anormallik, intrapsişik savunma mekanizması olarak dissosiyasyon gibi belirtilerin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Zayıf sol hemisfer matürasyonu, azalan korpus kallozum hacmi, zayıflamış sol-sağ hemisfer entegrasyonu gelişmekte olan kişinin kapasitesini hızla ve kalıcı bir şekilde tehlike ve kayıp durumlarına karşı daha agresifçe, sinirlice savunmalar geliştirmeye yönlendirir. Burada vermişin gelişim bozukluğu, limbik irritabilite, aşırı-uyarılmışlık [hyperarousal] ve sempatik aktivasyonda kritik bir önem taşır (Giedd 1994). Erken dönemde strese maruz kalınması vazopressin mRNA düzeylerinde hayat boyu bir artışa ve hipotalamus vazopressin mRNA düzeylerinde bir azalmaya sebep olur (Liu ve ark. 1997). Teorik olarak ihmâl ve istismar vazopressin ve oksitosin düzeylerinde bozulmaya, aşırı seksüel uyarılmışlığa, azalan cinsel tatmin kapasitesine, böylece de, rastgele cinsel ilişkilere yol açabilmektedir (Uvnas-Moberg 1998).

SONUÇ

Steroid hormonları özellikle antenatal dönemde MSS gelişiminde, akson ve dendritlerin yeniden yapılanmasında, hücrelerin hayatta kalışında, nöronal hücrelerin büyümesi, farklılaşması, birbirleri arasındaki iletişimde de önemli rol alırlar. Ancak, özellikle yüksek stres düzeyine bağlı olabilen yüksek maternal steroid düzeyleri, antenatal dönemde özellikle preterm bebeklerde profilaktik olarak kullanılan eksojen steroidlerin yüksek dozlarda kullanımı veya erken bebeklik - çocukluk döneminde yoğun strese maruz kalma MSS üzerinde oldukça olumsuz etkilere neden olabilir. Hippokampus, amigdala, serebellar vermiş ve serebral korteks bu etkilere en hassas alanlar arasında yer alır. Bu bölgelerin erken dönemde uzun süreli hasarı, hayatın ileri yıllarında özellikle depresyon, dikkat ve öğrenme bozuklukları, itki kontrol sorunları ve madde kullanımı gelişimi açısından önemli bir risk oluşturur. Günümüzde yapılmış olan çalışmalar, antenatal dönemde yüksek düzey steroide maruz kalmanın eksojen veya endojen kaynaklı olmasının olası farklı etkilerini ve uzun dönemdeki sonuçlarını henüz yeterince ortaya koymamıştır. Bu alanda özellikle uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Adams DF, Ment LR, Vohr B (2001) Antenatal therapies and the developing brain. *Semin Neonatol*; 6: 173-183.
- Albert TJ, Dempsey CW, Sorenson CA (1985) Anterior cerebellar vermal stimulation: effect on behavior and basal forebrain neurochemistry in rat. *Biol Psychiatry*; 20: 1267-1276.
- Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E (1997) Attentional

activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science*; 275: 1940-1943.

- Altman J, Bayer SA (1997) Development of the cerebellar system in relation to its evolution, structure, and functions. USA, FL: Boca Raton, CRC Press.
- Andersen SL, Lyss PJ, Dumont NL, Teicher MH (1999) Enduring neurochemical effects of early maternal separation on limbic structures. *Ann NY Acad Sci*; 877: 756-759.
- Andrulis PA, Glueck BC, Stroebel CF, Vogel NG, Shapiro AL, Aldridge DM (1981) Organic brain dysfunction and the borderline syndrome. *Psychiatr Clin North Am*; 4: 47-66.
- Arad I, Durkin MS, Hinton VJ, Kuhn L, Chiriboga C, Kuban K, Bellinger D (2002) Long-term cognitive benefits of antenatal corticosteroids for prematurely born children with cranial ultrasound abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*; 186: 818-825.
- Ardeleanu A, Sterescu N (1978) RNA and DNA synthesis in developing rat brain: hormonal influences. *Psychoneuroendocrinol*; 3: 93-101.
- Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, Castellanos FX (1998) Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology*; 50: 1087-1093.
- Berrebí AS, Fitch RH, Ralphe DL, Denenberg JO, Friedrich VL Jr, Denenberg VH (1988) Corpus callosum: region-specific effects of sex, early experience and age. *Brain Res*; 438: 216-224.
- Biggio G, Follesa P, Sanna E, Purdy RH, Concas A (2001) GABA-A receptor plasticity during long-term exposure to and withdrawal from progesterone. *Int Rev Neurobiol*; 46: 207-241.
- Bohn MC (1980) Granule cell genesis in the hippocampus of rats treated neonatally with hydrocortisone. *Neuroscience*; 5: 2003-2012.
- Brake WG, Flores G, Francis D, Meaney MJ, Srivastava LK, Gratton A (2000) Enhanced nucleus accumbens dopamine and plasma corticosterone stress responses in adult rats with neonatal excitotoxic lesions to the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*; 96: 687-695.
- Bruschettini M, van den Hove DLA, Gazzolo D, Steinbusch HWM, Blanco CE (2006) Lowering the dose of antenatal steroids: The effects of a single course of betamethasone on somatic growth and brain cell proliferation in the rat. *Am J Obstet Gynecol*; 194: 1341-1346.
- Caldji C, Tannenbaum B, Sharma S, Francis D, Plotsky PM, Meaney MJ (1998) Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA*; 95: 5335-5340.
- Caldji C, Francis D, Sharma S, Plotsky PM, Meaney MJ (2000) The effects of early rearing environment on the development of GABA and central benzodiazepine receptor levels and novelty-induced fearfulness in the rat. *Neuropsychopharmacol*; 22: 219-229.
- Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, Walter JM, Sharp W, Tran T, et al (2001) Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*; 58: 289-295.
- Cavalieri RL, Cohen WR (2006) Antenatal steroid therapy: have we undervalued the risks? *J Matern Fetal Neonatal Med*; 19: 265-269.
- Cynader M, Lepore F, Guillemot JP (1981) Inter-hemispheric competition during postnatal development. *Nature*; 290: 139-140.
- Dean F, Matthews SG (1999) Maternal dexamethasone treatment in late gestation alters glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA in the fetal guinea pig brain. *Brain Res*; 846:

- 253-259.
- Diorio D, Viau V, Meaney MJ (1993) The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *J Neurosci*; 13: 3839-3847.
- Doyle LW, Ford GW, Rickards AL, Kelly EA, Davis NM, Callanan C, Olinsky A (2000) Antenatal corticosteroids and outcome at 14 years of age in children with birth weight less than 1501 grams. *Pediatrics*; 106: E2.
- Dubrovsky BO (2005) Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*; 29: 169-192.
- Flor-Henry P, Tomer R, Kumpula I, Koles ZJ, Yeudall LT (1990) Neurophysiological and neuropsychological study of two cases of multiple personality syndrome and comparison with chronic hysteria. *Int J Psychophysiol*; 10: 151-161.
- Giedd JN (1994) Quantitative morphology of the corpus collosum in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*; 151: 665-669.
- Gould E (1994) The effects of adrenal steroids and excitatory input on neuronal birth and survival. *Ann NY Acad Sci*; 743: 73-94.
- Gould E, Tanapat P (1999) Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*; 46: 1472-1479.
- Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB (2001) Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry*; 158: 575-581.
- Ichimiya T, Okubo Y, Suhara T, Sudo Y (2001) Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic-naïve schizophrenia. *Biol Psychiatry*; 49: 20-27.
- Ito Y, Teicher MH, Glod CA, Harper D, Magnus E, Gelbard HA (1993) Increased prevalence of electrophysiological abnormalities in children with psychological, physical, and sexual abuse. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 5: 401-408.
- Jones GH, Hernandez TD, Kendall DA, Marsden CA, Robbins TW (1992) Dopaminergic and serotonergic function following isolation rearing in rats: study of behavioural responses and postmortem and in vivo neurochemistry. *Pharmacol Biochem Behav*; 43: 17-35.
- Kartalçı Ş, Eşel E (2004) Nörosteroidler: psikofarmakolojik ve davranışsal etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*; 14: 38-49.
- Kay HH, Bird IM, Coe CL, Dudley DJ (2000) Antenatal steroid treatment and adverse fetal effects: what is the evidence? *J Soc Gynecol Investig*; 7: 269-278.
- Knorr AM, Deutch AY, Roth RH (1989) The anxiogenic beta-carboline FG-7142 increases in vivo and in vitro tyrosine hydroxylation in the prefrontal cortex. *Brain Res*; 495: 355-361.
- Kuhn C, Pauk J, Schanber SM (1990) Endocrine responses to mother-infant separation in developing rats. *Dev Psychobiol*; 23: 395-410.
- Lau C, Cameron AM, Antolick LL, Stanton ME (1992) Repeated maternal separation in the neonatal rat: cellular mechanisms contributing to brain growth sparing. *J Dev Physiol*; 17: 265-276.
- Lauder JM (1983) Hormonal and humoral influences on brain development. *Psychoneuroendocrinol*; 8: 121-155.
- Levine S, Johnson DF, Gonzalez CA (1985) Behavioral and hormonal responses to separation in infant rhesus monkeys and mothers. *Behav Neurosci*; 99: 399-410.
- Levitt JG, Blanton R, Capetillo-Cunliffe L, Guthrie D, Toga A, McCracken JT (1999) Cerebellar vermis lobules VIII-X in autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 23: 625-633.
- Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, et al, (1997) Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*; 277: 1659-1662.
- Loeber RT, Sherwood AR, Renshaw PF, Cohen BM, Yurgelun-Todd DA (1999) Differences in cerebellar blood volume in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*; 37: 81-89.
- Loeber RT, Cintron CM, Yurgelun-Todd DA (2001) Morphometry of individual cerebellar lobules in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 158: 952-954.
- Lyss PJ, Andersen SL, LeBlanc CJ, Teicher MH (1999) Degree of neuronal activation following FG-7142 changes across regions during development. *Brain Res Dev Brain Res*; 116: 201-203.
- Martensz ND, Herbert J, Stacey PM (1983) Factors regulating levels of cortisol in cerebrospinal fluid of monkeys during acute and chronic hypercortisolemia. *Neuroendocrinol*; 36: 39-48.
- Matthews SG (1998) Dynamic changes in glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA in the developing guinea pig brain. *Brain Res*; 107: 123-132.
- Matthews SG (2000) Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr Res*; 47: 291-300.
- Matthews K, Dalley JW, Matthews C, Tsai TH, Robbins TW (2001) Periodic maternal separation of neonatal rats produces region- and gender-specific effects on biogenic amine content in postmortem adult brain. *Synapse*; 40: 1-10.
- Meaney MJ, Stewart J, Beatty WW (1981) The effects of glucocorticoids during the neonatal period on the development of social play in juvenile rats. *Horm Behav*; 16: 475-491.
- Mostofsky SH, Reiss AL, Lockhart P, Denckla MB (1998) Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol*; 13: 434-439.
- Patel PD, Lopez JF, Lyons DM, Burke S, Wallace M, Schatzberg AF (2000) Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. *J Psychiatr Res* 2000; 34: 383-392.
- Paul SM, Purdy RH (1992) Neuroactive steroids. *FASEB J*; 6: 2311-2322.
- Pinchus JH, Tucker GJ (1978) *Behavioral Neurology*. New York: Oxford.
- Plotsky PM, Meaney MJ (1993) Early postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in rats. *Mol Brain Res*; 18: 195-200.
- Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC (1984) Conditioning, Sensitization and Kindling: Implications for the Course of Affective Illness. Post RM, Ballenger JC, editors. *Neurobiology of Mood Disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 432-466.
- Rauch SL, van der Kolk BA, Fisler RE, Alpert NM, Orr SP, Savage CR et al (1996) A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry*; 53: 380-387.
- Riva D, Giorgi C (2000) The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain*; 123: 1051-1061.
- Rupprecht R, Holsboer F (1999) Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives.

- ves. *Trends Neurosci*; 22: 410-416.
- Sanchez MM, Young LJ, Plotsky PM, Insel TR (2000) Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *J Neurosci*; 20: 4657-4668.
- Sapolsky RM, McEwen BS, Rainbow TC (1983) Quantitative autoradiography of [3H]corticosterone receptors in rat brain. *Brain Res*; 271: 331-334.
- Sapolsky RM, Meaney MJ (1986) Maturation of adrenocortical stress response: neuroendocrine control mechanisms and the stress hyporesponsive period. *Brain Res Rev*; 11: 65-76.
- Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE (1990) Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci*; 10: 2897-2902.
- Schiffer F, Teicher MH, Papanicolaou AC (1995) Evoked potential evidence for right brain activity during the recall of traumatic memories. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 7: 169-175.
- Schmahmann JD (1991) An emerging concept: the cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol*; 48: 1178-1187.
- Schmahmann JD (1999) A New Role for the Cerebellum: The Modulation of Cognition and Affect. Joseph A editor. *Movement disorders*. Boston: Blackwell Science.
- Schmahmann JD (2000) The role of the cerebellum in affect and psychosis. *J Neurolinguistics*; 13: 189-214.
- Schweitzer JB, Anderson CM, Ernst M (2000) ADHD: Neuroimaging and Behavioral Cognitive Probes. Ernst M, Rumsey JM, editors. *Functional Neuroimaging in Child Psychiatry*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Snyder S, Pitts Jr. WM (1984) Electroencephalography of DSM-III borderline personality disorder. *Acta Psychiatr Scand*; 69: 129-134.
- Stoffel-Wagner B (2001) Neurosteroid metabolism in the human brain. *Eur J Endocrinol*; 145: 669-679.
- Ströhle A, Romeo E, Hermann B, Pasini A, Spalletta G, di Michele F, Holsboer F, Rupprecht R (1999) Concentrations of 3 alpha-reduced neuroactive steroids and their precursors in plasma of patients with major depression and after clinical recovery. *Biol Psychiatry*; 45: 274-277.
- Szuran TF, Plika V, Pokorny J, Welzl H (2000) Prenatal stress in rats: effects on plasma corticosterone, hippocampal glucocorticoid receptors, and maze performance. *Physiol Behav*; 71: 353-362.
- Teicher MH, Ito Y, Glod CA, Barber NI (1996) *Neurophysiological Mechanisms of Stress Response in Children*. Pfeffer C, editor. *Severe Stress and Mental Disturbance in Children*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press, 59-84.
- Townsend J, Westerfield M, Leaver E, Makeig S, Jung T, Pierce K, Courchesne E (2001) Event-related brain response abnormalities in autism: evidence for impaired cerebello-frontal spatial attention networks. *Brain Res Cogn Brain Res*; 11: 127-145.
- Uvnas-Moberg K (1998) Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions. *Psychoneuroendocrinol*; 23: 819-835.
- Villareal G, King CY (2001) Brain imaging in posttraumatic stress disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry*; 6: 131-145.
- Weinberger DR (1987) Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 44: 660-669.
- Whitelaw A, Thoresen M (2000) Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 83: F154-157.
- Yazgan MY, Wexler BE, Kinsbourne M, Peterson B, Leckman JF (1995) Functional significance of individual variations in callosal area. *Neuropsychologia*; 33: 769-779.
- Yu IT, Lee SH, Lee YS, Son H (2004) Differential effects of corticosterone and dexamethasone on hippocampal neurogenesis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*; 317: 484-490.