



## Travma Sonrası Stres Bozukluğunda HPA Ekseninin Disregülasyonu Dysregulation of HPA Axis in Post-Traumatic Stress Disorder

Miraç Barış Usta

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatri Kliniği, Samsun, Turkey

### ABSTRACT

Many endocrinological studies have evaluated the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder and have created models. There are many reasons for looking for biomarkers, especially in monitoring treatment effectiveness, and the fact that trauma victims differ in terms of comorbidity, clinical appearance, trauma etiology, and time after trauma lead to variations in findings. In this review, methods and findings of studies investigating the effects on hypothalamic-pituitary-adrenal function in post-traumatic stress disorder and the findings about hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones tested as biological therapy markers have been discussed.

**Key words:** HPA, PTSD, biological biomarker, psychotherapy.

### ÖZ

Endokrinolojik çalışmalar hipotalamik-pitüiter-adrenal ekseninin travma sonrası stres bozukluğu patofizyolojisinde rolünü değerlendirmiş ve modeller oluşturmuştur. Travma sonrası stres bozukluğunda tedavi etkinliğinin izlenmesi başta olmak üzere birçok nedenle biyolojik belirteç arayışı söz konusudur ve travma mağduru hastalarının komorbidite, klinik görünüm, travma etiyojisi ve travmadan sonra geçen zaman açısından farklılar göstermesi bulgularda çeşitliliklere sebep olmuştur. Bu gözden geçirmede, travma sonrası stres bozukluğunda hipotalamik-pitüiter-adrenal ekseninin fonksiyonu üzerine etkilerini araştıran çalışmaların yöntem ve bulguları gözden geçirilmiştir ve biyolojik terapi belirteci olarak denenen hipotalamik-pitüiter-adrenal ekseninin hormonları ile ilgili bulgular tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** TSSB, psikoterapi, HPA, biyolojik belirteç.



## Giriş

Travmanın beden ve ruh sağlığı üzerindeki etkileri ilk çağlardan beri gözlenmiştir<sup>1</sup>. Fakat travmalarının birey üzerindeki ruhsal etkilerinin tanımlanması ve psikiyatrik bir hastalık olarak kabul edilmesi İkinci Dünya Savaşı sonrasında olmuştur. Savaş mağduru olan bir çok insanda gözlenen ruhsal bulgular, 'genel stres reaksiyonu' olarak tanımlanmış ve Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabına (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM) eklenmiştir<sup>2</sup>. İkinci Dünya Savaşı'nın batı toplumu üstündeki olumsuz etkilerinin azalması ile DSM-II'de travma ve stres ile ilişkili hastalıklar yer bulamamıştır ve 'geçici durumsal rahatsızlıklar' olarak adlandırılmıştır<sup>1</sup>. Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB), 1980 yılında Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından DSM-III'de ilk defa psikiyatrik bir tanı olarak tanımlanmıştır<sup>3</sup>. Tarihsel süreçte bilimsel araştırmalaradaki yönü travmadan sonra oluşan klinik bulguların tanımlaması şeklinde değiştirmiştir<sup>4</sup>.

DSM-III'e göre travmatik olay kavramı, normal bir insanın günlük hayatında karşılabileceği olaylardan farklı bir boyuttaki aşırı durumlar olarak tanımlanmıştır. TSSB çerçevesindeki travmatik olaylar, işkence görme, soykırımı maruz kalma, insan eliyle olan felaketler (atom bombası, fabrika patlamaları, uçak kazaları vb.) ve doğal afetler gibi durumlar olarak tanımlanmıştır. Bu dönemdeki insan hayatını etkileyen ciddi hastalıklar, kişisel yaşam olayları, cinsel taciz gibi stresörlere maruz kalma uyum bozuklukları tanısı altında tanımlanmıştır. Bu travmatik olay ve diğer stresörlerin ayrımı, bireylerin kişisel stres ile başa çıkma ve adaptasyon becerilerini göz ardı etmektedir<sup>4</sup>. Aynı dönemde, kişi klinik olarak TSSB semptomlarını gösterse bile DSM-III'deki stresör kriterini karşılamadığı için TSSB tanısını alamamaktaydı. DSM-III tanı kriterleri içerisinde tanımlanan travma 'hemen herkes için stres cevabı oluşturabilecek durumlar' olarak tanımlanmıştır. Daha sonraki toplantılarda TSSB'deki travmanın, ağrı fenomenine benzer şekilde, dışardan algılanan objektif bir durum olmadığı, kişinin bireysel özelliklerinin travmanın klinik sonuçlarını değiştirdiği tartışılmıştır. Savaş, işkence ve soykırım gibi aşırı travmatik olarak tanımlanan maruziyetlerin, bunları yaşayan herkesin aynı düzeyde etkilemediğine dair veriler bildirilmiştir<sup>4</sup>.

Sonraki yıllarda travma tanımı, DSM-IV-TR'de güncellenerek, "Kişinin yaşamını ve fiziksel bütünlüğünü tehdit eden bir olay yaşaması ya da bu tanık olması şeklinde" tanımlanmıştır<sup>5</sup>. Ayrıca DSM-IV-TR, travmayı tanımlamasının yanında TSSB semptomları üç alt başlık altında toplamıştır. Bu alt başlıklar yeniden yaşantılanma, kaçınma ve aşırı uyarılmışlıktır. 1980 yılına kadar TSSB'nin tanımlanmamış ve göreceli olarak yeni bir tanı olmasına rağmen DSM-IV-TR

sonrasında yapılan prevalans çalışmalarında aslında bu tanının oldukça sık olarak klinisyenler tarafından kullanıldığı görülmüştür<sup>6</sup>. Yine 1980 yılına kadar TSSB'nin çocuk ve ergenler ile ilişkili olabilecek bir durum olmadığı düşünülürken, Terr ve arkadaşlarının<sup>7</sup> yayınladığı olgu sunumları ile bilimsel çevrelerde kabul görmeye başlamıştır<sup>8</sup>. DSM-IV-TR sonrasında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan prevalans çalışmasında toplum örnekleminde görülme sıklığının %3.6-%9.7 arasında olduğu bildirilmiştir<sup>6</sup>. DSM-IV-TR tanı ölçütlerinde çocuklar ile ilişkili durumlar belirtilmesi ile birlikte bu konuda bilimsel çalışmalar hız kazanmıştır<sup>9</sup>.

2013 yılında yayınlanan DSM-5 ile TSSB ilişkin önemli değişiklikler yapılmıştır; anksiyete ile ilişkili bozukluklar bölümünden çıkarılmış ve travma ve stresörler ile ilişkili bozukluk bölümüne yerleştirilmiştir. Travma tanımı; ölüm tehdi, ciddi yaralanmaya ya da cinsel saldırıya dört farklı şekilde maruz kalma şeklinde değiştirilmiştir. Bu maruziyet şekilleri; kişi direkt olarak travmatik olaya maruz kalmış, başkaları bu olayı yaşarken tanıklık etmiş olma, travmatik olayın bir yakınına başına geldiğini öğrenmiş olma veya tekrarlayan şekilde olayın travmatik detaylarına maruz kalma şeklinde tanımlanmıştır<sup>10</sup>. Diğer bir önemli değişiklik ise TSSB ilişkili olan olumsuz biliş, duygudurum belirtilerin ve yıkıcı davranışların ayrı bir semptom kategorisi olarak değerlendirilmesidir<sup>10</sup>. Ayrıca güncel kanıtlar ışığında TSSB'nin erişkin odaklı bir tanı olduğu<sup>11</sup> ve gelişimsel evrelere göre daha duyarlı olması gerektiği tartışılmış<sup>12</sup> ve DSM-5'de altı yaş ve altındaki çocuklar için o yaş grubu için gelişimsel evrelere uygun TSSB bulgularını içeren ayrı bir bölüm oluşturulmuştur<sup>10</sup>.

## Nörobiyolojik Model

TSSB nörobiyolojisi ile ilgili ilk çalışmalar Van Der Kolk ve arkadaşları tarafından 1984 yılında hayvan modelleri üstünde yapılmıştır<sup>13</sup>. Bu modelde davranışsal değişikliklerin nörotransmitter aktivite tarafından belirlendiğini ve "kaçılmaz-inescapable" şok koşullarında meydana geldiğini hipotezini öne sürmüşlerdir<sup>13</sup>. Bu hipoteze göre kaçılmaz şok ile norepinefrin turnover'ı artar ve kronik dönemde buna paralel olarak beyin dopamin ve serotonin düzeyleri düşer. Bu değişiklikler sonucunda 'irkilme' yanıtında artış görülür. Kaçılmaz şoka karşın bir süre sonra analjezi yaşanır. Bu analjezi endojen opioidler ile yaşanmaktadır ve şartlanmış bir yanıt olarak şok olmasa bile bu durum meydana gelebilir ve travmatik olay ile ilişkili potansiyel bir bağımlılık gelişebilir. Kronik travmatize olmuş denekler, travmaya yönelebilir ve yeni opioid yanıtına bağlı olabilir. Kronik travmadan uzaklaşırsa opioid düzeyi azalır ve çekilmeyi taklit eden bulgular (uyku bozuklukları, irkilme vb) ortaya çıkabilir<sup>13</sup>.

İlk çalışmaların paralelinde TSSB'de en çok çalışılan sistem stres ile ilişkili olan

nörotransmitterler olmuştur. Son 10 yılda TSSB yaşayan bireylerde klinik çalışmalar artmıştır ve bu çalışmalara beyin görüntüleme çalışmaları eklenmiştir<sup>14</sup> ve nörokimyasal sistemler ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır<sup>15</sup>.

Kronik TSSB yaşayan erişkinlerde uygulanan beyin görüntüleme çalışmalarında, tekrarlanan şekilde kontrol gruplarına göre hipokampal hacminde azalma bildirilmiştir<sup>14</sup>. Çocuklarda bu sonuç tekrarlanmamıştır; kronik TSSB yaşayan cinsel istismar mağduru çocuklarda yapılan dört yıl süreli bir takip çalışmasında kontrol grubuyla hasta grubunun hipokampal hacimleri arasında fark olmadığı bildirilmiştir<sup>16</sup>. Aynı grubun kronik TSSB yaşayan adölesanlarda yaptığı proton manyetik rezonans spektroskopisi (PET) çalışması sonucunda, anterior singulat girusta N-asetil aspartat ve kreatinin düzeylerinin kontrol grubuna göre azaldığı gösterilmiştir<sup>17</sup>. Başka bir çalışmada superior temporel girus hacimlerinin kontrol grubuna göre daha düşük bulunduğu bildirilmiştir<sup>18</sup>. Bu bulgular, TSSB yaşayan çocuklardaki semptomlar ile ilişkili olabilir fakat bu çalışmalar küçük hasta gruplarıyla yapılmış olması nedeniyle bulguların tekrarlanması gerekmektedir.

TSSB yaşayan bireylerde yapılan çalışmalarda, nörotransmitter (adrenarjik, serotenerjik, opioid ve dopaminerjik) sistem anomalileri gösterilmiştir<sup>19</sup>. Bu nörotransmitter sistemlerinin, TSSB farmakoterapi ve etkili psikoterapötik tedaviler sonucunda değişikliklere uğradığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan en kapsamlı ve tutarlı olanları hipotalamo-pitiüter-adrenal (HPA) eksen ile ilişkili olanlardır<sup>20-22</sup>.

## HPA Eksenii ile İlgili Araştırmalar

TSSB yaşayan çocuk ve adölesanlarda ortaya çıkan endokrinolojik yanıt ve TSSB'nin patofizyolojisine dair az sayıda çalışma bulunmaktadır. TSSB'de HPA eksenii hormonlarından en çok çalışılmış olanlar kortizol ve DHEA-S düzeyleridir. HPA eksenii ile ilişkili çalışmaların büyük bir kısmı çocukluk çağı fiziksel, cinsel istismarı ve tip II travmalar (savaş bölgesinde yaşamak vb.) gibi kronik strese maruz kalan bireyler üzerinde yapılmıştır. Çocukluk çağı istismarı gibi ağır ve kronik stres etkenlerinin, serotenerjik işlev bozukluğuna yol açarak, daha sonra oluşacak nöroendokrin stres yanıtında alevlenmeye yol açtığı ve TSSB semptomlarının bu şekilde ortaya çıktığı ve kronik TSSB yaşayan bireylerde negatif feedback mekanizması ile bu stres hormonlarının bazal düzeylerinin azaldığı hipotezi güncelliğini korumaktadır<sup>23</sup>. Cinsel istismar mağdurlarında, TSSB ile major depresif bozukluk (MDB) yaşayan bireyler arasında HPA eksenii hormonlarındaki benzerlikler dikkat çekmektedir. Her ikisinde de kortikotropin salgılayıcı faktör (cortikotropin releasing factor (CRF)) salınımında artış bildirilmiştir fakat kronik TSSB'de,

MDB'nin tersine, düşük kortizol seviyesi, artmış glukokortikoid reseptör duyarlılığı ve güçlü negatif feedback bulunmuştur<sup>24</sup>. Bazal kortizol düzeylerinin psikolojik travmanın şiddetiyle ilişkili olabileceği<sup>25</sup> ve kronik TSSB yaşayan hastaların tedavi sonrası HPA eksenini hormon düzeylerinin normalleşme yönünde değiştiği bildirilmiştir<sup>21</sup>.

## **Kortizol**

Adrenal korteksten salgılanan birincil stres hormonu olan kortizolün birey üzerinde bir çok etkisi olmakla birlikte metabolik ve nöral etkileri ile immun savunma sistemlerini baskılaması en iyi bilinenleridir<sup>26</sup>. Hayvan çalışmalarında HPA eksenini fonksiyonları ile limbik sistem yapılarının arasında direkt ve indirekt bağlantılar gösterilmiştir<sup>27</sup>. Stres altında direkt ve indirekt yollarla aktive olarak hipotalamusun paraventricüler çekirdeği (PVN) uyarır. Kortikotropin salıcı hormon (CRH) PVN'den salınır ve epifiz bezinin infundibular bölgesini uyararak adrenokortikotropik hormon (ACTH) kana salınmasını sağlar. ACTH adrenal korteksi uyarır ve kortizol salınımını ve üretimini artırır<sup>28</sup>. Bu etki ile korunan enerjinin stresör ile başa çıkmak için kullanıldığı öne sürülmektedir<sup>29</sup>.

Kortizolün santral sinir sisteminde (SSS) kendine ait reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörler hipokampus, amigdala ve prefrontal kortekste yoğunlaşmıştır<sup>30</sup>. Kortizol kendi salınımı regüle eder, SSS'deki reseptörlerin uyarılması negatif feedback mekanizmasını harekete geçirir<sup>31</sup>. Stres altında olmayan durumlarda kortizol sirkadiyen ritme sahiptir ve uyanma sonrası, sabah uyanma sonrası saatlerde en düşük düzeydedir<sup>32</sup>.

Kortizol regülasyonu ile ilgili beyin görüntüleme çalışmalarında, bu durumu etkileyen bir çok faktör ve farklı beyin bölgeleri bildirilmiştir<sup>33</sup>. Bu bulgulardan en çok tekrarlananı, psikolojik ve fiziksel stresörlere karşı farklı beyin bölgelerinin aktive olması ve bu bölgelerin kortizol salınımı regüle etmesidir<sup>34</sup>. Fiziksel stresörler karşısında amigdala baskın olarak aktif iken, psikolojik stresörler karşısında ise hipokampal bölgenin baskılanmasının ön planda olduğu<sup>34</sup> ve her iki bölgeninde kortizol salınımı üzerine direkt yollardan etkili olduğu bildirilmektedir<sup>30,35</sup>.

Stresörün tipi ile beraber stresörün erken gelişim dönemi gibi kritik dönemlerde ortaya çıkması kortizol regülasyonunda önemli değişikliklere yol açmaktadır<sup>36</sup>. Hayvan çalışmalarında maternal deprivasyona maruz bırakılmanın, azalmış kortizol negatif feedback mekanizması, frontal korteks ve hipokampal bölgede azalmış hacim ve azalmış glukokortikoid reseptörleri; amigdala, stria terminalisin yataksı çekirdeği (BNST) ve PVN'de artmış CRH mRNA ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>37</sup>. Glukokortikoid reseptörleri, dopaminerjik nöronların üstünde bulunmaktadır ve bu azalmış negatif feedback mekanizmasını ve azalmış hipokampus hacmini

açıklamakta bu ilişki kullanılabilir<sup>38</sup>. İnsan deneklerde yapılan Pozitron Emisyon Tomografi (PET) çalışmalarında, erken yaşam stresörlerine maruz kalanların, sosyal stresörler karşısında artmış kortizol yanıtları verdiği ve bu yanıtın nukleus akumbens'de (NA) artmış dopamin düzeyleri ile yüksek korelasyon gösterdiği bildirilmiştir<sup>33,39</sup>.

Kortizol düzeyleri ve TSSB ilgili erişkinlerde yapılan bir çok çalışmada, TSSB yaşayan bireylerin strese karşı aşırı bir kortizol yanıtı verdiği ve stres olmayan dönemlerde kontrol grupları göre düşük bazal kortizol düzeylerine sahip oldukları ve supresyon testlerine gösterilmiştir<sup>40-46</sup>. Bu çalışmaların büyük bir kısmı düşük sabah kortizolu ile TSSB ilişkisi gösterilmiştir<sup>47-49</sup>. Ayrıca, travma sonrası TSSB semptom düzeylerinin bazal kortizol düzeyleriyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir<sup>50</sup>. TSSB'nin kortizol düzeyleri üzerindeki bu etkisi, HPA ekseninin yaşam stresörleri ve travma tetikleyicileri sonrasında hipersensitivite kazanması hipotezin ile açıklanmıştır<sup>51</sup>. Bu gen-çevre etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülen HPA ekseninde hipersensitivitenin kuşaklar arası geçiş gösterebileceği önce hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir<sup>52,53</sup>. Erken yaşam stresörleri karşılaşan rodentlerin kontrollere göre, glukokortikoid reseptör geninin promotör bölgesine bağlanan nerve growth factor inducible protein A (NGFI-A)'nın, artmış metilasyon gösterdiği, bu metilasyonun azalmış glukokortikoid reseptör sayısı ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin kuşaklar arasında aktarıldığı bildirilmiştir<sup>52</sup>.

Yehuda ve arkadaşları savaş gazilerinde HPA hipersensitivitesi ve glukokortikoid reseptör genini (GR) kodlayan nuclear receptor subfamily 3, group C geninin (NR3C1) metilasyon düzeylerini araştırmış ve bu araştırmanın sonucu olarak TSSB yaşayan savaş gazilerinde, TSSB olmayan gruba göre azalmış NR3C1 metilasyonu, glukokortikoid reseptörlerinde artış bulunmuş ve bu bulguların HPA ekseninin hipersensitivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>54</sup>. Çocuklarda kortizol ile yapılan çalışmalar göreceli olarak kısıtlı olup tutarlı bir şekilde azalmış bazal kortizol düzeylerini işaret etmektedir. Tablo 1'de kortizol düzeyleri ve TSSB ile ilgili yapılmış çalışmalar detaylı olarak özetlenmiştir.

### **Dihidroepiandrostenedion (DHEA)**

Dihidroepiandrostenedion (DHEA) ve onun sülfat derivasyonlu formu dihidroepiandrostenedion-sülfat (DHEA-S) insan vücudunda serum konsantrasyonu en yüksek olan steroid hormondur<sup>67</sup>. Adrenal kortekste üretilen DHEA, periferik dokularda ve adrenal kortekste sülfatlanarak DHEA-S haline dönüşür ve kanda %90 oranında DHEA-S şeklinde bulunur<sup>67</sup>. Puberteden önce yükselmeye başlayan DHEA, 20'li yaşlarda pik seviyesine ulaşır ve 80'li yaşlarda bu seviyenin %20'sine düşer<sup>68</sup>.

**Tablo 1. TSSB yaşayan hastalarda kortizol düzeylerine ilişkin yapılan kesitsel çalışmalar**

Çalışma	Örneklem Büyüklüğü	Ölçüm- travma arası süre (ort)	Ölçüm Metodu	Kortizol düzeylerine ilişkin bulgular
Najarian ve ark. 1996 (55)	37 hasta	5 yıl	Gün içerisinde 3 farklı zamanda tükürük örneği	Azalmış bazal düzey
Pajer ve ark. 2001 (56)	47 hasta 37 kontrol	6 ay	3 farklı günde sabah kan örneği	Azalmış bazal düzey
Lipschitz ve ark. 2003 (57)	20 hasta 20 kontrol	2 ay	Düşük doz dexametazon sonrası tükürük örneği	Anlamli fark yok
Pervanidau ve ark. 2007 (58)	60 hasta 40 kontrol	1 ay	Sabah açlık kan örneği	Artmış bazal düzey
Weems ve ark. 2009 (59)	15 hasta 26 kontrol	4.8 yıl	3 farklı günde 4 sefer tükürük örneği	Azalmış bazal düzey
Macmillan ve ark. 2009 (60)	25 hasta 25 kontrol	Veri yok	Stres testi sonrası tükürük örneği	Azalmış kortizol yanıtı
Suglia ve ark. 2010 (61)	43 hasta	Veri yok	3 farklı günde 3 sefer tükürük örneği	Azalmış bazal düzey
Gustafsonn ve ark. 2010 (62)	15 hasta	6 ay	3 farklı günde 3 farklı zamanda tükürük örneği	Azalmış bazal düzey (Depresif semptomlar ile korrelasyon)
Trickett ve ark. 2010 (47)	84 hasta 102 kontrol	14 yıllık takip	3 farklı zamanda kan örneği	Azalmış bazal düzey
Luo ve ark. 2012 (63)	48 hasta 32 kontrol	7 ay	Saç örneği	Azalmış bazal düzey
Bicanic ve ark. 2013 (64)	39 hasta	6 ay	Sabah tükürük örneği	Azalmış bazal düzey (TSSB semptomları ile korelasyon gösteren)
Keeshin ve ark. 2014 (49)	24 hasta 12 kontrol	6 ay	3 farklı günde 3 sefer tükürük örneği	Azalmış bazal düzey (TSSB semptomları ile korelasyon gösteren)
Prefferbaum ve ark. 2015 (65)	14 hasta 9 kontrol	24 ay	2 farklı gün 3 sefer tükürük örneği	Azalmış bazal düzey
Simsek ve ark. 2015 (66)	27 hasta 20 kontrol	26 ay	Sabah kan örneği	Anlamli fark yok

\*TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Düşük DHEA-S düzeylerinin kardiovasküler hastalıklar<sup>69</sup>, immun sistem bozuklukları<sup>70</sup>, osteoporoz<sup>71</sup>, ciddi yanıklar<sup>72</sup> gibi bir çok medikal durumda hastalık düzeyi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir<sup>73</sup>. DHEA'nın kortizol karşıtı bir hormon olarak görev yaptığı düşünülmektedir ve insan endotelial dokusunda stres karşısındaki dejenerasyonu önleyici etkisi olduğu gösterilmiştir<sup>74</sup>.

**Tablo 2. TSSB yaşayan bireylerde DHEA/DHEA-S düzeylerine ilişkin yapılan kesitsel çalışmalar**

Çalışma	Örnekle m	Ölçüm ile travma arasındaki süre (ort.)	Ölçüm Metodu	DHEA düzeylerine ilişkin bulgular
Rasmusson ve ark. 2004 (84)	13 hasta 13 kontrol	Çocukluk çağı travmaları	ACTH stimülasyon testi ile kan örneği	Artmış bazal DHEA düzeyi
Yehuda ve ark. 2006 (25)	24 hasta 16 kontrol	Hayat boyu askeri personel travmaları	Sabah kan örneği	Artmış kortizol/DHEA oranı (TSSB semptomları ile pozitif korelasyon gösteren)
Gill ve ark. 2008 (85)	21 hasta 26 kontrol	44 ay	2 sefer tükürük örneği	Artmış bazal DHEA düzeyi (TSSB semptomları ile pozitif korelasyon gösteren)
Kellner ve ark. 2010 (86)	18 hasta 15 kontrol	Çocukluk çağı travmaları	0.5 mg dexametazon sonrası sabah kan örneği	Artmış bazal DHEA düzeyi
Van Voorhes ve ark. 2014 (87)	43 hasta 57 kontrol	Çocukluk çağı travmaları	Sabah kan örneği	Azalmış DHEA-S bazal düzeyi Artmış kortizol/DHEA-S
de Vries ve ark. 2015 (88)	49 hasta 45 kontrol	3ay - 5yıl	Sabah kan örneği	Artmış DHEA bazal düzeyi

\*ACTH: Adrenokortikotropik hormon, DHEA: Dihidroepiandrostenion, DHEA-S: Dihidroepiandrostenion-sülfat, TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Hayvan çalışmalarında DHEA ve DHEA-S, beyin dokusunda diğer organlara oranla daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu gösterilmiştir ve bu yüzden nörosteroidler olarak adlandırılmıştır<sup>75</sup>. Bu iki hormonun N-Metil-D-Aspartat (NMDA) ve GABA-benzodiazepin-reseptör kompleksi (GABA-RC) reseptörleri üzerinden etkilerini gerçekleştirdiği hayvan çalışmalarında bildirilmiştir<sup>76</sup>. DHEA'nın ventral mezensefalon bölgesinde GABA-A reseptörünün allosterik antagonisti olarak görev yaptığı ve doz bağımlı olarak NMDA reseptörleri üzerinde modülatör



etkisi olduğu gösterilmiştir<sup>67</sup>.

TSSB'de DHEA ilişkili çalışmalar oldukça kısıtlıdır, Tablo 3'de bu çalışmalar özetlenmiştir. Yehuda ve arkadaşlarının çalışmasında, DHEA düzeylerinin TSSB semptomlarının ilişkili olduğu, yüksek kortizol/DHEA oranları olan bireylerin daha şiddetli TSSB semptomları yaşadığı gösterilmiştir (25). Olf ve arkadaşlarının çalışmasında psikoterapi sonrası TSSB semptomları azalan hastaların DHEA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir<sup>20</sup>. Sağlıklı insanlarda, DHEA/kortizol oranlarının stres ile başa çıkma becerileriyle ilişkili olabileceği<sup>77</sup> ve askeri personelde yüksek kortizol/DHEA kısalmış toplam yaşam süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>78</sup>. Adölesanlarda yapılan çalışmalarda, cinsel istismar mağdurlarında düşük DHEA düzeylerinin görüldüğü<sup>79</sup> ve düşük DHEA düzeylerinin ileride oluşabilecek TSSB semptomların şiddetini öngörebileceği bildirilmiştir<sup>80</sup>. DHEA-S'nin anabolizan ve nöroprotektif etkileri ile oksidatif stres ve inflamasyonu azalttığı insan deneklerde gösterilmiştir<sup>81</sup> ve askeri eğitim sırasında DHEA takviyesinin koruyucu etkileri olabileceği bildirilmiştir<sup>82</sup>. TSSB'de DHEA'nın işlevi, artan HPA stres yanıtı ile başa çıkma olarak hipotez edilmiştir<sup>83</sup>. TSSB'de DHEA ve DHEA-S ilişkili çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

### **TSSB Psikoterapilerinde HPA Eksenli Çalışmaları**

TSSB'de nöral ağlar, beyin yapısı ve fonksiyonu, genetik ve stres ilişkili sistemlerdeki değişiklikler araştırılmış olsa da biyolojik belirteçler ile ilgili literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu az sayıdaki araştırmalar içinde, psikoterapiye nöroendokrin cevap ve psikoterapi sonuçlarının öngörücüleri olarak en çok HPA eksenli hormonları çalışılmıştır. Bu çalışmalar erişkin popülasyonda yapılmış olup, psikoterapilerin Travma Odaklı Bilişsel Davranışçı Terapi (TO-BDT) ve Göz Hareketleriyle Duyarsızlaştırma ve Yeniden İşleme (Eye Movement Desensitization and Reprocessing; EMDR) olmak üzere iki formunu içermektedir. Çalışmalarda tedaviye olumlu yanıt veren hastaların, tedavi öncesi ve sonra sabah glukokortikoid düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu yöntem ile yapılan üç çalışmada psikoterapiye olumlu yanıt veren hastalarda kortizol düzeylerinin, tedavi öncesi kortizol düzeylerine göre azaldığını bildirilmiştir<sup>20,21,89</sup>. Bu çalışmalarda tedaviye olumlu yanıt veren hastalarda kortizol düzeylerinin tutarlı olarak azaldığı gösterilmiştir ve TSSB'de bozulan HPA eksenli ve glukokortikoid negatif geribesleme mekanizmasının tedavi ile düzeldiği hipotez edilmiştir.

Literatürde, tedavi öngörücüsü olarak glukokortikoid belirteçlerin denendiği iki adet çalışmaya ulaşılmıştır. 2014 yılında Yehuda ve arkadaşları, hastalarda TO-BDT öncesi yüksek DHEA/kortizol oranının olumlu tedavi yanıtını öngördüğünü göstermiştir<sup>15</sup>. 2015 yılında Nijdam ve arkadaşları TSSB yaşayan hastalara EMDR ve Eklektik Psikoterapi uygulamış, dexametazon supresyon testi

ile ölçülen HPA eksenii duyarlılığının semptom şiddeti ile ilişkili olduğunu ve tedavi öncesi düşük kortizol düzeylerinin olumlu tedavi yanıtı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir<sup>22</sup>.

Çalışmalarda TSSB hastalarında HPA ekseninin bazal aktivitesinin yanında gün içerisindeki regülasyonunun bozulduğu ve tedavi ile HPA ekseninin normalleştiğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Psikoterapi çalışmalarında ise TSSB yaşayan hastalarda tedavi sonrası HPA ekseninde değişiklikler gözlenmiştir ve tedavi öncesi düşük kortizol düzeyleri olumlu tedavi yanıtını öngörmektedir. Bu psikoterapilerde biyolojik belirteçleri araştıran çalışmalar Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3. TSSB psikoterapilerinde HPA eksenii ile yapılan çalışmalar**

Çalışma	Örneklem	Psikoterapi	Ölçüm Metodu	Bulgular
Olf ve ark. 2007 (20)	21 hasta	Eklektik Psikoterapi (16 hafta)	Sabah kan örneği	Tedaviye olumlu yanıt verenlerde DHEA/ kortizol oranında yükselme
Postma ve ark. 2009 (89)	25 hasta	TO-BDT (12 hafta)	Uyandıktan 30dk sonra tükürük örneği	Tedaviye olumlu yanıt verenlerde kortizol düzeylerinde azalma
Gerardi ve ark. 2010 (21)	74 hasta	1) EMDR (4.5 hafta) 2) Uzamış Maruz Bırakma (4.5 hafta) 3) Bekleme grubu	Uyandıktan 30dk sonra tükürük örneği	Tedaviye olumlu yanıt verenlerde kortizol düzeylerinde azalma
Yehuda ve ark. 2014 (15)	47 hasta	TO-BDT (12 hafta)	Sabah kan örneği 24 saatlik idrar	Tedavi öncesi yüksek DHEA/kortizol oranı, tedavi sonrası toplam semptom azalması ile ilişkilidir
Nijdam ve ark. 2015 (22)	24 hasta	1) Eklektik Psikoterapi (14 hafta) 2) EMDR (6.5 hafta)	Dexametazon supresyon testi sonrası tükürük örneği	Dexametazon supresyonu sonrası düşük kortizol düzeyleri tedavi sonrası toplam semptom azalması ile ilişkilidir

\*DHEA: Dihidroepiandrostenodion, EMDR: Göz Hareketleriyle Duyarsızlaştırma ve Yeniden İşleme, TO-BDT: Travma Odaklı Bilişsel Davranışçı Terapi.

## Sonuç

Travma ile ilişkili bozuklukların etiyolojisi, gidişi ve tedavisi hakkında daha fazla araştırmaya

ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı şekilde TSSB'de HPA eksenini disregülasyonu ile ilişkili testlerde konsensus henüz sağlanamamıştır. Bu konuda özellikle TSSB hastalarının komorbidite, klinik görünüm, travma etiolojisi ve travmadan sonra geçen zaman açısından farklılar göstermesi bulgularda varyasyonlara sebep olmuştur. Bu problemin üstünden gelebilmek için tercihen çok merkezli ve yüksek sayıda hastanın çalışmaya katıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer bir metodolojik sorun ise ölçümler ile ilişkilidir. TSSB çalışmalarında, HPA eksenini regülasyonunda yer alan farklı hormonların günlük ritimlerinin değerlendirilmesi öncelik taşımaktadır. Yapılan çalışmalar terapi sonrası TSSB semptomları azalan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası bazal DHEA-S düzeyleri ve DHEA-S/ kortizol oranları değişimleri göstermektedir. Gün içerisinde tekrarlayan ölçümlerin yapılması ve dinamik testler ile bu parametrelerin ölçülmesi TSSB yaşayan hastalarda HPA ekseninin tedavi ile değişimini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır ve gelecekte uygulanabilecek biyolojik terapi belirteçleri için yol gösterecektir.

## Kaynaklar

1. Saigh PA, Bremner JD. Posttraumatic Stress Disorder: A Comprehensive Text. Massachusetts, Allyn & Bacon, 1999.
2. Grob GN. Origins of DSM-I: A study in appearance and reality. *Am J Psychiatry* 1991;148:421-31.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition (DSM-III). Washington DC, American Psychiatric Association, 1980.
4. Friedman M. PTSD History and Overview. National Center for PTSD. 2007.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition text revision (DSM-IV-TR). Washington DC, American Psychiatric Association, 2000.
6. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:593-602.
7. Terr LC. Chowchilla revisited: The effects of psychic trauma four years after a school-bus kidnapping. *Am J Psychiatry*. 1983;140:1543-50.
8. Dyregrov A, Yule W. A review of PTSD in children. *Child Adolesc Ment Health*. 2006;11:176-84.
9. Neria Y, Nandi A, Galea S. Post-traumatic stress disorder following disasters: a systematic review. *Psychol Med*. 2008;38:467-80.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth Edition (DSM-5). Washington DC, American Psychiatric Association, 2013.
11. Scheeringa MS, Zeanah CH, Cohen JA. PTSD in children and adolescents: toward an empirically based algorithm. *Depress Anxiety* 2011;28:770-82.
12. Dalgleish T, Goodall B, Chadwick I, Werner-Seidler A, McKinnon A, Morant N et al. Trauma-focused cognitive behaviour therapy versus treatment as usual for post traumatic stress disorder in young

- children aged 3 to 8 years: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:116.
13. Van der Kolk B, Greenberg M, Boyd H, Krystal J. Inescapable shock, neurotransmitters, and addiction to trauma: toward a psychobiology of post traumatic stress. *Biol Psychiatry*. 1985;20:314-25.
  14. Bonne O, Brandes D, Gilboa A, Gomeri JM, Shenton ME, Pitman RK et al. Longitudinal MRI study of hippocampal volume in trauma survivors with PTSD. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1248-51.
  15. Yehuda R, Pratchett LC, Elmes MW, Lehrner A, Daskalakis NP, Koch E et al. Glucocorticoid-related predictors and correlates of post-traumatic stress disorder treatment response in combat veterans. *Interface focus*. 2014;4:20140048.
  16. De Bellis MD, Hall J, Boring AM, Frustaci K, Moritz G. A pilot longitudinal study of hippocampal volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2001;50:305-9.
  17. De Bellis MD, Keshavan MS, Spencer S, Hall J. N-Acetylaspartate concentration in the anterior cingulate of maltreated children and adolescents with PTSD. *Am J Psychiatry*. 2014.
  18. De Bellis MD, Keshavan MS, Frustaci K, Shifflett H, Iyengar S, Beers SR, et al. Superior temporal gyrus volumes in maltreated children and adolescents with PTSD. *Biol Psychiatry*. 2002;51:544-52.
  19. Shalev AY, Videlock EJ, Peleg T, Segman R, Pitman RK, Yehuda R. Stress hormones and post-traumatic stress disorder in civilian trauma victims: a longitudinal study. Part I: HPA axis responses. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11:365-72.
  20. Olf M, de Vries G-J, Güzelcan Y, Assies J, Gersons BP. Changes in cortisol and DHEA plasma levels after psychotherapy for PTSD. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32:619-26.
  21. Gerardi M, Rothbaum BO, Astin MC, Kelley M. Cortisol response following exposure treatment for PTSD in rape victims. *J Aggress Maltreat Trauma*. 2010;19:349-56.
  22. Nijdam M, van Amsterdam J, Gersons B, Olf M. Dexamethasone-suppressed cortisol awakening response predicts treatment outcome in posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord*. 2015;184:205-8.
  23. Kimbrel NA, Morissette SB, Meyer EC, Chrestman R, Jamroz R, Silvia PJ et al. Effect of the 5-HTTLPR polymorphism on posttraumatic stress disorder, depression, anxiety, and quality of life among Iraq and Afghanistan veterans. *Anxiety Stress Coping*. 2015;28:456-66.
  24. Heim C, Mletzko T, Purses D, Musselman DL, Nemeroff CB. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biol Psychiatry*. 2008;63:398-405.
  25. Yehuda R, Brand S, Golier J, Yang RK. Clinical correlates of DHEA associated with post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114:187-93.
  26. Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn*. 2007;65:209-37.
  27. Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC et al. Central

- mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo–pituitary–adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol.* 2003;24:151-80.
28. Brown RE. *An Introduction to Neuroendocrinology.* Cambridge, Cambridge University Press, 1994.
  29. McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res Rev.* 2000;886:172-89.
  30. Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis. *Trends Neurosci.* 1997;20:78-84.
  31. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29:1201-13.
  32. Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher T, Hellman L. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;33:14-22.
  33. Pruessner JC, Dedovic K, Khalili-Mahani N, Engert V, Pruessner M, Buss C et al. Deactivation of the limbic system during acute psychosocial stress: evidence from positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry.* 2008;63:234-40.
  34. Dickerson SS, Kemeny ME. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull.* 2004;130:355.
  35. Price JL. Comparative aspects of amygdala connectivity. *Ann NY Acad Sci.* 2003;985:50-8.
  36. Meaney MJ, Plotsky PM. Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. *Prog Brain Res.* 2000;122:81-103.
  37. Plotsky PM, Thirivikraman K, Nemeroff CB, Caldji C, Sharma S, Meaney MJ. Long-term consequences of neonatal rearing on central corticotropin-releasing factor systems in adult male rat offspring. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30:2192-204.
  38. Härfstrand A, Fuxe K, Cintra A, Agnati LF, Zini I, Wikström AC et al. Glucocorticoid receptor immunoreactivity in monoaminergic neurons of rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83:9779-83.
  39. Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ, Dagher A. Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [<sup>11</sup>C] raclopride. *J Neurosci.* 2004;24:2825-31.
  40. Glover DA, Poland RE. Urinary cortisol and catecholamines in mothers of child cancer survivors with and without PTSD. *Psychoneuroendocrinology.* 2002;27:805-19.
  41. Jensen CF, Keller TW, Peskind ER, McFall ME, Veith RC, Martin D et al. Behavioral and neuroendocrine responses to sodium lactate infusion in subjects with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry.* 1997;154:266-8.
  42. Kellner M, Baker DG, Yehuda R. Salivary cortisol in Operation Desert Storm returnees. *Biol Psychiatry.* 1997;42:849-50.

43. Mason JW, Giller EL, Kosten TR, Ostroff RB, Podd L. Urinary free-cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients. *J Nerv Ment Dis.* 1986;174:145-9.
44. Thaller V, Vrkljan M, Hotujac L, Thakore J. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of PTSD and psoriasis. *Coll Antropol.* 1999;23:611-9.
45. Yehuda R. Psychoneuroendocrinology of post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 1998;21:359-79.
46. Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G, Wahby V, Giller EL, Jr., Mason JW. Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis.* 1990;178:366-9.
47. Trickett PK, Noll JG, Susman EJ, Shenk CE, Putnam FW. Attenuation of cortisol across development for victims of sexual abuse. *Dev Psychopathol.* 2010;22:165-75.
48. Walsh K, Nugent NR, Kotte A, Amstadter AB, Wang S, Guille C et al. Cortisol at the emergency room rape visit as a predictor of PTSD and depression symptoms over time. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38.
49. Keeshin BR, Strawn JR, Out D, Granger DA, Putnam FW. Cortisol awakening response in adolescents with acute sexual abuse related posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety.* 2014;31:107-14.
50. Walsh K, Nugent NR, Kotte A, Amstadter AB, Wang S, Guille C et al. Cortisol at the emergency room rape visit as a predictor of PTSD and depression symptoms over time. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38:2520-8.
51. Yehuda R. Neuroendocrinology of trauma and PTSD. *Annu Rev Psychol.* 1998;17:97-131.
52. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004;7:847-54.
53. Olsson T, Mohammed AH, Donaldson LF, Henriksson BG, Seckl JR. Glucocorticoid receptor and NGFI-A gene expression are induced in the hippocampus after environmental enrichment in adult rats. *Mol Brain Res.* 1994;23:349-53.
54. Yehuda R, Flory JD, Bierer LM, Henn-Haase C, Lehrner A, Desarnaud F et al. Lower methylation of glucocorticoid receptor gene promoter 1 F in peripheral blood of veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2015;77:356-64.
55. Najarian LM, Fairbanks LA. Basal cortisol, dexamethasone suppression of cortisol, and MHPG in adolescents after the 1988 earthquake in Armenia. *Am J Psychiatry.* 1996;153:929-34.
56. Pajer K, Gardner W, Rubin RT, Perel J, Neal S. Decreased cortisol levels in adolescent girls with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:297-302.
57. Lipschitz DS, Rasmusson AM, Yehuda R, Wang S, Anyan W, Gueogueieva R et al. Salivary cortisol responses to dexamethasone in adolescents with posttraumatic stress disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42:1310-7.
58. Pervanidou P, Kolaitis G, Charitaki S, Lazaropoulou C, Papassotiriou I, Hindmarsh P et al. The natural history of neuroendocrine changes in pediatric posttraumatic stress disorder (PTSD) after motor vehicle accidents: progressive divergence of noradrenaline and cortisol concentrations over

- time. *Biol Psychiatry*. 2007;62:1095-102.
59. Weems CF, Carrión VG. Brief report: diurnal salivary cortisol in youth: clarifying the nature of posttraumatic stress dysregulation. *J Pediatr Psychol* 2009;34:389-95.
  60. MacMillan HL, Georgiades K, Duku EK, Shea A, Steiner M, Niec A et al. Cortisol response to stress in female youths exposed to childhood maltreatment: results of the youth mood project. *Biol Psychiatry*. 2009;66:62-8.
  61. Suglia SF, Staudenmayer J, Cohen S, Wright RJ. Posttraumatic stress symptoms related to community violence and children's diurnal cortisol response in an urban community-dwelling sample. *Int J Behav Med*. 2010;17:43-50.
  62. Gustafsson PE, Nelson N, Gustafsson PA. Diurnal cortisol levels, psychiatric symptoms and sense of coherence in abused adolescents. *Nord J Psychiatry*. 2010;64:27-31.
  63. Luo H, Hu X, Liu X, Ma X, Guo W, Qiu C et al. Hair cortisol level as a biomarker for altered hypothalamic-pituitary-adrenal activity in female adolescents with posttraumatic stress disorder after the 2008 Wenchuan earthquake. *Biol Psychiatry*. 2012;72:65-9.
  64. Bicanic IA, Postma RM, Sinnema G, De Roos C, Olf M, Van Wesel F et al. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate in adolescent rape victims with post traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:408-15.
  65. Pfefferbaum B, Tucker P, Nitiéma P. Adolescent survivors of Hurricane Katrina: a pilot study of hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning. *Child Youth Care Forum*. 2015;44:527-47.
  66. Simsek S, Uysal C, Kaplan I, Yuksel T, Aktas H. BDNF and cortisol levels in children with or without post-traumatic stress disorder after sustaining sexual abuse. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;56:45-51.
  67. Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL, Fabian TJ, Frye RF. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol*. 1999;39:327-48.
  68. Traish AM, Kang HP, Saad F, Guay AT. Dehydroepiandrosterone (DHEA)—a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med*. 2011;8:2960-82.
  69. Thijs L, Fagard R, Forette F, Nawrot T, Staessen JA. Are low dehydroepiandrosterone sulphate levels predictive for cardiovascular diseases? a review of prospective and retrospective studies. *Acta Cardiol*. 2003;58:403-10.
  70. Chen CC, Parker CR Jr. Adrenal androgens and the immune system. *Semin Reprod Med*. 2004;22:369-77.
  71. Dharia S, Parker Jr CR. Adrenal androgens and aging. *Semin Reprod Med*. 2004;22:361-8.
  72. Parker LN, Levin ER, Lifrak ET. Evidence for adrenocortical adaptation to severe illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60:947-52.
  73. Tchernof A, Labrie F. Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:1-14.
  74. Altman R, Motton DD, Kota RS, Rutledge JC. Inhibition of vascular inflammation by

- dehydroepiandrosterone sulfate in human aortic endothelial cells: roles of PPAR $\alpha$  and NF- $\kappa$ B. *Curr Vasc Pharmacol*. 2008;48:76-84.
75. Corpechot C, Robel P, Axelson M, Sjövall J, Baulieu E-E. Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78:4704-7.
  76. Watkins J, Evans R. Excitatory amino acid transmitters. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1981;21:165-204.
  77. Morgan CA, Southwick S, Hazlett G, Rasmusson A, Hoyt G, Zimolo Z, et al. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:819-25.
  78. Boscarino JA. Psychobiologic predictors of disease mortality after psychological trauma: implications for research and clinical surveillance. *J Nerv Ment Dis*. 2008;196:100-7.
  79. Usta MB, Tuncel OK, Akbas S, Aydin B, Say GN. Decreased dehydroepiandrosterone sulphate levels in adolescents with post-traumatic stress disorder after single sexual trauma. *Nord J Psychiatry*. 2015:1-5.
  80. Mouthaan J, Sijbrandij M, Luitse JS, Goslings JC, Gersons BP, Olf M. The role of acute cortisol and DHEAS in predicting acute and chronic PTSD symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;45:179-86.
  81. Von Muhlen D, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. The Dehydroepiandrosterone And WellNess (DAWN) study: research design and methods. *Contemp Clin Trials*. 2007;28:153-68.
  82. aylor MK, Padilla GA, Stanfill KE, Markham AE, Khosravi JY, Dial Ward MD et al. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation during stressful military training: a randomized, controlled, double-blind field study. *Stress*. 2012;15:85-96.
  83. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol*. 2009;30:65-91.
  84. Rasmusson AM, Vasek J, Lipschitz DS, Vojvoda D, Mustone ME, Shi Q et al. An increased capacity for adrenal DHEA release is associated with decreased avoidance and negative mood symptoms in women with PTSD. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:1546-57.
  85. Gill J, Vythilingam M, Page GG. Low cortisol, high DHEA, and high levels of stimulated TNF- $\alpha$ , and IL-6 in women with PTSD. *J Trauma Stress*. 2008;21:530-9.
  86. Kellner M, Muhtz C, Peter F, Dunker S, Wiedemann K, Yassouridis A. Increased DHEA and DHEA-S plasma levels in patients with post-traumatic stress disorder and a history of childhood abuse. *Psychiatr Res*. 2010;44:215-9.
  87. Van Voorhees EE, Dennis MF, Calhoun PS, Beckham JC. Association of DHEA, DHEAS, and cortisol with childhood trauma exposure and posttraumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29:56.
  88. de Vries G-J, Lok A, Mocking R, Assies J, Schene A, Olf M. Altered one-carbon metabolism in



posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord.* 2015;184:277-85.

89. Postma R. The cortisol awakening response in raped adolescent girls with PTSD (Masters thesis). Utrecht, University of Utrecht, 2009.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Miraç Barış Usta  
Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Psikiyatrisi Kliniği  
Samsun, Turkey  
e-mail: dr.miracbarisusta@gmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 20.10.2017

**Kabul tarihi/ Accepted:** 06.11.2017