

# Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal Aks ve İmmün Sistem

## HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS AND IMMUNE SYSTEM

Yavuz BAYKAL\*, Oral NEVRUZ\*\*, Çağlayan ÖZDEMİR\*\*\*

\* Doç.Dr.,GATA İç Hastalıkları BD,

\*\* Dr.,GATA İç Hastalıkları BD,

\*\*\* Prof.Dr.,GATA İç Hastalıkları BD, ANKARA

### Özet

Son yıllarda, hipotalamo-hipofiz-adrenal (HHA) aks ile immüneye bağlı inflamatuvar reaksiyonların etkileşimlerinde olağanüstü gelişmeler olmuştur. İmmün sistem hücreleri adrenokortikotrop hormon, kortikotropin salgılatıcı hormon, büyüme hormonu, tiroid uyarıcı hormon, prolaktin, human koriogonadotropin, endorfin, enkefalinler, substans P, somatostatin ve vazoaaktif intestinal polipeptid gibi nörolojik olarak aktif peptidler meydana getirirler. Sitokinler, muhtemelen immün uyarıya HHA aks cevabın önemli mediatörleridir. Bu yazıda, HHA aks ve immüneye bağlı inflamatuvar reaksiyonların birbirleri üzerine olan etkileri ana hatları ile anlatılacak ve bu etkileşmelerin hastalıklardaki durumu tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Hipotalamo-hipofiz-adrenal aks, İmmün sistem hücreleri

T Klin Tıp Bilimleri 1998, 18:341-350

### Summary

In recent years, our understanding of the interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and immune-mediated inflammatory reactions has expanded enormously. Immune system cells can produce neurologically active peptides including ACTH, CRF, growth hormone, thyrotropin, prolactin, human chorionic gonadotropin, endorphin, enkephalin, substans P, somatostatin and VIP. Cytokines are likely important mediators of the HPA response to immune stimuli. This review outlines the influences that the HHA axis and immune-mediated inflammatory reactions for human disease.

**Key Words:** Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, Immune system cells

T Klin J Med Sci 1998, 18:341-350

### Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal Aks

Hipotalamo-hipofiz-adrenal aks, sistemik sempatik sistem, adrenomeduller sempatik sistem ve esas fonksiyonu stresle ilişkili hemostazın korunmasını sağlamak olan stres sisteminden oluşur. Bu sistemin merkezi kısımları hipotalamus ve beyin sapında lokalizedir. Stres sistemi; vücut istirahat halinde olduğu zaman birçok farklı sirkadiyen, nörosensörial ve plazma kaynaklı ve limbik sinyallerle aktive edilir. Bu uyarılar, TNF $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlere bağlı inflamatuvar reaksiyonlarda önemli rol oynar (1).

Stres sisteminin aktivasyonu; uyanıklığı artırır, motor refleksleri hızlandırır, dikkat ve kavra-

ma fonksiyonlarına destek olur, iştah ve seksüel uyanıklığı azaltır ve de ağrıya direnci artırır. Sistem, aktive olduğunda kardiovasküler fonksiyonlar ve metabolizmada değişikliklere neden olurken aynı zamanda immüneye bağlı inflamasyonu da inhibe etmektedir. İnsanlarda stres durumunda, büyüme hormonu (BH) konsantrasyonunda akut bir yükselme gözlenirse de, stres sisteminin uzamış aktivasyonu BH sekresyonunda baskılanmaya, somatostatin ve diğer büyüme faktörlerinin hedef dokulardaki etkilerinde inhibisyona neden olmaktadır. Bunların nedeni, kortikotropin salgılayıcı hormon'un (CRH) somatostatin sekresyonunu artırmasının, BH salınımını inhibe etmesinin ve glukokortikoidlerin BH üzerine direk etkileridir. Benzer bir fenomen, tiroid fonksiyonları ile ilişkili aksın strese bağlı inhibisyonunda da görülür. CRH ile artan somatostatin de tiroid aks fonksiyonlarının baskılanmasında rol oynayabilir. Genellikle stres cevabı akut veya en azından sınırlı bir süre içindir.

**Geliş Tarihi:** 05.04.1997

**Yazışma Adresi:** Dr.Yavuz BAYKAL  
GATA İç Hastalıkları BD  
Etlik/ANKARA

Olayın belirli bir süre için ortaya çıkması bu durumu katabolik, anabolik ve immün süpressif etkilerinden dolayı bir süre için yararlı kılabilir. Stress sisteminin aktivasyonunun çok fazla ve kronik oluşu ise Selye'nin tanımladığı sendromla ilişkili olarak anoreksi, kilo kaybı, depresyon, hipogonadizm, peptik ülser ve immün süpresyona neden olabilir. Bu hastalarda CRH'nın artmış ve uzamış etkisi sendromun patogenezi açıklayabilir. Çünkü CRH bu semptom ve belirtilerin hepsinin nedeni olabilir.

Hidrokortizon, deneysel olarak lenfositlerde cAMP ve cGMP'nin artışı bloke eder ve dolayısıyla kandaki antikor düzeyi düşer. Hidrokortizon farmakolojik dozlarda dolaşımdaki nötrofil sayısını arttırırken, lenfosit ve monosit sayısını azaltır. T lenfositleri, hidrokortizona B lenfositlerden daha hassastır ve buna bağlı olarak T hücresi büyüme faktörü olarak da bilinen IL-2 oluşumu engellenir. Kortikosteroidler, in vitro ve en vivo olarak lenfositlerin mitojen ve antijenlere yanıt verme yeteneklerini, allojenik ve otolog mikst lenfosit reaktivitesini, T hücre sitotoksitesini ve Naturel killer (NK) hücre aktivitesini baskılamaktadır.

Lokus soroaleus/Noradrenalin (LS/SA) sempatik sistemleri beyin sapında lokalizedir. Bu sistemin aktivasyonu nöronlardan noradrenalin (NA) salınımına yol açarak canlılık, dikkat ve anksiyete de artışa neden olmaktadır. Stres durumlarında, periferik sempatik sinirler ve adrenal madulla efektörleri vasıtasıyla sistem etkili olur. Bu sistem parasempatik sistem ile de sıkı ilişkide olup birbirlerine zıt etki gösterirler. Fonksiyonel olarak CRH ve LS/SA sistemleri birbirleriyle aynı feed-back mekanizmayı paylaşırlar, yani birisinin aktivasyonu durumunda diğeri de aktive olur. CRH antagonistlerinin santral uygulaması uyarılara LS cevaplarını azaltır. Beta-adrenerjik sistemin inhibisyonu CRH'nın etkilerini zayıflatır. Aynı nörokimyasal modülatörlere de benzer cevap verirler. CRH ve LS/NA sistemleri 5-HT ve Asetilkolin ile aktive olurlarken, GABA ve glukokortikoidlerin opioiderjik nörotransmisyonuna inhibisyonla cevap verirler. CRH'nın arkuat nükleustaki proopiomelanokortin (POMC) içeren nöronlara etkisi kortikotropin ve beta-endofrin salınımı arttırır. Bunlar ise paraventriküler nükleus'ten CRH salınımını inhibe ederler.

Korticotropin-salgilayıcı hormon (CRH) ve santral stress sisteminin noradrenerjik nöronları birbirlerini innerve ve stimule ederler. Bundan dolayı, CRH spesifik reseptörleri vasıtasıyla esas olarak CRH sekresyonunu stimule ederler(2). Oteoregülasyon vasıtası ile CRH ve noradrenerjik reseptörleri inhibe ederler. Katekolaminler, düşük konsantrasyonlarda bağışıklık fonksiyonunu arttırırken, yüksek konsantrasyonlarda baskılayıcı etki göstermektedir. Ayrıca damar tonusunda oluşturdukları değişiklikle kan akımını düzenledikleri için lenfoid dokulardan geçen immünoisit sayısını değiştirebilirler. Katekolaminler, lenfosit yüzey reseptörlerinde oluşan değişikliklere bağlı olarak diğere nörotransmitterler ve hormonların etkisinde artma veya azalmaya neden olabilirler. CRH, arginin vazopresin (AVP) ve noradrenerjik nöronlar, serotonerjik ve kolinerjik sistemler tarafından merkezi sinir sistemin opioid peptid sistemi,  $\gamma$  amino butirik asit ve benzodiazepin tarafından inhibe edilirler. MSS'den salınan substans P hipotalamik CRH nöronlarını inhibe ederken, AVP nöronlarını inhibe edemez ve bu durumda santral noradrenerjik sistem uyarılır (3).

Paraventriküler nükleusun üç parvisellüler bölümü vardır: Bunlar; CRH'nın büyük kısmını üreten ve hipofizer portal sisteme salgılayan medial grup, hipofizer portal sistem içerisine AVP salgılayan bir ara grup ve primer olarak CRH üreten ve beyin sapındaki stress sisteminin noradrenerjik ve diğere nöronlarını innerve eden lateral gruptur (2). Paraventriküler nükleusta anjiotensin I reseptör ekspresyonu stres süresince çift taraflı kontrol altında tutulur ve bunlar stresin aktive ettiği inhibitör yol ve glukokortikoidleri ihtiva eden nöronlarını da innerve eder. Parvosellüler vasopressin sistemi, deneysel kronik stres artritinde HHA aksının adaptasyonunda önemli rol oynar. Stres sisteminin aktivasyonu CRH'a bağlı olarak proopiomelanokortin kökenli ve diğere opoid peptidlerin salınımına neden olur ve buna bağlı olarak da analjezi sağlanır. Bu peptidler aynı zamanda CRH ve nörodrenalin salınımının süpresyonu ile stres sistemini de inhibe ederler. CRH, adenohipofiz kortikotropini vasıtasıyla kortikotropini de stimule eder. CRH olmadığı zaman çok az miktarda kortikotropin salınır. AVP, kortikotropin salınımına çok az etkili olmasına rağmen CRH ile sinerjik etki gösterebilir(6). Hücreler transkripsiyon faktörlerinin kontrolü al-

ında bazı virüslerin replikasyonu sonucu immün sistemin kronik aktivasyonu HHA aksındaki bozukluklardan sorumlu olabilir. İmmün sistemin kronik aktivasyonu herpesvirüs veya enterovirüs gibi persistan veya latent infeksiyöz ajanların reaktivasyonu ile de ortaya çıkmaktadır (7).

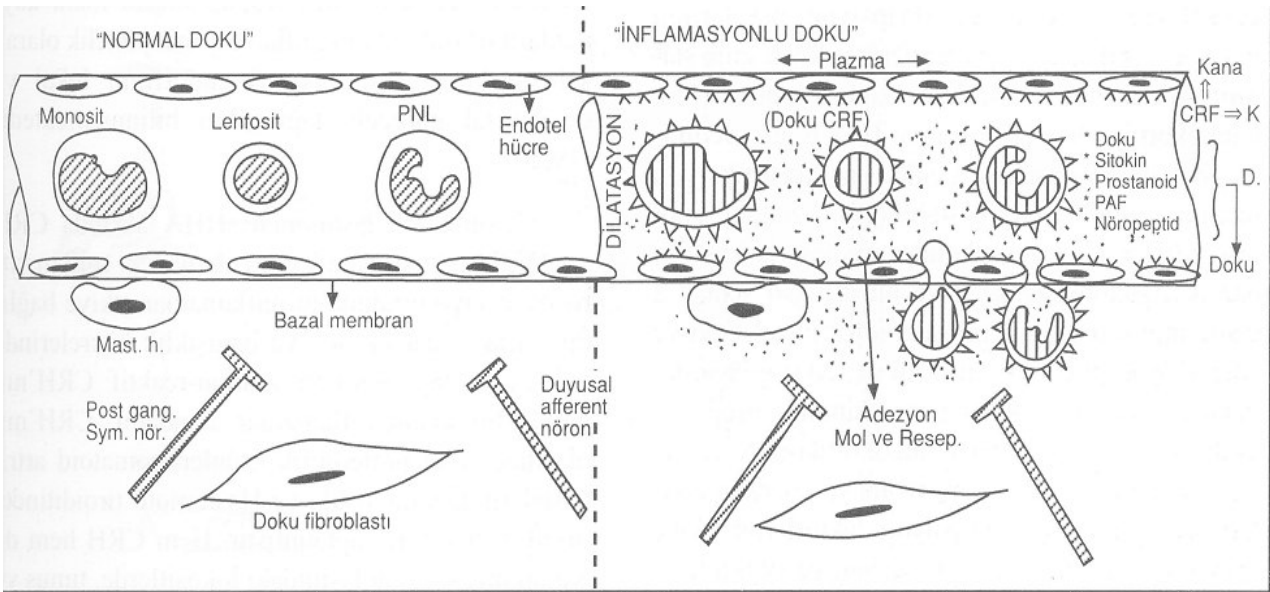
Parvisellüler nöronlar her saat, iki veya üç defa hipofizial portal sistem içerisine CRH ve AVP salgırlarlar (8). Sabahın erken saatlerindeki pulse salgılanmalar kortizol ve korticotropin salınımını artırır. Bu pulse salgılanmaların büyüklüğü akut stres durumlarında artar fakat bu şartlar altında stres sistemi CRH, AVP veya korticotropinin salgılanması için magnisellüler AVP ve anjiotensin II gibi ilave salgılatıcılara gerek duyar. Korticotropin adrenal glandın glukokortikoid salımının regülatörüdür. Adrenal medulladan salınan diğer hormonlar ve adrenal kortekse gelen nörol uyarılar da kortisol sekresyonunu regüle edebilirler. HHA aksının düzenlenmesinde endotelinin rol oynadığını gösteren bulgular olsa da mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

### İmmüniteye Bağlı İnflamatuar Reaksiyon

İmmün sistem, zarar verici veya hastalık yapıcı ajanlara devamlı olarak maruz kaldığında etkisi azalır, önleyici etkisi ortadan kalkar ve doku harabiyeti oluşur. Lokal olarak mikrodamarların genişlemesi permeabiliteyi artırır ve inflammatuar odakta

lökositlerin toplanmasına neden olur (Şekil 1). İnflamasyon alanında kandan gelen monositler, nötrofiller, bazofiller, eozinofiller ve lenfositler ile lokal orjinli endotelial hücreler, mast hücreleri, doku fibroblastları, bölge makrofajları bulunur. Lokal olarak bağışıklık genellikle sessiz seyretmekle beraber, inflamasyon bazan stres sistemini aktive ederek sistemik semptom ve bulgular oluşturabilir. İnflamasyonun sonlandırılması ve vücudun cevabını düzenleyen nöroendokrin mekanizmaları uyaran sitokinler üç yolla olayı etkilerler. Birincisi; adrenal bezden steroidlerin salınımını artırıcı etki gösteren katokolamin ve bradikinin artışına yol açan sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, ikincisi; ateşin ortaya çıkışı ve sonucusu CRH, ACTH ve prolaktin gibi stres cevabına yol açan çeşitli nöropeptidlerin salınımıdır. Ayrıca ACTH salınımına yol açan AVP de strese cevap olarak artar (9).

Afferent duyuşal lifler ve periferik sinir sisteminin postganlionik sempatik nöronları inflamasyonu etkiler. Bu duyuşal lifler yalnızca merkezi sinir sisteminin uyarılmaz aynı zamanda inflammatuar alanda substans P veya somatostatin gibi antiinflammatuar veya proinflammatuar Nöropeptidlerin salınmasına da neden olur. Santral stres sisteminin periferik işlevini üstlenen postganglionik sempatik nöronlar da proinflammatuar ve antiinflammatuar substansların lokal olarak salınmasına neden olur (11).



Şekil 1. İnflamasyon olayı ve komponentleri

## HHA Aksının İmmüniteye Bağlı İnflamatuar Reaksiyonlar Üzerine Etkisi

Adrenokortikal hormonlar: Anti inflammatuar ve immünosuppressif özellikleriyle glukokortikoid-ler pekçok hastalıklarda tedavi edici ajanlar haline gelmişlerdir (12). Glukokortikoid reseptörleri 777 aminoasit içeren sitoplazmik bir proteindir ve üç önemli fonksiyonel ilmik ve pek çok alt ilmik bölgeleri vardır. Karboksiterminal bölge glukokortikoid bağlarken, orta bölge glukokortikoide cevap veren genlerin düzenleyici bölgesindeki spesifik DNA dizisine bağlanır. Glukokortikoidler dolaşımdaki lökositlerin trafiğini etkiler, lökositlerin ve bağışıklıkla ilgili yardımcı hücrelerin bazı fonksiyonlarını inhibe ederler (13). Glukokortikoidler bağışıklık hücrelerinin bağışıklık aktivitelerini suprese ederken aynı zamanda sitokinlerin ve inflamasyonun diğer mediatörlerinin salınımını da inhibe ederler ve sitokinlere karşı direnç oluştururlar. Kısa süreli synakten testi, uzun süreli kortikosteroid kullanan hastalarda HHA aksının değerlendirilmesinde güvenilir emin ve kolayca yapılan bir testtir.

Glukokortikoidler tercihli olarak T lenfositlerinin bazı alt grupları üzerine etkili olurlar. Bu maddeler Th1 lenfositlerini suprese ederken T hücrelerinin bazı alt grubu ile eozinofillerin apoptozisini uyarırlar. Glukokortikoidler aynı zamanda adezyon moleküllerinin etkilerini reseptörlerinin cevap verme yeteneğini ve akut faz reaksiyonunu inhibe ederler (14). Bütün bu etkiler glukokortikoid cevaplayıcı genlerin transkripsiyon oranlarının veya bazı inflammatuar proteinlerin mRNA'sının stabilitesindeki değişikliklere bağlı olabilir (15). Glukokortikoidler, IL-6'nin ve IL-1 b'nin üretimini, bu interlökinlerin genlerinin transkripsiyon oranını ve mRNA'larının stabilitesini azaltarak suprese ederler. Glukokortikoidler vasıtasıyla Fosfolipaz A2, siklooksijenaz 2 ve nitrik oksit sentaz 2 genlerinin supresyonu prostanoidler, platelet aktive edici faktör (PAF) ve nitrik oksit (NO) gibi inflammatuar cevabın üç anahtar molekülünün üretimini azaltır (16). Aktive olmuş glukokortikoid reseptörleri, bu moleküllerin ekspresyonu ve hücreleri için gerekli transkripsiyon faktörlerini bloke ederek birçok büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin proinflammatuar etkilerini inhibe ederler (13). Aksine, bu faktörlerin hücre içi konsantrasyonlarının

artması, aktive edilmiş glukokortikoid reseptörünü genomun etkisinden korur. Lipokortin-1 periferik dokularda glukokortikoidlerin antiinflammatuar, antiproliferatif ve ateş düşürücü etkilerinin önemli bir mediatörüdür. Lipokortin-1, HHA aksı üzerine steroidlerin güçlü negatif feed back etkilerine de katkıda bulunur. Hipokampal mineralokortikoid reseptörlerinin yetmezliğine bağlı olarak HHA aksının feed back mekanizmasının bozulması infeksiyonlar süresince adrenal kortikosteron salınımının uyulmasına katkıda bulunabilir (17).

Bazı sirkadiyen bağışıklık fonksiyonları, hastalığa bağlı plazma glukokortikoid konsantrasyonlarındaki değişikliklerin oluşturduğu diurnal değişimlerle ortaya çıkar. Örneğin, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları sıklıkla glukokortikoidlerin az salındığı akşam saatlerinde, çok seyrek olarak da çok salındığı sabah saatlerinde gözlenir. Delta halkasındaki delta 5 konfigürasyonlu adrenal antrojenler immün fonksiyonları düzenleyebilir. Delta 5 androjenlere spesifik steroid-tiroid-reseptör ailesinin bir "orphan" reseptörü T lenfositlerinde saptanmıştır. Bu, muhtemelen androjenlerin hücrel immüniteyi artırmasına neden olabilir. Kortikotropinin sirkadinin salınımını takiben adrenal androjenlerin salınımı intrauterin, puberte ve erken erişkinlik dönemlerinde değişiklik gösterebilir (18).

Hipofiz hormonları: HHA aksın hipofiz hormonları olan kortikotropin ve b endorfin, immünite oluşturucu ve proinflammatuar özelliklere sahiptir.  $\beta$  endorfinler inflammatuar alanda güçlü lokal analjezik etki gösterir. Bu nöropeptidlerin lokal kaynaklarında olduğu gibi inflamasyona yönelik olarak salınan kortikotropin ve  $\beta$  endorfinin lokal ve dolaşımsal göreceli dağılımları bilinmemektedir (19,20).

Hipotolamik hormonlar: HHA aksında CRH ve AVP'nin hipotalamik düzenlemedeki rolü in vitro ve in vivo ortamda proinflammatuar etkiye bağlıdır. İnflamatuar eksuda ve bağışıklık hücrelerinde yüksek oranda görülen immün-reaktif CRH'nın büyük bir kısmı inflammatuar alandadır. CRH'nın oksidize edici proteolitik ürünleri romatoid artrit hastalarında sinoviyada ve Hashimoto tiroiditinde, tiroid bezinde de saptanmıştır. Hem CRH hem de bunun mRNA'sı dolaşımdaki lökositlerde, timus ve dalak hücrelerinde gözlenmiştir (21). M-metil D aspartat reseptör antagonisti dizocilpine maleate

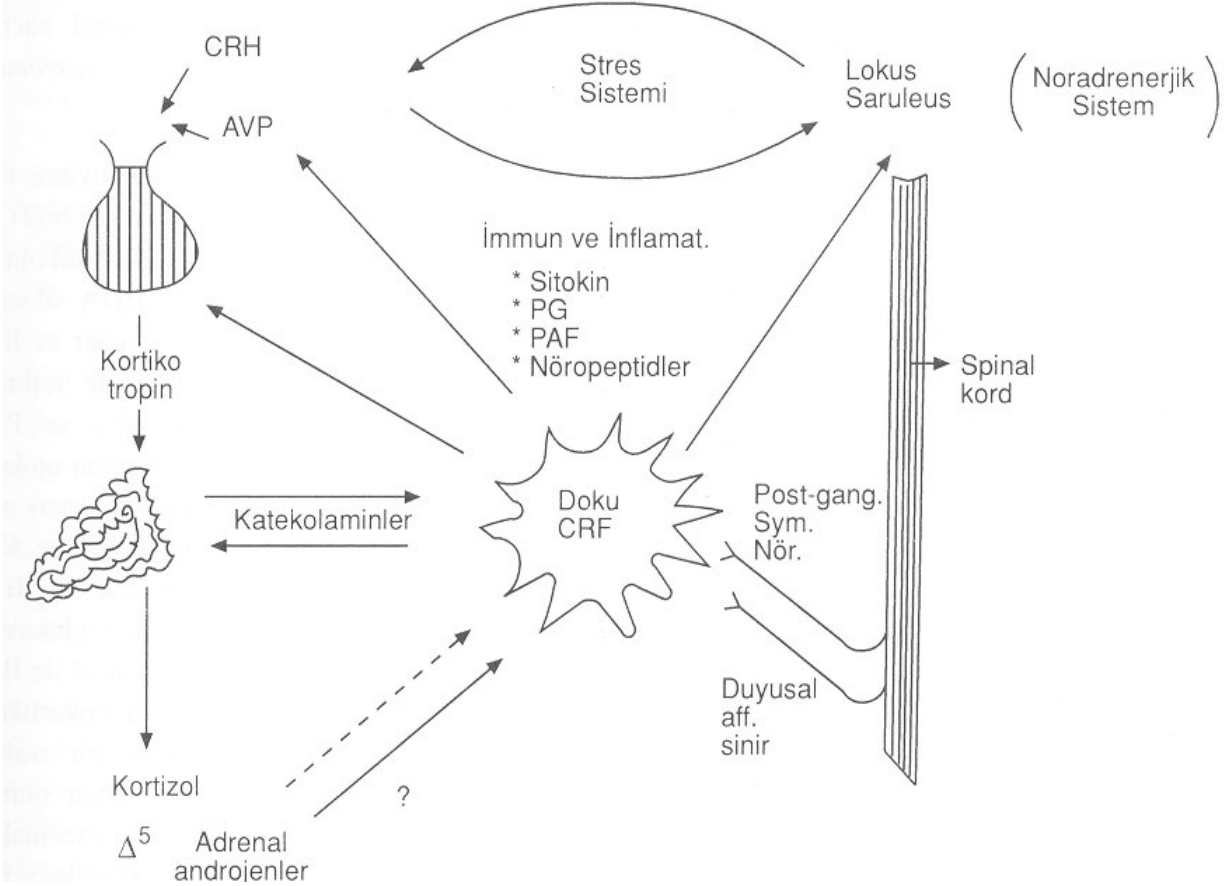
(MK-801) CRF'ün nöronal gen ekspresyonu vasıtasıyla muhtemelen HHA aksını uyarır ve ACTH salınımına neden olur. Bir nükleus transkripsiyon faktörü olan genlerinin regülasyonunda rol oynamaktadır (22).

CRH'ya karşı oluşan nötralize edici antikorlar, proinflamatuvar bir sitokin olan TNF'in immün nötralizasyonundaki etkisine benzer şekilde inflamasyonu azaltır. İnflamasyon bölgesinde CRH konsantrasyonları hipotalamik portal sistemdeki kadar yüksektir, ancak plazmadaki hormon miktarı belirlenememektedir. Hızlı katabolizması, uptake'i veya bağlanması peptidin sistemik dolaşıma girişini önleyebilir.

### İmmüniteye Bağlı İnflamatuar Reaksiyonların Aks Üzerine Etkileri

Bazı dolaşan mediatörler inflamasyon süresince HHA aksının aktivasyonunda önemli rol oynar (Şekil 2). Başlangıçta, doku kortikotropin salgılayıcı faktör olarak tanımlanan bu mediatörler normalde genel dolaşıma dağılmayan immün

CRH'dan farklıdır. TNF $\alpha$ , IL-1 ve IL-6, HHA aksının uyarılmasında rol oynayan 3 önemli sitokindir. TNF $\alpha$ , ilk ortaya çıkan sitokin olup bunu IL-1 ve IL-6 salınımı takip eder (25). Her üç sitokin de hücrelerden kendi salınımlarını uyarırlar. TNF $\alpha$  ve IL-1, IL-6'nın salınımını stimule ederken IL-6, diğer ikisinin salınımını inhibe etmektedir. IL-6, akut faz reaktanlarının stimülasyonunda glukokortikoidlerle sinerjistik etki gösterir. Sistemik IL-6 konsantrasyonları inflamasyona bağlı olmayan stres ile de artar. Bu olayın  $\beta$ 2 adrenerejik reseptörler tarafından katekolaminlerin stimülasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir (26,27). IL-2, immün sisteme ilave olarak MSS'de de etkili olmakta, immün ve MSS arasında humoral bir sinyali olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Bu üç inflamatuvar sitokin, HHA aksını bağımsız olarak da aktive ederlerse de birlikte verildiğinde sinerjistik etki gösterirler (29). CRH nötralize edici glukokortikoidler ve prostanooid sentez inhibitörleri aksın aktivasyonunu bloke ederler. In vitro olarak, fare hipotalamik eksplantlarında bu üç sitokin glukokortikoid ve prostanooid sentez inhibitör blokajı ile CRH sekresyonunu



Şekil 2. Stres sistemi ve immün sistemli ilişkili inflamasyon arasındaki etkileşimler.

uyarırlar. Bu üç inflamatuvar sitokin, bakterial lipopolisakkaritlerin neden olduğu HHA aks stimülasyonuna da aracılık ederler. IL-6'ya karşı oluşan antikorlar bu etkiyi tamamen inhibe etmektedir (30). Beyinden salınan veya plazmadaki IL-2 de çeşitli seviyelerde HHA aksının aktivitesini kontrol eder (28). Fibromyaljili hastalarda CRH'ya kortizol cevabında önemli bir artış vardır ki bu adrenal cevap açıklığını gösterir. Bu vakalarda AVP miktarı normallerden farklı, nöropeptid Y miktarı azalmış olarak bulunmuştur. Bu bulgular göz önüne alındığında fibromyaljili hastalarda HHA aks fonksiyonunun bozulduğu düşünülmektedir.

İnsanlarda IL-6, CRH'u uyardığı maksimum dozlar ile korticotropin ve kortizolün plazma konsantrasyonunu yükseltir. Böylece IL-6, parvisellüler AVP ve kortikotropin salımına neden olan maddelerin salınımlarını da uyarır (32). Yüksek dozda da olsa IL-6, magnisellüler AVP salgılayan nöronları da aktive ederek AVP miktarını artırır. Bu etki; infeksiyöz veya inflamatuvar hastalığı veya travması olan hastalardaki uygunsuz antidiüretik hormon salınımında da IL-6'nın rolü olduğunu gösterir (33). AVP otolog mikst lenfosit cevabını artırır ve bu etki doza bağımlı olup V1 reseptörleri inhibitörleriyle bloke edilebilir. Yüksek afiniteli V1 reseptörleri insan periferik mononükleer hücrelerinde ve dalak lenfositlerinde gösterilmiştir. AVP farelerde V1 reseptörleri vasıtasıyla endotoksine bağlı atesi artırır. AVP proinflamatuvar etki gösterdiğinden fazla üretimi insanlarda kronik inflamasyon gelişmesine yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir. AVP ve CRH proinflamatuvar etkiler göstermekte olup sırasıyla IFN gama ve IL-2 üretimini arttırarak Th1 hücrese cevabı arttırabilir. Kortikosteroidler Th1 hücrese cevabı baskımlarken, Th2 hücre aktivitesini arttırırlar. Lipopolisakkaridler hem immün sistemi hem da stres sistemini aktive ederek IL-1 ve diğer sitokinlerin salınımına neden olmaktadır (34).

Hangi inflamatuvar sitokinlerin hipotalamik CRH ve AVP nöronlara ulaştığı belirsizdir. Bi sitokinler, endotelial ve glial hücrelerden salınan IL-6 ve şelaleye benzer tarzda CRH ve AVP nöronlarına ulaşan diğer inflamasyon mediatörlerinin salınmasına neden olabilir (35). Başka bir alternatif ise burada inflamatuvar sitokinler için özel bir trans-

port sisteminin olabileceği veya CRH ve AVP nöronlarının kan beyin bariyeri dışında eminensia media uçlarını direkt olarak aktive edici etkilerinin olabileceğidir (37). İnflamasyon, HHA aksını indirekt olarak da aktive edebilir. Bu durum kan-beyin bariyeri dışında ilk olarak stres sistemi nöronları üzerinde etkili olan sitokinler ve diğer mediatörler vasıtasıyla santral noradrenerjik stres sisteminin uyarısıyla oluşabilir. Bununla birlikte inflamasyon alanları, assenden spinal veya serebral sinir lifleri vasıtasıyla noradrenerjik ve CRH stres sistemini uyarıcı afferent somatosensör visseral ve nosiseptif nöronları içerir (37,39). Ayrıca inflamatuvar sitokinler, yüksek konsantrasyonlarda veya bu dokularla etkileşmesi için uygun zamanda verilirse direkt olarak hipofiz kortikotropin ve adrenal kortikotropin salınımını uyarabilir.

Normalde hipofiz ve adrenal bezler, lokal hormon salınımını üzerinde etkili olan IL-1 ve IL-6'yı üretirler. Bununla beraber bu sitokinler har zaman pituitar bez veya adrenal korteks üzerine uyarıcı etki gösteremez. IL-6, TNFa ve IFN, adenohipofiz hücre kültürlerinde CRH'ın uyarıcı etkisini inhibe ederlerken, TNFa kültüre adrenokortikal hücrelerde kortikotropine bağılı kortizol sekresyonunu güçlü bir şekilde inhibe eder (40).

Interferon a ve g, IL-2, epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü b (TGF) ve platelet aktive edici faktör (PAF)'de dahil olmak üzere inflamatuvar mediatörlerde HHA aksının regülasyonunda rol oynarlar. Interferonlar ve IL-2 inflamatuvar sitokinlerin sekresyonu ile indirekt olarak etkili olurlarken, prostanoidler ve PAF hipotalamik CRH ve AVP sekresyonunun otokoid yükselticileridir. Bu substansların reseptörleri paraventriküler nükleusta mevcut olup CRH ve AVP nöronları bunlara cevap verirler (1,35). Bazı sitokinler veyasitokin kombinasyonları glukokortikoidlere karşı direnç gösterebilirler. IL-2 ile IL-4 birlikte, T hücreleri ligandları için glukokortikoid reseptörlerinin affinitesindeki belirgin bir azalma yaparak glukokortikoid direncine neden olurlar (41). Ayrıca kortizolün daha az aktif veya inaktif metabolitlere dönüşümü, glukokortikoidlere immün sistem hücrelerinin duyarlılığını değiştirebilir (42,43).

## HHA Aksı ile İmmüniteye Bağlı İnflamasyon Arasındaki İlişkiler

Kısa ve uzun süreli adaptasyonlar: HHA aksının kronik aktivasyonu veya kronik inflamasyonu çapraz koruyucu adaptasyonlara neden olur. Örneğin, endojen Cushing sendromlu hastalarda immün supresyon glukokortikoidlere tolerans gelişmesinden dolayı hafiftir. Gerçekten bazı hastalarda nötrofil ve eozinopeni sürse bile bu hastalarda lenfosit fenotipleri ve fonksiyonu yaş ve cinsiyet bakımından benzer olan normal kişilerle aynıdır. Diğer taraftan kronik inflamatuvar hastalığı olan hayvanlar daha hafif bir hiperkortizisme sahiptir. Bunlar şaşırtıcı bir şekilde düşük CRH ve yüksek AVP mRNA ekspresyonu gösteren hipotalamik peptid sekresyonu ile ilişkilidir (44). CRH sekresyonu inhibitörü olan substans P'nin, hipotalamik artışı, inflamasyondaki CRH nöronlarının supresyonuna bağlı olabilir. Ayrıca inflamatuvar sitokinlerinin IFN g'nin artma seviyeleri sırasıyla hipofiz ve adrenal korteks üzerine CRH ve kortikotropinin uyarıcı etkilerini bloke ederek HHA aksını düzenleyebilir. Bu durum, septik şok veya AIDS hastalarında da görülebilir (46).

HHA aksın kronik aktivasyonu delta 5 adrenal androjenlerin, adrenaller tarafından sentezinde relatif bir azalmaya da neden olabilir. Bu oluşum, kronik hastalarda Th hücre fenotipini değiştirebilir ve Th2 hücrelerinin dominant olmasına neden olabilir. Bazal endojen kortizol seviyelerinde kronik bir artış HIV (+) hastalarda, Th1 hücre üretiminde azalma ve Th2 hücrelerde artış ile sitokin üretiminde dengesizliği neden olmaktadır (47,48).

Üreme hormonlarının etkileri: Genel olarak otoimmün hastalıklar kadınları erkeklerden daha sık tutarlar. Hayvanlarda genellikle androjenler immün cevabı süprese ederken, östrojenler uyarırlar (46). Bu etkilerin mekanizması bilinmemektedir. Bununla beraber östrojenler immün ve immün aksesuar hücrelerde adezyon moleküllerini ve reseptörlerini uyarabilir (49). Ayrıca CRH geni ve buna bağlı olarak da immün CRH ekspresyonu östrojene cevap verebilir. Prolaktin önemli bir proinflamatuvar nöropeptid olup in vitro olarak hayvanlarda immüniteye bağlı inflamasyonu potansiyelize eder (50). Otoimmün rahatsızlığı olan hastalarda prolaktin sekresyonunun inhibisyonu terapötik olarak etkili bulunmamıştır. Çünkü lokal

otokoid prolaktin üretimi dopaminerjik inhibisyona cevap veremez (51). Prolaktinin fazlalığı deneysel SLE, otoimmün uveit ve deneysel allerjik ensefalomyelitin fizyopatolojisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. SLE, RA, Reiter sendromu ve Sjögren sendromlu hastalarda prolaktin düzeyleri önemli oranda artmıştır. Bu hastalıklardaki prolaktin düzeyi yüksekliği kısmen artmış olan AVP ile ilişkili olabilir.

## HHA Aksı ile İmmüniteye Bağlı İnflamasyon Arasındaki İlişkinin Karmaşaları

HBA aks defektleri: İnflamasyona aşırı HHA aks cevabı hiperkortizolemi veya stres durumunu taklit ederek infeksiyonlara ve tümörlere yatkınlığı artırılabilir. Bu durumlarda otoimmün veya inflamatuvar hastalıklara karşı direnç de artar. Aksine HHA aksının defekti glukokortikoid eksikliği durumunu taklit ederek İnfeksiyonlara ve neoplazmalara direnç sağlarsa da otoimmün ve inflamatuvar hastalıklara yatkınlığı artırır. Aktif romatoid artritli hastalarının bazılarında, IL-1 $\beta$  ve IL-6'nın plazma konsantrasyonları yükselmesine rağmen kortikotropin ve kortizol düşük veya normal sirkadiyen plazma miktarına sahiptir. Böyle hastalar plazma IL-1 $\beta$  ve IL-6'nın dramatik postoperatif yüksekliklerine rağmen eklem replasmanı gibi büyük cerrahi ile ilişkili strese zayıf cevap verirler. Bu hastalarda plazma AVP konsantrasyonu yükselir. Aktif romatoid artritli hastaların inflamasyonlu eklemleri Lewis farelerinde streptokokkal hücre duvarı peptidoglikanına bağlı oluşan artrit benzer şekilde immünoaktif CRH konsantrasyon artışı gösterir. Osteomyelit veya dejeneratif osteoartritli hastalarda HHA aksında bu anormalliklerin hiçbiri yoktur (52).

Romatoid artrit, SLE, Sjögren sendromu ve Reiters sendromlu hastalarda HHA aksına düşük cevaplılığın kronik inflamasyonla mı, yoksa genetik anormalliklerle mi olduğu belli değilse de veriler genetik bir bozukluğu göstermektedir. Fakat yatkın ailelerin prospektif incelemeleri veya eş ikizlerden birinin tutulması ile ilgili çalışmalar bunu doğrulamamıştır. CRH'nin davranış etkileri göz önüne alındığında, düşük CRH durumlarında yorgunluk, distimi, irritabilite, hatta açık bir depresyonun gözlenmesi sürpriz değildir. Adjuvana bağlı artritlerde HHA aksının aktivitesinin artırılması takiben sub-

stans P antagonistlerinin verilmesi ve artrit gelişmesi, kronik inflamatuvar stres durumunda CRH ekspresyonunun bir inhibitörü olarak etki gösteren substans P hipotezi ile uyumludur (54).

Glikokortikoid hedef dokularının defektleri: İmmün sistemin aşırı uyarılmasına bağlı inflamasyon hedef dokularda glikokortikoid direncine bağlı olarak oluşabilir (53). Dört hastalıkta bu mekanizmayı görmek mümkündür. Romatoid artrit dolaşımdaki lökositlerde glikokortikoid reseptörleri konsantrasyonu ortalama %50 azalmışsa da bu olay hiperkortisizme katkıda bulunmaz. Glukokortikoidlere karşı lökosit rezistansı steroide dirençli astımda da gözlenir. Bu tip bozukluğu olan hastaların çoğu T lenfositlerde glukokortikoid reseptörlerinin affinitesinde reversibl bir azalma gösterir. Bununla beraber hastaların küçük bir grubunda bütün lökosit alt grubunda glukokortikoid reseptör konsantrasyonlarındaki azalma irreversibidir. Kortikosteroidlere dirençli astım, endojen kortizolin değişmiş sekretuar miktarını veya deksametazon supresyonuna HHA aksının değişmiş duyarlılığını yansıtmaz (55). AIDS'li bazı hastalarda glukokortikoid direnci yaygın olabilir. Çünkü kortikotropin ve kortizolin yükselmiş düzeylerine rağmen postural hipotansiyon veya hiponatremi gibi glukokortikoid yetmezliği bulguları vardır. Dördüncü hastalık ise dejeneratif osteoartrit olup burada da glukokortikoid reseptörlerinin ekspresyonunda azalma ile birlikte glukokortikoid direnci vardır. Osteoartritli kondrositler normal vakaların yarısı kadar deksametazon supresyonuna dirençli glukokortikoid reseptörleri içerir. Metaloproteaz, osteoartritli hastaların eklemlerdeki kıkırdak yıkımı ile ilgili inflamasyonda önemli bir rol oynar.

### Tedavi Yaklaşımları

Glukokortikoidler ve bunların etkilerini güçlendiren ajanlar otoimmün inflamatuvar hastalıkların tedavisinde önemlidir. Uzmanmış kortikosteron tedavisine bağlı HHA aksının down regülasyonu; 1-Hipoksiskemi süresince düşük plazma kortizon düzeyine, 2-Hipoksi-iskemiyi takiben beyin hasarında azalmaya, 3-Hipoksi-iskemiye bağlı konvülsiyonlara neden olabilir (56). Kan beyin bariyerini aşabilen CRH salgılatıcılar, CRH agonistleri ve CRH bağlayıcı protein antagonistleri hipotalamik CRH etkisini arttırarak HHA aksı zayıf olan

kişilende inflamatuvar hastalığı önleyebilir. Aynı zamanda bu ajanlar CRH eksikliğinin santral sinir sistemi semptomları da düzeltebilirler (1,12). Kan beyin bariyerini aşan substans P antagonistleri kronik inflamatuvar durumlarda oluşan CRH supresyonunu düzeltebilir ve aynı zamanda lokal antiinflamatuvar ajanlar olarak etki ederler.

Proinflamatuvar peptid antagonistleri inflamatuvar hastalıklarda ve peptidlerin primer rol oynadığı durumlarda inflamasyonu kontrol altına alabilirler. Kan beyin bariyerini geçme yeteneklerine ve terapötik hedefin lokalizasyonuna bağlı olarak bu antagonistler sistemik veya lokal olarak kullanılabilirler. Kortikosteroidlerin, strese bağlı oluşan ülseryasyon süresince oluşturdukları savunma rolleri önemlidir ve bu etkiyi gastrik mikrosikülasyonu sürdürerek sağlamaktadır (57). Septik şokta glukokortikoidler, TNF $\alpha$ , IL-1'in sekresyonunu inhibe edebilirler. Bu sitokinler birlikte veya tek tek septik şokun patogeneğinde yer alırlar. IL-6, TNF ve IL-1  $\alpha$ 'nın sekresyonunu inhibe ettiğinden bu sitokinin tek başına veya glukokortikoidlerle birlikte septik şokta yararlı olması mümkündür (58). Rekombinant IL-6 veya bunun sekresyonunu uyarın  $\beta$  mimetik ajanlar veya  $\alpha$ 2-noradrenerjik antagonistler bu durumda kullanışlı olabilirler.

Romatoid artrit, steroide dirençli astım, AIDS ve diğer konjenital veya edinsel glukokortikoid rezistansı olan hastalara glukokortikoid verilmesi dokuların içindeki immün hücreleri veya dokuların duyarlılığını arttırarak da tedavide yararlı olabilir.

Th2 hücreleri üzerine delta<sup>5</sup> adrenal androjenlerin immünopotansiyelize edici etkileri, SLE ve son dönem AIDS hastalarının tedavisinde kullanışlı olabilir. Plasebo kontrollü prospektif bir çalışmada dehidroepiandrosteronla tedavi edilen lupuslu hastalarda belirli bir klinik düzelme ve minimum düzeyde yan etki görülmüştür. Bu tedavi diğer benzer hastalıklarda da yararlı olabilir.

### KAYNAKLAR

1. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. JAMA 1992;267:1244-52.
2. Sawchenko PE, Imaki T, Potter E, et al. The functional Neuroanatomy of CRF. 1993;5:29.
3. Larsen PJ, Jessop D, Patel H, et al. Substance P inhibits the release of anterior pituitary ACTH via a central mechanism involving CRF-containing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. J. Neuroendocrinol 1993;5:99-105.



4. Aguilera G, Kiss A, Luo X. Increased expression type 1 angiotensin II receptor. *J. Neuroendocrinol* 1995;7(10):775-83.
5. Goeij DC, Kvetnansky R, Whitnall MH, et al. Repeated stress-induced activation of CRF neurons enhances vasopressin stores and colocalization with CRF in the median eminence of rats. *Neuroendocrinol* 1991;53:150-9.
6. Elkabir DR, Wyatt ME, Vellucci SV, Herbert C. The effects of separate or combined infusions of CRF and vasopressin either intraventricularly or into the amygdala on aggressive and investigative behavior in the rat. *Regul Pept* 1990;28:199-214.
7. Moutschen M, Triffaux JM, Demonty J, et al. Pathogenic tracks in fatigue syndrome. *Acta Clin Belg.* 1994;49(6):274-89.
8. Calogero AE, Norton JA, Sheppard, et al. Pulsatile activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during major surgery. *Metabolism* 1992;41:839-45.
9. Chikanza IC, Grossman A. Neuroendocrine immune responses to inflammation. *Clin Rheumatol* 1996;10:199-226.
10. Paul VE, Seder RA, Lymphocyte responses and cytokines. *Cell* 1994;76:241-51.
11. Coderre TJ, Basbaum AL, Levine JD. Neural control of vascular permeability: interactions between primary afferents. *J Neurophysiol* 1989;62:48-58.
12. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases; basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993;119:1198-208.
13. Chrousos GP, Detera SD, Karl M. Syndromes of glucocorticoid resistance. *Ann Intern Med* 1993;119:1113-24.
14. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today* 1990;11:443-9.
15. Zitnik RJ, Whiting NL, Elias JA. Glucocorticoid inhibition of interleukin 1-induced interleukin-6 production by human lung fibroblasts. *Am. J Resp Cell* 1994;10:643-50.
16. Moncada S, Higgs A. The arginine-nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med* 1993;329:2002-12.
17. Taylor AD, Loxey HD, Flower RJ. Immunoneutralization of LC-1. *Neuroendocrinol* 1995;62(1):19-31.
18. Meikle AV, Dorchuck RV, Araneo BA, et al. The presence of a dehydroepiandrosterone-specific receptor binding complex in murine T cells. *J. Biochem Mol Biol* 1992;42:293-304.
19. Schafer M, Carter L, Stein C. IL-1b and CRF inhibit pain by releasing opioid from immune cells in inflamed tissue. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:4219-23.
20. Crofford LJ, Sano H, Karalis K, et al. Corticotropin-releasing hormone in synovial fluids and tissues of patient with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J. Immunol* 1993;151:1587-96.
21. Scopa CD, Mastorakos G, Friedman TC, et al. Presence of immunoreactive corticotropin releasing hormone in thyroid lesions. *Am J Pathol* 1994;145:1159-67.
22. Chrousos GP, Presence of immunoreactive corticotropin-releasing hormone in thyroid lesions. *Am J pathol* 1994;145:1159-67.
23. Ekman R, Serveus B. Biosynthesis of CRH in human T cell. *J Neuro Immunol* 1993;44:7-13.
24. Woods RJ, Grossmann A, Sakhier P, et al. Association of human corticotropin-releasing hormone to its binding protein in blood may trigger clearance of the complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:73-6.
25. Deventer SJ, Buller HR, Cate JW, et al. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood* 1996;76:2520-6.
26. Hanisch UK, Rowe W, Sharma S, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal activity during chronic central administration of IL-2. *Endocrinology* 1994;135(6):2465-72.
27. Cowaki G, Gotts C, Hall PE, Somogyvari A, et al. Rapid increase in plasma IL-6 after hemorrhage, an posthemorrhage reduction of the IL-6 response to LPS in conscious rats: interrelations with plasma corticosterone levels. *Neuroimmunomodulation* 1994;1:127-34.
28. Bennardini R, Kamilaris TC, Calogero AE, et al. Interactions between TNF- $\alpha$  hypothalamic CRH, and adrenocorticotropin secretion in the rat. *Endocrinology* 1990;126:2876-81.
29. Perstein RSS, Whitnall MH, Abrams JS, et al. Synergistic roles of IL-6, IL-1, and TNF in adrenocorticotropin response to bacterial LPS in vivo. *Endocrinology* 1993;132:946-52.
30. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber S. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamia-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1690-4.
31. Mastorakos G, Weber JS, Magiakou MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant IL-6 in humans; *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:934-9.
32. Tilders FJ, Rijk RH, Van Dam A, et al. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by bacterial endotoxins. *Psychoneuroendocrinology* 1994;19:209-32.
33. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interaction. *N Engl J Med* 1993;329:1246-53.
34. Schobitz B, Sutanto W, Carey MP, et al. Endotoxin and IL-1 decrease the affinity of hippocampal mineralocorticoid receptor. *Neuroendocrinology* 1994;60(2):124-33.
35. Tominaga T, Fukata J, Naito Y, et al. Prostaglandin-dependent in vitro stimulation of adrenocortical steroidogenesis by interleukins. *Endocrinology* 1991;128:526-31.
36. Kam JC, Scefler SJ, Surs W, et al. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol* 1993;151:3460-6.
37. Klein A, Buskila D, Gladman D, Bruser B, Malkin A. Cortisol catabolism by lymphocytes of patients with SLE and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:30-3.

38. Swain MG, Patchev V, Vergalla J, et al. Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness to stress in a rat model of acute cholestasis. *J Clin Invest* 1993;91:1903-8.
39. Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991;337:582-3.
40. Reincke M, Heppner C, Petzke F, et al. Impairment of adrenocortical function with increased plasma TNF $\alpha$  and IL-6 concentrations in African trypanosomiasis. *Neuroimmunomodulation* 1994;1:14-22.
41. Cid MC, Kleinman HK, Grant DS, et al. Estradiol enhances leukocyte binding to TNF-stimulated. Endothelial cells via an increase in TNF-induced adhesion molecular E-selection, ICAM-1, and VCAM-1. *C Clin Invest* 1994;93:17-25.
42. Vamvakopoulos NC, Chrousos GP. Evidence of direct estrogen regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression: potential implications for the sexual dimorphism of the stress response and immune-inflammatory reaction. *J Clin Invest* 1993;92:1896-92.
43. Gellersen B, Kempf R, Telgmann R, DiMattia GE. Nonpituitary human prolactin gene transcription is independent of pit-1 and differentially controlled in lymphocytes and in endometrial stroma. *Mol Endocrinol* 1994;8:356-73.
44. Calogero AE, Sternberg EM, Bagdy G, et al. Neurotransmitter-induced by-hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness is defective in inflammatory disease-secretion of corticotropin-releasing hormone. *Neuroendocrinology* 1992; 55:600-8.
45. Spath SE, Born J, Fehm HL, et al. IL-6 stimulates the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in man. *J Clin Endoc Met* 1994;79(4):1212-4.
46. Seascun M, Chisari AN, Carino M, et al. Sex steroid regulation of the HPA axis activity in middle-aged mice during endotoxic shock. *Neuroimmunomodulation* 1994; 1(15): 315-20.
47. Vago T, Clerici M, Norbiato G. Glucocorticoid and the immune system in AIDS. *Clin Endocrinol-Metab.* 1994;8(4):789-802.
48. Cleare AJ, Beam J, Allain T, et al. Contrasting neuroendocrin responses in depression. *J Affect Disord.* 1995;34(4):283-9.
49. Trigos C, Chrousos GP. Physiology of the HPA axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinol Med Clin North Am* 1994;23(3):451-66.
50. Dhabnar FS, Miller AH, Spencer RL. Differential activation of adrenal steroid receptors in neural and immune tissues. *J Neuroimmunol* 1995;56(1):77-90.
51. Hanson ES, Dalman MF. Neuropeptide Y may integrate responses of hypothalamic feeding systems. *J Neuroendocrinol* 1995;7(4):273-9.
52. Neeck G, Riedel W. Neuromediator and hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol.* 1994;8(4):763-75.
53. Buckingham JC, Loxey HD, Taylor AD, Flower RJ. Cytokines, glucocorticoids and neuroendocrine function. *Pharmacol Res* 1994;30(1):35-42.
54. Chowdrey HS, Larsen PJ, Harbuz MS, et al. Endogenous substance P inhibits the expression of CRF during a chronic inflammatory stress. *Life Sci* 1995;57(22):2021-9.
55. Lane SJ, Atkinson BA, Lee TH. Hypothalamic pituitary adrenal axis in corticosteroid-resistant asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1996;153(2):557-60.
56. Krugers HJ, Knollema S, Kemper RH. Down regulation of the HPA axis reduces brain damage and number of seizures following hypoxia/ischemia in rats. *Brain Res* 1995; 690(1):41-7.
57. Fileratova LP. Gastric stress ulcer: the protective role of hormones of the HPA axis. *Fiziol-Zh-Im* 1995;81(3):50-60.
58. Schmidt ED, Lanszen AW, Tilders FJ. IL-1 induced long-lasting changes in hypothalamic corticotropin-releasing hormone. *J Neuro Sci* 1995;15(11):7417-26.