

STRESİN BİYOKİMYASAL TEMELLERİ

Bazı insanlar strese karşı dayanıklı olurken, neden diğer kimseler çok yatkın oluyorlar? Bu sorunun cevabını strese karşı dayanıklılık olayının arkasında yatan biyokimyasal değişikliklerde aramak gerekiyor.

Clare STANFORD

Hemen hemen herkesin hayatında, iş değiştirme, yoksulluk, sınavlar ve hatta büyük şehirlerin trafiği gibi nedenlerle stresli anlar olmuştur. Normalde stresten uzaklaşmaya, kaçmaya çalışırız; fakat kaçamazsak ona adapte olmak zorundayız. Bu adaptasyon, bazen "strese dayanıklılık" olarak nitelenir. Stresi tam olarak tanımlayabilmek zor olmasına rağmen, stresten kaçma ve strese karşı koyma, strese uyumlu olabilmenin en önemli iki parçasıdır.

Eğer strese olan savaşımızda yenik düşersek, stres yorgunluk, sinirlilik ve hatta gastrik ülser (mide ülseri), kalp ve damar hastalıkları ve anksiyete, depresyon gibi çok ciddi hastalıklara da yol açabilir. Şu noktayı da belirtmek gerekir ki, strese giren herkes kalp krizi ya da depresyon geçiriyor. Bazı kimseler diğerlerine göre daha yatkın oluyorlar. Bugün birçok bilim adamı, stres adaptasyon farklılıklarının temelinde, beyin hücrelerindeki biyokimyasal değişikliklerin yattığına inanıyorlar.

Stres, böbrek üstü bezlerinden başta adrenalin olmak üzere birçok hormonun salıverilmesine neden olur. Bunlardan bir tanesi de adrenaline yapıcı ve görevce çok benzeyen noradrenalin'dir. Adrenalin ve noradrenalin vücut üzerinde günlük konuşmalarda "stresli davranışlar" diye söylenen saç dikleşmesi, soğuk terleme, üşüme, titreme gibi değişikliklere neden olurlar. Bu olaylar bizim strese karşı koymamıza veya ondan uzaklaşarak ortama uyum sağlamamıza yardım ederler. Fizyolojik olarak da bu olaylar, korku ve anksiyeteye verilen cevapla aynıdır. Yani korku ve anksiyete durumlarında da aynı olaylar görülür. Bunu destekleyen bir olay da adrenalin ve noradrenalinin etkilerini bloke eden ilaçların anksiyeteyi azaltmasıdır.

Adrenalin ve noradrenalin aynı zamanda nöron adı verilen sinir hücrelerinden de salıverilirler ve sinirler arasında nörotransmitter (sinirler arası kavşaklarda bulunan ve sinirlerarası aşırımdan sorumlu kimyasal aracı) görevi görürler. Noradrenalin nörotransmitter olarak kullanılan hücreler vücudun hemen hemen tüm organlarında bulunurlar.

Bu tür maddelerin salıverilmesi, stresin yol açtığı bazı tıbbi rahatsızlıkların sebebinin açıklayabilir. Örneğin, kandaki çok yüksek konsantrasyondaki noradrenalin (adrenal bez tümörü vakalarında olduğu gibi) kalp kasının ölümcül derecede yıkımına neden olabilir. Stres bu hormonun kandaki düzeyini artırır ve kalpte benzer etki yapar. Stres kaynaklı psikiyatrik bozuklukların temelinde de daha çok beyinde meydana gelen bazı değişiklikler yatar. Bu nedenle psikofarmakologlar stresin, beynin çalışmasını hangi yolla değiştirdiğini bulmaya çalışıyorlar. Stresin beyin ve omurilikteki (kısaca santral sinir sistemindeki) etkilerini araştıran çalışmaların çoğu, strese limbik sistemde meydana gelen değişiklikleri konu edindi. Limbik sistem beyinde duygu, motivasyon gibi olaylardan sorumlu olan merkezleri içeren bir yapıdır. Sinir liflerinin oluşturduğu şebeke, limbik sistemin hormon salgılamasını düzenleyen bölgeleri ile karar verme ve öğrenmeden sorumlu bölgeleri arasındaki ilişkileri sağlar. Limbik sistem, nörotransmitter olarak adrenalin ve noradrenalin yanında diğer nörotransmitterleri de kullanır. Adrenalin salıveren nöronlar yeni bulundu ve fonksiyonları hakkında bilgimiz de fazla değil. Ancak noradrenalin salıveren nöronlar hakkında bilgimiz biraz daha fazlaca. Popüler bir varsayımına göre mekanizma, bir alarm sistemi ve mevcut bir korkuya karşı vücudu uyarıyor. Bu varsayımı destekleyen bulgular var. Örneğin, stre-

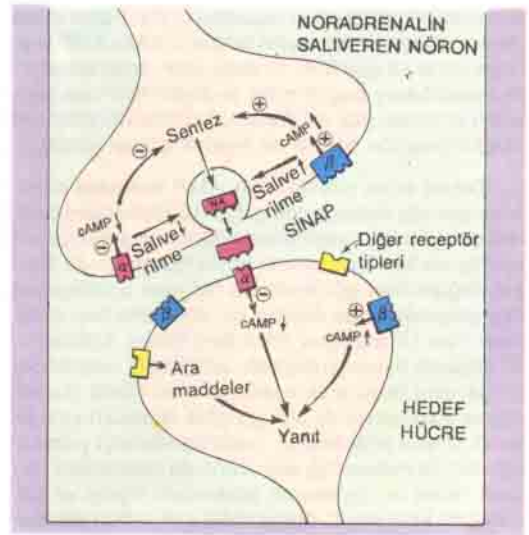


sin birçok çeşidi bu nöronları aktive ediyor ve aktive edilen bu nöronlar da daha fazla noradrenalin salgılıyorlar.

Günlük yaşamda fazlaca olduğu gibi, stresin tekrarlandığı durumlarda daha ileri değişiklikler meydana gelir. Nöronlar noradrenalin sentezlemek için daha fazla enzim üretirler. Böylece hücreler daha fazla nörotransmitter sentezleyip salgırlar. Bu tür değişiklikler, yani nörotransmitter üretiminin artırılması, sinir hücrelerinin adapte olabildiği hücreler olduğunu gösterir ve stresle başa çıkabilmenin altında yatan nedenlerin bununla ilgisini açığa çıkarır.

Son zamanlarda araştırmacılar, stresin limbik sistemdeki nöronların iletişimini nasıl değiştirdiğini bulmaya çalışıyorlar. Nöronlar birbirlerine fiziksel olarak bağlanmazlar, nörotransmitter sayesinde bir sinir uyarımı bir nörondan diğer nörona geçer. Sinirler uyarıldığında nöronlar transmitterini aralarındaki sinaplara boşaltırlar. Zincirdeki komşu nöronun da uyarılabilmesi için nörotransmitterlerin bu nöron üzerinde protein yapısındaki reseptörlere bağlanması gerekir. Bunu daha kolay anlatabilmek için "anahtar ve kilit" örneğini verebiliriz. Burada nörotransmitter anahtar, reseptör de kilit görevi görmektedir. Her nörotransmitter kendine özgü bir reseptöre bağlanır. Her reseptör de üzerinde bulunduğu hücre içinde bir dizi özel reaksiyonların başlamasından sorumludur. Bazı reseptörler nöronal aktiviteyi kontrol ederken, diğer bazıları da nörotransmitter sentez ve salgılamasını kontrol ederler.

Noradrenalin için alfa ve beta adrenarjik reseptör adı verilen iki ana reseptör grubu vardır. Norad-



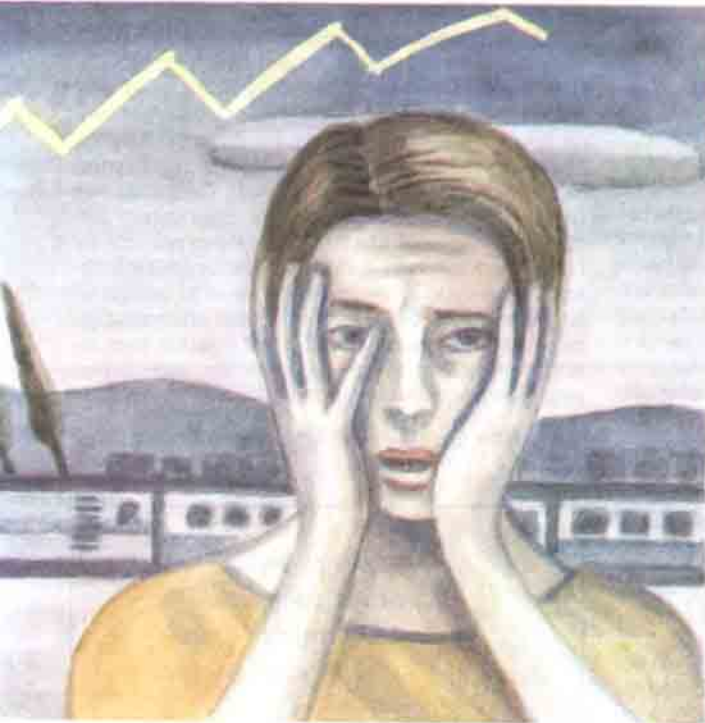
Stresin kimyasal araçları.

renalin her iki grup reseptörü aktive eder, fakat çoğu farmakolojik ajan, yalnızca birini aktive edip, diğeri üzerine etki göstermez. Örneğin, alfaya uyup betaya uymayan "anahtar ilaçlar" vardır. Bunun tersi de geçerli; yani alfaya uymayıp da betaya uyan "anahtar ilaçlar" da vardır. Radyoaktif maddelerle işaretlenmiş ilaçlar bir doku üzerindeki noradrenalin reseptörlerinin sayılarını ve tiplerini bilmemizi sağlar. "Radioligant bağlama" adı verilen bu teknikte, stresle noradrenalin reseptörleri arasında önemli ilişkiler olduğu bulundu.

Buna göre, stres hem alfa hem beta adrenarjik reseptörlerin sayısını etkiliyor. Sadece bir defa strese maruz kalmak, adrenarjik reseptörlerde tahmin edilmez değişiklikler oluşturuyor. Bu değişiklikler stresin süresi, şiddeti ve organizmanın daha önce bu tür bir strese karşı karşıya kalması gibi faktörlere bağlı oluyor. Stres devamlı olduğu zaman daha tutarlı ve somut değişiklikler görülüyor. Bunlardan en önemlisi, stres devamlı olunca beyinde beta adrenarjik reseptörlerin sayısında görülen azalmadır. Sıçanların çok kısa süreli elle tutulması, beyindeki bu reseptörlerin sayısında çok hızlı bir düşüşe neden oluyor.

Noradrenalin reseptörlerinin sayılarındaki azalma ile evcilleşme arasında bir ilişki kurulabilir. Yani reseptörlerdeki değişimler strese karşı oluşturulan adaptasyonun bir parçası olabilir.

Bugün adaptasyon olayının mekanizmasının nasıl çalıştığı biliniyor. Noradrenalin bir sinir hücresinin beta adrenarjik reseptörlerine bağlandığı zaman hücre daha çok sıklık AMP diye adlandırılan ve hücre içinde nörotransmitterlerin sentezi ve salgılanması dahil birçok kim-



yasal olayı kontrol eden maddeyi üretir. Fakat stres devam ettikçe noradrenalin hücrenin sıklık AMP üretimini daha az uyarabilir. Noradrenalin, beta adrenerjik reseptörlere bağlanması ve sıklık AMP'nin sentezini artırması gibi olaylarla hedef sinir hücrelerinin biyokimyasında önemli bir kontrol görevi görür.

Tekrar eden stresin sıklık AMP sentezini azaltması aslında oldukça ilginç. Çünkü radioligant bağlama ile yapılan çalışmalarda günlerce antidepresif ajanlar verilen hayvanların beyin hücrelerinde benzer değişiklikler gözlemlendi. Bu bulgular antidepresif ilaç çalışmalarında önemli bir kilometre taşı oldu. New York Üniversitesi'nden Eric Stone, antidepresif ilaçların depresyonu beta adrenerjik reseptörlerin sayısını düşürerek azalttığını ileri sürdü (aynen strese adaptasyonda olduğu gibi). Buradan yola çıkarak stresin adaptasyon mekanizmalarının yetmezliğinden kaynaklandığı sonucunu da çıkarabiliriz. Bu teori, stres ve depresyon arasındaki ilişkiyi ve neden bazı kimselerin strese daha çok yatkın olduğunu açıklayabilecek gibi gözüküyor.

Bu noktada başka bir soruyla karşılaşırız: Noradrenalin esas olarak beyinde ne yapıyor? Stresin vücut üzerindeki etkilerinden, artan noradrenalin saliverilmesi mi sorumlu? Yoksa noradrenalin, stresi yenmek için mi çalışıyor? Bu soruların cevapları tam olarak belli değil ve bilimsel açıklamalar da değişiklikler gösteriyor.

Bazı bilim adamlarına göre noradrenalin, stresin vücut üzerindeki istenmeyen etkilerinden sorumludur. Bu teoriyi destekleyici bir delil, hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde, sinir hücrelerine elektriksel uyarılar verince noradrenalin saliverilmesinin artmasıdır. Bu teoriye göre tekrarlayan stres ataklarından sonra görülen beta adrenerjik reseptörlerin sayısındaki azalma, vücudun stresin zararlı etkilerini yenmesine yardım ediyor.

Noradrenalin stresin kötü etkilerinden sorumluyorsa, noradrenalin saliverilmesini bloke ettiğimizde bu etkileri yok edebilmemiz gerekir. Bloke etmenin birçok yolu var. En basit olanı, 6-hidroksidopamin gibi beyne zerk edildiği zaman seçici olarak noradrenerjik sinir hücrelerini tahrip edebilen ajanlar kullanmak. Paris Ulusal Araştırma Enstitüsü ve Tıbbî Araştırma Merkezi'nden Philippe Soubrie, bu deneyi gerçekleştirdiğinde, hayvanların hâlâ stresten etkilenebilir olduğunu buldu. Başka çalışmalarda da noradrenalin beyinin belli merkezlerine enjekte edildiği zaman, hayvanların stres semptomlarına karşı korundukları bulundu. Buna benzer bulgular noradrenalinin tek başına stresin kötü etkilerinden sorumlu olmadığını, bunun tam tersine stresi yenmek için fizyolojik bir cevap olduğunu ortaya koyuyor. Böylece noradrenalin saliverilmesinin, organizmaların strese karşı direnç ve dayanıklılıklarının temelini oluşturduğunu açığa çıkarıyor.

Antidepresif ilaçlar bile noradrenalin olmayan beyinlerde etkilerini gösteremiyorlar. Araştırmacılar noradrenalinin belli bir süre beyinden uzaklaştırılma-

ıyla antidepresif ilaçların beta adrenerjik reseptörlerin sayıca azalmalarının önlendiğini buldular. Son zamanlarda stres sonucu saliverilen noradrenalinin beta adrenerjik reseptörlerin sayısını düşürerek stres belirtilerini azalttığı görüşü kesinlik kazanmaya başladı. Şunu da belirtmek gerekir ki, beta adrenerjik reseptörlerin sayısını belirleyen ve bunları kontrol eden tek faktör noradrenalin değildir. Noradrenalinin yanında diğer bazı hormonlar da bu olaydan sorumludurlar. Bunlar arasında adrenalin ve noradrenalin gibi yine böbreküstü bezleri tarafından sentezlenen salgılanan glukokortikoid hormonlar başta gelir.

Yapılan araştırmalarda limbik sistemdeki diğer nörotransmitterlerin de beta adrenerjik reseptör sayısını etkiledikleri anlaşılıyor. Bunlardan iki tanesi 5-hidroksitriptamin (5-HT) ve gamaaminobutirik asit (GABA), özellikle önemlidirler. 5-HT beyinden uzaklaştırıldığı zaman, antidepresif ilaçlar beta adrenerjik reseptörlerin sayılarını azaltmıyorlar. Bu durumda herhalde hücreleri noradrenaline daha az duyarlı hale getiriyorlar.

5-HT gibi GABA da adrenerjik reseptör sayısını etkileyebiliyor. GABA'nın etkilerini artıran ilaçların uzun süreden beri anksiyete tedavisindeki yeri biliniyor. Bu ilaçlar Valium ve Librium gibi ilaçları içeren ve benzodiazepin olarak bilinen ilaçlardır. Son zamanlarda GABA'yı bloke eden ve 'inverse agonist' olarak bilinen bazı benzodiazepinlerin beyinde beta adrenerjik reseptörlerin sayılarını artırdıkları bulundu. Bu ilaçları alan kişiler kendilerini huzursuz hissettikleri ve stresli kişilerde görülen bazı değişiklikleri olduğunu söylediler. Yani bu ilaçlar, stresi taklit ediyorlar.

Buna benzer çalışmalar, stresten dolayı nörotransmitter ve reseptörlerdeki değişikliklerin birbirleriyle ilişkili olduğunu düşündürüyor. Bir grup sinir hücresi üzerinde etkili olan bir ilaç beyinin genelinde bir etkiye sahip olabiliyor. Bu da antianksiyetik ve antidepresif ilaçların anksiyete veya depresyonu azaltırken, noradrenalin, 5-HT veya GABA'nın her birini etkileyebileceklerini açıklıyor. Eğer durum gerçekten böyleyse, stres semptomlarından yalnızca bir nörotransmitter değil, daha çok nörotransmitter fonksiyonları arasındaki dengesizliğin sorumlu olduğu ortaya çıkıyor. Bütün bunları net olarak anlayabildiğimiz zaman ilk başta sorduğumuz "neden bazı insanların strese uyum sağlayıp da diğerlerinin sağlayamadığı" sorusunun cevabını alabileceğiz.

*New Scientist 26 Ağustos 1989'dan çev.:
Yüksel ÖZDEMİR*

**Yanılgıların en büyüğü,
bir çıkar için sağlığımızdan
ödün vermektir.**

A.Schopenhauer