



# Türk Farmakoloji Derneği

Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Programı

VII

## Stres Farmakolojisi

KONUŞMA ÖZETLERİ

GATA, Ankara, 1998

## **İçindekiler**

Prof. Dr. İsmail H. Ulus

ÇEŞİTLİ STRESSLERE KARŞI SEMPATOADRENAL SİSTEMİN YANITI ..... 1

Prof. Dr. Nurettin Abacıoğlu

KRONOBİYOLOJİ VE STRES ..... 10

Ralph E. Purdy, Ph.D., Professor

CARDIOVASCULAR ADAPTATION TO GRAVITATIONAL STRESS ..... 24

Prof. Dr. Hamdullah Aydin

POST TRAVMATİK STRESS BOZUKLUĞU ..... 27

Yrd. Doç. Dr. Turgay Çelik

STRES VE ÖĞRENME- BELLEK ..... 30

Uzm. Dr. Ahmet DOĞRUL

AĞRI VE STRES ..... 37

# ÇEŞİTLİ STRESSLERE KARŞI SEMPATOADRENAL SİSTEMİN YANITI

**Prof. Dr. İsmail H. Ulus**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, Bursa

## GİRİŞ

Sempato-adrenal sistem hemen tüm organları kontrol altında tutan çok temel ve yaşamsal fizyolojik olayları düzenlenmektedir. Çeşitli organların temel fizyolojik görevlerinin sempatik sistem tarafından kontrolü dakika ve dakika bu sisteme preganglionik kolinerjik sinirler aracılığı ile merkez sinir sisteminden gelen uyarılarla olmaktadır. Sempatetik sistemin pre-ganglionik sinirleri omurilikte torakolumbal segmente gri cevherin intermediolateral kolonunda yerleşik nöronlardan başlamaktadır. Yukardan aşağı intermediolateral kolonda yerleşik bu nöron gurubları hipotalamus, bulbus ve beyin sapı gibi önemli yukarı merkezlerle fonksiyonel bağlantılarla sahiptir. Bahsedilen nöronlardan gelen pre-ganglionik lifler omuriliği ön boynuzdan terk ederek omurganın iki yanında organlara sempatetik lifler gönderen post-ganglionik sempatetik nöronlarla sinaps yaparlar. Bu sinaps yerleri “sempatetik ganglionlar” olarak bilinmektedir ve sayıları 22 çift kadardır. Organların sempatetik innervasyonu belirli bazı ganglionlardan gelen liflerle olmakta ve merkez sinir sisteminden gelen uyarıların bazı ganglionlar geçerek organa ulaşması bir çok önemli fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde belirleyici bir işlev görmektedir. Adrenal bezin medullası bir endokrin organ özelliklerini içermekle beraber görevsel olarak sempatik sistemle beraber çalışmaktadır. Adrenal medullanın kromafin hücrelerinin gelen pre-ganglionik sempatetik lifler torakal 5-9 arasındaki bölgeden başlayarak splanknik sinir içinde bu organa taşınmaktadır. Merkez sinir sisteminden gelen ve splanknik sinirden geçerek adrenal medullaya ulaşar uyarılar buradan katekolamin sekresyonuna neden olur. Dolaşımda adrenal kaynaklı katekolamin artışı yoluyla da bir çok organın görevi etkilendir.

Çeşitli fizik ve emosyonel stressli durumlar altında sempato-adrenal sistemim merkezi olarak uyarıldığı bilinmektedir. Sempato-adrenal sistemin bir çok koşul altında bir bütün olarak beraberce uyarıldığı bazı koşullarda ise uyarılmanın seçici olabileceği ileri sürülmüştür. Sempatik sistemin ve adrenal medullanın merkezi uyarılmasının kontrolü laboratuvarımızın ilgi alanı içinde olup araştırma konularımızdan birisidir. Adrenal bez ve sempatik ganglionlarda katekolamin sentezinin ilk basamağında tirozinin L-Dopa'ya dönüşümü sağlayan tirozin hidroksilaz enzimin aktivitesi ve miktarı “trans-sinaptik” olarak kontrol edilir. Merkez sinir sisteminden uyarı gelişti arttığında tirozin hidroksilaz aktivitesi ve miktarı artar. Sempato-adrenal sistemi uyardığı bilinen bir çok deneysel işlemin adrenal bezde ve sempatik ganglionlarda tirozin hidroksilaz aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Pre-ganglionik sinirlerin cerrahi olarak tek taraflı kesilmesi, kesilen tarafta tirozin hidroksilaza aktivitesini artırmakken sağlam tarafta tirozin hidroksilaz artmaktadır. Bu gerçek tirozin hidroksilaz aktivitesi ve miktarını sağlayan faktörün dolaşımda bulunan bir faktör olmayıp her ganglion kendi pre-ganglionik sinirinden uyarılma ile gelen bir faktör olduğunu göstermektedir. Biz araştırmalarımızda, adrenal bez ve sempatik ganglionlarda tirozin hidroksilaz aktivitesi artısını o ganglionun merkezi uyarılmasının göstergesi olarak aldık. Tirozin hidroksilaz aktivitesi artısını ölçerek “uyarılma haritası” çıkardık. Çalışmalarımız sempato-adrenal sistemin, sanıldığın ve inanıldığın aksine, son derece seçici olarak uyarıldığını göstermektedir. Ben bu konuşmamda sempato-adrenal sistemin çeşitli stress koşulları altında uyarılma durumunu çalışmalarımızdan bazı örneklerle sunacağım.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

### Deney hayvanları ve deneysel işlemler.

Bu çalışmada 250-320 g ağırlığında Wistar türü erkek sincanlar (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi, Bursa) kullanıldı. Sincanlar deney öncesi kontrollü koşullarda ( $20-24^{\circ}\text{C}$ , 12 saat karanlık-aydınlatır) 6-8 sincan bir arada bakıldılar. Sincanların gıda ve su alımı serbest tutuldu.

Birinci çalışmada sincanlara tuzlu su (1 ml/kg) veya 2-deoksiglikoz (600 mg/kg) 3 gün arkaya arkaya periton içi yolla zerk edildi. Sincanlar 4. gün başları kesilerek öldürülüdü.

İkinci çalışmada sincanlar 6 saat süreyle baş ve bacaklarından bantla tahtaya bağlandılar. Bu işlem 3 gün arkaya arkaya tekrarlandı ve 4. gün sincanlar başları kesilerek öldürülüdü. Hareketleri de yine bant kullanılarak önlandı.

Üçüncü çalışmada sincanlar 12 litre iç hacmi olan kapalı bir fiberglass kutu içinde 5 saat süre ile tutuldu. Kutunun girişinden oda havası veya  $\%25\text{ O}_2 + \%20\text{ CO}_2 + \%55\text{ N}_2$  gaz karışımı üflendi (4 litre/dakika). Bu işlem 3 gün arkaya arkaya tekrarlandı ve 4. gün sincanlar başları kesilerek öldürülüdü.

Dördüncü çalışmada sincanlar soğuk odada ( $4^{\circ}\text{C}$ ) tek tek kafeslerde olacak şekilde 64 saat süre ile tutuldular. Kontrol sincanlar oda sıcaklığında benzer şekilde tutuldu. Sincanlar 24 saat sonra başları kesilerek öldürülüdü.

Beşinci çalışmada sincanlara eter anestezisi altında karotis arterine kanül yerleştirildi. Sincanlar 2-3 saat anesteziden çıkışları için beklandı ve bu sürenin sonunda kanülden kontrollü olarak (20 ml/kg; 10 dakika sürede) kanatıldılar. Sincanlar 2 gün sonra öldürülüdü.

Altıncı çalışmada sincanlar tek tek kafeslere alındılar ve 2 ay süre ile "sosyal izolasyon" işlemine tabi tutuldular. Kafesler arasında opak bölmeler konularak sincanların birbirlerini görmeleri engellendi. İki aylık sürenin sonunda sincanların kafeslerine fare konuldu ve 5 dakika süre içinde sincanların fareye saldırıp saldırmadıkları saptandı. Saldırgan ve saldırmayan sincanlar deneme sonrası 24 saat sonra başları kesilerek öldürüldüler.

### Tirozin hidroksilaz aktivitesi ölçümü.

Başları öldürülerek kesilen sincanların adrenal bezleri (AG) ve sempatik ganglionları [3 servikal (üst servikal ganglion, SSG; alt servikal ganglion, ISG; orta servikal ganglion, MSG), 10 torasik ganglion (T1-T10), 6 lumbar (L1-L6), 3 sakral (S1-S3), çöliak (ÇG) ve alt mezenterik ganglion (IMG)] dikkatle çıkarıldı, buzda soğutulmuş cam plaka üzerinde yağ benzeri dokulardan etmizlendi ve donduruldu. Adrenal bez 1 ml %0,2 Triton X-100 içeren Tris-HCl tampon içinde (50 mM, pH=6.2) cam-teflon öğütüculer ile homojenize edildi. Servikal ganglionlar 0,25 ml, torasik, lumbar ve sakral ganglionlar 0,1 ml, çöliak ganglion 0,5 ml alt mezenterik ganglion ise 0,1 ml aynı tampon içinde cam-cam öğütüculerle homojenize edildi. Adrenal bez ve ganglionlardaki tirozin hidroksilaz aktivitesi ham homojenatlardan 0,05 ml kullanılarak Waymire ve arkadaşlarının yöntemine (1971) göre ve daha önce açıkladığımız (Ulus ve Wurtman, 1978; Ulus, Kavaklı, Arslan ve Kiran, 1982) şekilde, radyoaktif tirozinden [<sup>1</sup>I-(carboxyl-<sup>14</sup>C) tyrosine (Amersham International, Londra, İngiltere) radyoaktif karbondioksit (<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>) oluşumu esas alınarak, yapıldı.

## BULGULAR

Sıçanlara 3 gün süre ile periton içi yolla metabolize olmayan ve beyinde hipoglisemik bir sonuç yaratan glükoz analogu olan 2-deoksi-glükoz verilmesi adrenal bezde tirozin hidroksilaz aktivitesini artırırken, sempatetik ganglionların hiç birinde enzim aktivitesini değiştirmedi (Tablo 1).

**Tablo 1: 2-Deoksi-glükoz'un sıçanlarda adrenal bez sempatetik ganglionlarda tirozin hidroksilaz aktivitesine etkisi.**

Doku (ganglion)	Tirozin hidroksilaz aktivitesi *		
	Kontrol	2-Deoksi-glükoz	% Kontrol
ÜSG	1,30 ± 0,08	1,28 ± 0,05	102
OSG	0,66 ± 0,07	0,69 ± 0,05	105
ASG	1,97 ± 0,13	2,14 ± 0,11	109
T1	0,65 ± 0,05	0,62 ± 0,08	95
T2	0,46 ± 0,05	0,59 ± 0,05	128
T3	0,39 ± 0,04	0,44 ± 0,05	113
T4	0,43 ± 0,04	0,45 ± 0,06	105
T5	0,41 ± 0,07	0,45 ± 0,09	110
T6	0,39 ± 0,04	0,42 ± 0,06	108
T7	0,47 ± 0,03	0,53 ± 0,07	113
T8	0,43 ± 0,07	0,52 ± 0,05	121
T9	0,64 ± 0,16	0,59 ± 0,09	92
T10	0,89 ± 0,08	0,85 ± 0,05	96
L1	0,94 ± 0,10	0,86 ± 0,07	91
L2	0,99 ± 0,07	1,08 ± 0,07	113
L3	0,48 ± 0,07	0,53 ± 0,04	120
L4	0,63 ± 0,05	0,76 ± 0,06	121
L5	0,45 ± 0,07	0,49 ± 0,05	109
L6	0,33 ± 0,03	0,36 ± 0,08	109
S1	0,50 ± 0,04	0,57 ± 0,01	114
S2	0,56 ± 0,03	0,66 ± 0,11	118
S3	0,46 ± 0,02	0,48 ± 0,05	104
Çöliak G	2,45 ± 0,20	2,64 ± 0,20	108
AMG	0,43 ± 0,03	0,46 ± 0,02	107
AM	39,40 ± 2,14	60,30 ± 3,51	157**

\*Tirozin hidroksilaz aktivitesi = Ganglionda saatte oluşan nmolekül  $^{14}\text{CO}_2$

\*\* Anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek.

Sıçanlara 3 gün süre ile 6 saat zorla hareketsizleştirme stresi uygulaması adrenal bezde ve lumbar ganglionlarda tirozin hidroksilaz aktivitesi artışına yol açtı (Tablo 2).

**Tablo 2: Zorla hareketsizleştirme stressinin adrenal bez sempatik ganglionlarda tirozin hidroksilaz aktivitesine etkisi.**

Doku (ganglion)	Tirozin hidroksilaz aktivitesi *		
	Kontrol	İmmobilizasyon stresi	% Kontrol
ÜSG	1,95 ± 0,17	2,49 ± 0,06	128**
OSG	0,97 ± 0,11	1,23 ± 0,13	123
ASG	1,31 ± 0,12	1,97 ± 0,10	150**
T1	0,22 ± 0,03	0,28 ± 0,05	122
T2	0,25 ± 0,04	0,24 ± 0,06	96
T3	0,24 ± 0,02	0,26 ± 0,03	113
T4	0,21 ± 0,02	0,23 ± 0,05	115
T5	0,35 ± 0,04	0,34 ± 0,03	97
T6	0,31 ± 0,03	0,35 ± 0,03	113
T7	0,40 ± 0,07	0,46 ± 0,07	115
T8	0,35 ± 0,01	0,36 ± 0,06	103
T9	0,44 ± 0,09	0,47 ± 0,03	107
T10	0,61 ± 0,10	0,61 ± 0,13	100
L1	0,53 ± 0,05	0,90 ± 0,11	170**
L2	0,90 ± 0,06	1,36 ± 0,16	151**
L3	0,49 ± 0,04	1,12 ± 0,13	220**
L4	0,56 ± 0,06	0,94 ± 0,10	174**
L5	0,54 ± 0,05	0,78 ± 0,06	144**
L6	0,40 ± 0,04	0,51 ± 0,08	128**
S1	0,41 ± 0,05	0,64 ± 0,03	156**
S2	0,30 ± 0,07	0,42 ± 0,07	140
S3	0,38 ± 0,04	0,57 ± 0,06	150**
Çöliak G	7,30 ± 0,40	15,10 ± 1,40	207**
AMG	0,68 ± 0,10	0,76 ± 0,09	112
AM	24,10 ± 0,97	48,20 ± 5,20	200**

\*Tirozin hidroksilaz aktivitesi = Ganglionda saatte oluşan nmolekül  $^{14}\text{CO}_2$

\*\* Anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek.

Üç gün arkaya arakaya 5 saat süre ile hiperkapnik ortamda sığanların tutulması adrenal bezde ve torasik sempatik ganglionlarda tirozin hidroksilaz aktivitesini yükselmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3: Hiperkapnik koşullar altında tutulmanın sığanlarda adrenal bez ve sempatik ganglionlarda tirozin hidroksilaz aktivitesine etkisi.**

Doku (ganglion)	Tirozin hidroksilaz aktivitesi *		
	Kontrol	Hiperkapni	% Kontrol
ÜSG	4,46 ± 0,29	4,45 ± 0,28	100
OSG	1,37 ± 0,21	1,75 ± 0,31	128
ASG	4,28 ± 0,26	5,00 ± 0,31	117
T1	0,54 ± 0,06	0,81 ± 0,08	150**
T2	0,50 ± 0,03	0,71 ± 0,08	142**
T3	0,47 ± 0,03	0,61 ± 0,07	130**
T4	0,57 ± 0,07	0,96 ± 0,07	168**
T5	0,44 ± 0,04	0,61 ± 0,08	139**
T6	0,44 ± 0,07	0,67 ± 0,07	152**
T7	0,52 ± 0,06	0,70 ± 0,05	135**
T8	0,74 ± 0,06	1,09 ± 0,11	147**
T9	0,62 ± 0,05	1,15 ± 0,09	186**
T10	1,24 ± 0,11	1,84 ± 0,13	150**
L1	0,53 ± 0,07	0,81 ± 0,12	153**
L2	1,25 ± 0,14	2,09 ± 0,16	167**
L3	0,84 ± 0,03	1,02 ± 0,09	121
L4	0,71 ± 0,08	0,84 ± 0,11	118
L5	0,68 ± 0,12	0,86 ± 0,17	126
L6	0,63 ± 0,10	0,76 ± 0,07	120
S1	0,38 ± 0,07	0,39 ± 0,21	103
S2	0,37 ± 0,11	0,37 ± 0,11	100
S3	0,30 ± 0,08	0,33 ± 0,08	110
Çöliak G	7,44 ± 0,30	10,29 ± 1,01	140**
AMG	0,94 ± 0,09	0,83 ± 0,04	94
AM	35,50 ± 3,20	49,60 ± 4,23	140**

\*Tirozin hidroksilaz aktivitesi = Ganglionda saatte oluşan nmolekül  $^{14}\text{CO}_2$

\*\* Anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek.

Uzun süre sürekli (64 saat) olarak soğukta ( $4^{\circ}\text{C}$ ) tutulan sıçanlarda adrenal bez, servikal, lumbar bölge ganglionlarında (L1 ve L2), çöliak ve mezenterik alt ganglionlarda tirozin hidroksilaz aktivitesi artmış bulundu (Tablo 4). Diğer sempatik ganglionlarda ise soğukta tutulamın tirozin hidroksilaz aktivitesini değiştirmedi (Tablo 4).

**Tablo 4: Soğukta tutulmanın sıçanlarda adrenal bez ve sempatik ganglionlarda tirozin hidroksilaz aktivitesine etkisi.**

Doku (ganglion)	Tirozin hidroksilaz aktivitesi *		% Kontrol
	Kontrol	Hiperkapni	
ÜSG	1,25 ± 0,06	1,65 ± 0,06	132
OSG	0,46 ± 0,03	0,66 ± 0,02	143**
ASG	1,67 ± 0,07	3,07 ± 0,17	184**
T1	0,36 ± 0,02	0,44 ± 0,02	122
T2	0,27 ± 0,02	0,35 ± 0,02	129
T3	0,29 ± 0,02	0,26 ± 0,01	89
T4	0,26 ± 0,01	0,26 ± 0,03	100
T5	0,28 ± 0,03	0,29 ± 0,05	103
T6	0,22 ± 0,01	0,23 ± 0,02	105
T7	0,27 ± 0,03	0,32 ± 0,04	105
T8	0,26 ± 0,01	0,32 ± 0,03	119
T9	0,29 ± 0,02	0,36 ± 0,05	125
T10	0,31 ± 0,04	0,53 ± 0,07	173**
L1	0,33 ± 0,03	0,56 ± 0,04	170**
L2	0,65 ± 0,08	1,10 ± 0,04	169**
L3	0,22 ± 0,02	0,27 ± 0,02	123
L4	0,23 ± 0,01	0,28 ± 0,03	121
L5	0,22 ± 0,02	0,29 ± 0,04	138
L6	0,32 ± 0,03	0,33 ± 0,05	101
S1	ND	ND	ND
S2	ND	ND	ND
S3	ND	ND	ND
Çöliak G	3,36 ± 0,13	5,07 ± 0,34	150**
AMG	0,30 ± 0,01	0,43 ± 0,02	143**
AM	19,68 ± 1,24	32,94 ± 2,27	167**

\*Tirozin hidroksilaz aktivitesi = Ganglionda saatte oluşan nmolekül  $^{14}\text{CO}_2$

\*\* Anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek.

Akut olarak kanatılan (20 ml/kg) sıçanlarda adrenal bezde, servikal sempatik ganglionlarda, yukarı torakal ve yukarı lumbal sempatik ganglionlarda tirozin hidroksilaz aktivitesi yükselmektedir (Tablo 5).

**Tablo 5: Akut kanatmanın sıçanlarda adrenal bez sempatik ganglionlarda tirozin hidroksilaz aktivitesine etkisi.**

Doku (ganglion)	Tirozin hidroksilaz aktivitesi *		
	Kontrol	Kanatma	% Kontrol
ÜSG	1,25 ± 0,06	1,60 ± 0,06	128**
OSG	0,46 ± 0,03	0,60 ± 0,06	130**
ASG	1,67 ± 0,07	1,96 ± 0,11	118**
T1	0,27 ± 0,01	0,32 ± 0,02	119
T2	0,26 ± 0,02	0,37 ± 0,02	128**
T3	0,24 ± 0,02	0,30 ± 0,02	125**
T4	0,26 ± 0,01	0,25 ± 0,02	95
T5	0,29 ± 0,02	0,29 ± 0,02	100
T6	0,22 ± 0,03	0,30 ± 0,06	136
T7	0,28 ± 0,02	0,32 ± 0,02	114
T8	0,26 ± 0,01	0,30 ± 0,02	115
T9	0,18 ± 0,02	0,18 ± 0,03	100
T10	0,33 ± 0,03	0,38 ± 0,04	115
L1	0,68 ± 0,08	0,96 ± 0,10	141**
L2	0,97 ± 0,09	1,22 ± 0,10	124**
L3	0,44 ± 0,03	0,55 ± 0,04	125**
L4	0,48 ± 0,04	0,58 ± 0,06	121
L5	0,43 ± 0,04	0,46 ± 0,07	107
L6	0,32 ± 0,03	0,32 ± 0,03	100
S1	ND	ND	ND
S2	ND	ND	ND
S3	ND	ND	ND
Çöliak G	7,61 ± 0,20	8,30 ± 0,10	109
AMG	0,53 ± 0,06	0,46 ± 0,03	87
AM	52,60 ± 3,00	81,44 ± 5,63	154**

\*Tirozin hidroksilaz aktivitesi = Ganglionda saatte oluşan nmolekül  $^{14}\text{CO}_2$

\*\* Anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek. N=5-11

Sosyal izolasyon koşullarında tutulmuş ve saldırgan hale gelmiş sıçanlarda adrenal bez ve sempatik aganglionlarda tirozin hidroksilaz aktivitesi Tablo 6'da özetlenmiştir.

**Tablo 6: Sosyal izolasyonun sıçanlarda adrenal bez sempatik ganglionlarda tirozin hidroksilaz aktivitesine etkisi.**

Doku (ganglion)	Tirozin hidroksilaz aktivitesi *		
	Kontrol	Izole-saldırgan	% Kontrol
ÜSG	2,33 ± 0,10	2,90 ± 0,13	124**
OSG	0,92 ± 0,09	1,38 ± 0,15	150**
ASG	2,76 ± 0,13	4,00 ± 0,21	144**
T1	0,37 ± 0,02	0,61 ± 0,07	165**
T2	0,44 ± 0,03	0,57 ± 0,05	129**
T3	0,33 ± 0,03	0,38 ± 0,03	115
T4	0,45 ± 0,04	0,53 ± 0,06	118
T5	0,45 ± 0,03	0,57 ± 0,03	129**
T6	0,48 ± 0,03	0,59 ± 0,05	123
T7	0,40 ± 0,03	0,43 ± 0,06	107
T8	0,46 ± 0,02	0,62 ± 0,08	135**
T9	0,55 ± 0,04	0,67 ± 0,02	122**
T10	0,58 ± 0,04	0,94 ± 0,04	162**
L1	0,64 ± 0,05	1,03 ± 0,04	161**
L2	0,95 ± 0,09	1,64 ± 0,09	172**
L3	0,29 ± 0,03	0,58 ± 0,07	200**
L4	0,48 ± 0,05	0,78 ± 0,09	163**
L5	0,64 ± 0,05	0,97 ± 0,11	152**
L6	0,48 ± 0,05	0,74 ± 0,05	154**
S1	ND	ND	ND
S2	ND	ND	ND
S3	ND	ND	ND
Çöliak G	6,95 ± 0,28	8,97 ± 0,54	129**
AMG	0,52 ± 0,04	0,88 ± 0,06	170**
AM	60,85 ± 4,31	96,11 ± 7,66	158**

\*Tirozin hidroksilaz aktivitesi = Ganglionda saatte oluşan nmolekül  $^{14}\text{CO}_2$

\*\* Anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek. N=8-18

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada çeşitli stress koşullarında tutulmuş sıçanlarda sempato-adrenal sistemin ganglionlar düzeyinde bölgesel uyarılma haritasının çıkarılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada kullanılan stress modelleri bu konuda kullanılan klasik sayılabilen tekniklerdir. Daha önceki bir çok çalışma ile bu deneysel stress koşulların sempato-adrenal sistemi uyarıkları gösterilmiştir. Adrenalin bezde ve bazı ganglionlarda tirozin hidroksilaz aktivitesinin artmış olması bu çalışmalarla genel anlamda uyumludur ve uygulan deneysel işlemler altında sempato-adrenal sistemin merkezi olarak uyarıldığını göstermektedir.

Bulgularımız "stress" altında sempato-adrenal sistemin uyarılmasının stress türüne göre çok farklı bir dağılım patterni göstermemektedir. Örneğin merkezi hipoglisemik stress oluşturan 2-deoksi-glukoz kullanımı sempatik aganglionları etkilemeden yalnızca adrenal bezi etkilemektedir. Zorla hareketsizleştirilen (immobilizasyon stressi) sıçanlarda ise adrenal beze ek olarak özellikle lumbar bölge ganglionlarında uyarılma olmaktadır. Hiperekspansif stress altında ise uyarılma torakal ganglionlarda belirlenmektedir. Sosyal izolasyon stressi altında tutulmuş ve saldırganlık sıçanlarda ise uyarılma daha genel bir dağılım göstermektedir. Hemorajik şok altında daha çok lumbar ve alt-servikal bölgede tirozin hidroksilaz artmaktadır. Uzun süre soğukta kalma koşullarında ise uyarılmanın daha çok lumbar bölgede olmaktadır.

Sempato-adrenal sistemin çeşitli stress koşulları altında ve farklı ve seçici bir şekilde uyarılıyor olmasının bilinmesi bizim stresse bağlı olarak ortaya çıkan fizyo-patolojik değişimleri daha iyi kontrol edebilmemize imkan yaratmaktadır. Stress ortamanına önceden ve daha iyi hazırlanmamız ve karşılaşacak stressin daha kontrollü atlatılması sağlanabilir.

## KAYNAKLAR

- Ulus, İ. H., Wurtman, R.J. : Selective response of rat peripheral sympathetic nervous system to various stimuli. *J. Physiol. (London)*, 293: 513-523 (1979).
- Ulus, İ. H., Kavaklı, B., Arslan, B.Y., Kırın, B.K. : Simpatik sistemin seçici bölgesel uyarılması I. Refleks mekanizmalarla uyarılmanın dağılımı. *Doğa Bilim Dergisi*, 6:37-46 (1982).
- Waymire, J.C., Bjur, R., Weiner, N.: Assay of tyrosine hydroxylase by coupled decarboxylation of dopa formed from  $1^{14}\text{C}$ -L-tyrosine. *Anallt. Biochem.*, 43: 588-600 (1971).

# KRONOBİYOLOJİ VE STRES

**Prof. Dr. Nurettin Abacıoğlu**  
**Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi**  
**Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara**

## GİRİŞ:

Kozmik ve doğa olayan, başlangıç durumuna duyarlı bağlılığı bulunan bir dizi küçük belirsizlikler içinde süregelen anlaşılmaz bir kuralsızlık ve dağınlıkta, ancak buna rağmen genel bir düzenlilik içinde, yani bir zamansal evrimleşme içinde seyreden. Bu başlangıç durumuna bağlı **zamansal evrimleşme**, kozmik ve doğa olayları için öngörülü **kaos** teorisini tanımlamakla beraber, algılanan genel düzenlilik klasik biyolojik **homeostazis teorisine** (doğrusal-linear homeostazis) temel oluşturmuş ve “**durağan hal**” kavramı ile eşleştirilmiştir. Bu konu, aşağıda takip eden bölümlerde tekrar tartışılmacaktır.

Doğa olaylarının kavranmasının ancak gözlemlerle olduğu iyi bilinmektedir. Bilim tarihi, yazılı, kayıtlı tarihın başlangıcından itibaren insanların çevrelerinde olup, bitenin gözlediğini ve bunları kaydettiğini bildiriyor. Bu tekrarlayan gözlem ve kayıtlar, **tipki ve halen** alışkanlık olarak bilimsel araştırmalarımız için de yaptığımız üzere, **günün sadece belli bir döneminde** gerçekleştirilmektedir. Bu zaman dilimi, büyük bir çoğunlukla **aktif** olduğumuz günün **aydınlık periyodunu** içermektedir. Gerek klinik ve gerekse deneysel çalışmalarımızda yaptığımız gözlemlerin ezici çoğunuğu **çalışma saatlerinin arasına sıkıştırılan** ve rastlantısal olarak sadece tek bir zaman dilimine yönlendirilmiş bir dizi etkinliği kapsar. Bu zaman aralığında gözlenen, ölçülen her parametrik biyolojik değer hep aynı durağanlıkta tekrarlayan olayların bir sonucumuş gibi algılanır ve değerlendirilir. Yani, eğitimlerimiz bakımından koşullandığımız **homeostazis öğretisi** gerek biyolojik olayların oluş süreçlerinin anlaşılmasından başlayıp, hastalıklar ve tedavisi ile ilgili uygulamalara kadar uzanan geniş bir etkinlik alanına bütün kimliği ile penetre olmuştur.

## HOMEOSTAZIS VE BİYOLOJİK RİTİMLER:

Biyolojik klasik yaklaşım, yaşayan organizmaların fonksiyonel organizasyonuyla ilgili “yanıt-çözüm” ü “**homeostazis**” kavramı ile açıklamaya çalışmıştır. Kavram ilk olarak Fransız fizyolog **Claude Bernard** (1865, 1885, 1926) tarafından ortaya atılmış ve yüz yılın başlarında da **Walter Canon** (1929) tarafından geliştirilmiştir. Homeostazis “**hem vücut olaylarının sabitliği** (*steady state*), **hem de bu sabitliğin sağlandığı mekanizmaları**” belirleyen bir terimdir. Bu terim geniş anlamıyla, “**yaşayan organizmalarda iç ortamın (*milieu intérieur*) değişmezliği**” olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar Bernard, iç ortamın değişmezliğini hipotetik olarak öne sürmüştür, ancak deneylerde iç ortamın yanıt veriliğinin aşırı bir değişkenlik gösterdiğini gözlemlemiştir ve bu bakımından kozmik dış ortamın (*cosmic external milieu*) ve organizmanın o sırada (*zaman*) içinde bulunduğu organik ortamın (*organic milieu*) mutlaka dikkate alınması gerekligine işaret etmiştir (1).

Klasik homeostaz teorisine göre, bir homeostatik mekanizmanın özelliklerini başlica dört basamakta sınıflamak olasıdır (2). Bunlar:

1. Homeostatik mekanizma, giriş (input) ve çıkış (output) olan bir sistemdir.
2. Mekanizma, sistemik değişikliklerin algılanmasını (detection) sağlayacak bir biçimde düzenlenmiştir.
3. Sistemik değişim sırasında, değişimin gerçekleştiği organizma bakımından kazanç (gain) ve kayıplar (lose) ortaya çıkar.
4. Homeostatik mekanizma, organizmadaki kazanç ve kayıp ayarlanması arasında geri besleme (feedback) sistemleri aktive eder.

Yukarıda anlatılan döngü akışı, aşağıda belirtilen homeostazis teorisinin ana varsayımlarına dayandırılmaktadır (3). Bunlar:

1. Organizmanın fonksiyonel bütünlüğü, iç ortamın belirli sınırlar arasında sabit tutulması ile sağlanır.
2. Giriş, çıkış  $\Rightarrow$  algılama  $\Rightarrow$  kazanç, kayıp  $\Rightarrow$  geribesleme döngüsü ile iç ortamın durağan sabitliği korunmuş ve devam ettirilmiş olur.
3. Organizmaya ait tüm doku ve organlar sabit koşulların sağlanmasında görevlidir.
4. Yaşamsal fonksiyonların, sabit koşullar dışına çıkması, hastalık belirtisidir.
5. Hastalıklarla ilgili semptomlar rastgele ve zaman bağımsız olarak ortaya çıkarlar.
6. Hastalık riskinde de zaman bağımlılığı yoktur.
7. Hastalık risk ve semptomlarının zaman bağımsızlığı, teşhis, tedavide ve profilakside kullanılan ilaçların farmakokinetik, farmakodinamik etki ve advers reaksiyon olarak hep aynı durağan sabit özellik göstermelerini sağlar.

Biyolojik fonksiyonlar, hem anatomo-fizyolojik bir evrende, hem de zaman boyutu içinde organize olurlar. Zaman uzaysal boyutları olmayan, ölçülen ya da ölçülebilin süre, süreml olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımlama, inanç yaşamının içinde de (doğum, büyümeye, gelişme, yaşlanma ve ölüm ile bunlar arasında gözlemlenen vücut ritimleri) izlerini gördüğümüz bir akışa sahiptir. Diğer yandan, gerek kozmik yaşam ve gerekse biyolojik yaşam süreçleri zamanın akışını içinde barındırmaktadır. Dünya üzerindeki yaşama bakılacak olursa, bunun eksojen kaynaklı, birbirini izleyen düzenli osilatör sinyallerin (fotoperiyodik, aylık, mevsimsel, yıllık) etkisi altında olduğu görülür (4). Zaman boyutlu yaşama organizasyonun sürdürülmesi, homeostaz mekanizma kavramını oluşturan 4 özelliği içinde barındırdığı gibi, başka bazı koşullara da sahip olmalıdır. Bunların tümüne bakılacak olursa (4):

1. Biyolojik sistem (organizma), çevresel sinyalleri algılama ve kendi yaşamsal süreci açısından adaptif olarak işleme yeteneğinde olmalıdır.
2. Organizma, biyolojik çevresine yanıt verirlik düzeyini (fenotip ve değişkenlerin ekspresyon düzeylerini) eksojen sinyallerin yoğunluğuyla uyum sağlayabilecek biçimde optimize edebilmelidir.
3. Organizma, çevresel sinyallerin düzen ve yoğunlığında meydana gelen beklenmedik değişikliklere hızlı, adaptif yanıt geliştirebilecek esnekliği sahip olmalıdır.

Anlatılan koşullardan ortaya çıkan sonuç, organizmaların **zaman-bağımlı** mekanizmalar geliştirmiş olduklarıdır. Zaman-bağımlı mekanizmaların temel işe-iş süreçleri başlıca iki biçimdir. İlk süreç, eksojen çevrede meydana gelen zamansal siklik sinyallerin (*aylık, aydınlanık-karanlık, günlük, aylık, mevsimsel, yıllık* vs.) ve yoğunluklarının, organizmanın uyandıran herhangi bir sistemindeki **kımyasal habercilere aktarılması**dır. İkinci süreç ise, sistemin aktarımıla aldığı siklik bilgileri değerlendirip, işleyerek **çeşitli endojen yolak, nöronal iletişim ve/veya organa götürmesi**dir. İki basamakta gerçekleşen biyolojik etkileşim ve çevrim süreçleri sonucunda organizmaya özgü birçok biyolojik değişkenin ritmik özellik göstermesi de olanak kazanmaktadır. Bu da, geneliksel "**doğrusal-linear homeostaz**" kavramının, yerini "**ritmik homeostaz**" kavramına bırakmasına neden olmuştur.

Biyolojik organizasyonun temelini oluşturan öğe **biyolojik fonksiyonlardır**. Biyolojik fonksiyonlarda, öngörülebilen ve düzenli tekrarlayan değişikliklere **biyolojik ritimler** denmektedir. **Kronobiyoloji** biyolojik zaman yapısıyla (biyolojik saat, biyolojik ritm) ilgili çalışmalann yapıldığı bilim dalıdır. Bir biyolojik ritim için eksojen çevresel uyarılann varlığı önemli bir ön koşuldur. Ancak kronobiyolojik çalışmalar çevresel siklik uyarılann biyolojik siklik bir yanını indüklemek yerine organizmalarda var olan internal bir saatı senkronize ettiğini göstermiştir.

#### **İnternal Saat:**

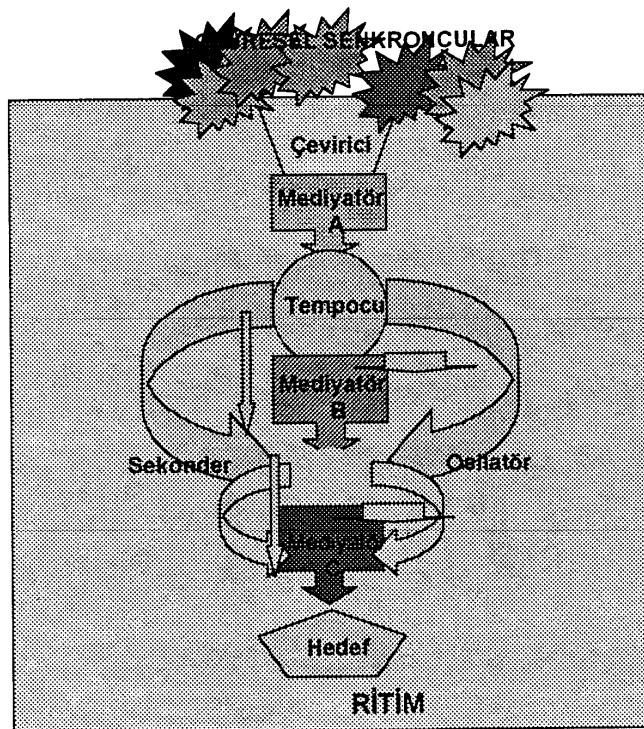
Tek hücrelerden, memelilere kadar bütün organizmalar, ritim oluşturma konusunda endojen bir özelliğe sahiptir. Yüksek düzeyli biyolojik organizasyonlarda **biyolojik saat** veya **internal saat** olarak adlandırılan ritim düzenleyici mekanizmaların **tempocuları (pacemaker)** konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Omurgalı hipotalamusunda yer alan **suprakiazmatik nükleus (SCN)**, çeşitli böceklerin beyinindeki **optik loblar veya medyan nörosekretuar hücreler**, bazı deniz **gastropodlarının (Aplysia spp., Bulla spp.)** gözleri, kuşların **pineal bezleri** ve bitki yapraklanndaki **pulvini yapıları** ritim tempocuları olarak saptanmıştır (5-9).

Genetik olarak kendi kendini idame ettiren (*self-sustained*) bir tempocu olan SCN, ön hipotalamusda optik kiazmanın dorsalinde lokalize olan bir çift çekirdektir. SCN'e intrinsik olan sirkadiyan osilasyonlar, nöronlarda bireysel olarak da gösterilmiş ve periyod genetik olarak saptanmıştır (10-12). SCN'in total bilateral tahribi tümü olmamakla beraber bazı sirkadiyan ritimlerin ortadan kaldırmasına neden olmuştur. Tempocuların asıl görevleri çevresel zaman bilgisini çevirciler (*transducer*) aracılığı ile almak ve belki de kendi osilasyonlarını burlara göre ayarlamaktır. Çevresel faz bilgileri (*fotik informasyon*), SCN'e başlıca üç yol ile bildirilir. Bunlar:

1. Normosinaptik retinohipotalamik yol ile bu bölgede bulunan özelleşmiş retinal fotoreseptörlerce (13, 14)
2. Lateral genikulat çekirdeklere bulunan retinoresipient alandan kaynaklanan bir yolla,
3. Bir kısım ventral-lateral genikulat çekirdekler aracılığı ile (15-17).

Fotik informasyonlar ise, SCN'e nöral trasmitterler aracılığı ile ilettilir (15, 16, 18,19) ve retinal illuminasyona bir yanıt olarak SCN nöronlarında c-fos proto-onkogen ekspresyonu ile algılanır. Fakat bu işlem sadece sirkadiyan siklusta ışığın **entrainmentı** (**entrainment: endojen ritimlerin aynı frekansta çevresel osilatörlerle kenetlenmesi ve/veya biyolojik ritimlerin fazlarının internal tempoco tarafından tanımlanması, endojen-eksojen osilasyon kenetlenmesi**) etkilemesi koşulunda gerçekleşir. Işık uyarısının faz düzenleme yeteneği görmeden (vision) bağımsız olup, primer optik yolda bilateral transeksiyonla davranışsal körlük oluşumunda bile faz ayarlaması bulunmaktadır (20). Retina dışındaki optik sistem bölüm, vizuel sistemden bağımsız olarak ve nonvizuel fotoreseptiv sistemle sirkadiyan tempocu düzenlemekte; bu entrainment proseside memelilerdeki sirkadiyan ritmi onusta oluşturmaktadır (21). Takiben zaman informasyonu, nöral

veya nörohormonal aracılıklı olarak tempocudan sekonder osilatörlerle iletilmektedir (Ör.: SCN'den diğer hipotalamik merkezler ve /veya hipofiz bezine bilginin iletimi). Sekonder osilatörler de kendi osilasyonlarını kendileri idame ettiğinden yetneğindedir. Fakat zaman ayarları tempocu tarafından yapılır. Sekonder osilatörler ve mediyatörleri (hormonal veya diğer) takiben tersiyer osilatörleri senkronize eder. Tersiyer osilatörler, periferik dokular veya kendi kendine osilasyon oluşturmayan sistemlerdir. **Şekil 1.** de sirkadiyan zaman mekanizmasının basitleştirilmiş bir anlatımı yer almaktadır.



**Şekil 1.** Sirkadiyan zaman mekanizması.

**Çevirici:** retina; **Tempocu:** SCN; **Sekonder osilatör:** hipofiz ve/veya adrenal; **Hedef Dokular:** ömek mezenşimal dokular, lenfositler. Çevresel sirkadiyan senkroncular çeviriçiye etki etmek suretiyle tempocu için faz bilgisi sağlarlar. Bu zaman informasyonu multifrekans ritmik etkileşimlerle ve rastgele olan ve olmayan çevresel girdilerle amplitudde artma veya ritmin maskelenmesi biçiminde modifiye edilebilirler (Ör.: plazma kortizol, hücre bölünmesinde ritim).

Sonuç olarak, tüm organizmaların gen transkripsiyonundan, algılama ve performans fonksiyonlarına kadar bir çok biyolojik değişkenin fenotipinde ritmik özelliklerin varlığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (22, 23). Aşağıda sirkadiyan osilasyonlara ilgili moleküler model ömekleri verilmiştir (**Tablo 1-4**). Bu tabloların incelenmesi ile biyolojik yaşamın gen düzeyinden organizma bütünlüğüne kadar olan tüm yapısal basamak ve organizasyonlarında bir internal saat aracılığı ile düzenleme olduğunu göstermektedir.

**Tablo 1.** Sirkadiyan saatler için *in vitro* moleküler model (5).

Model	Anahtar Element
Moleküler ( <i>in vitro</i> )	Yapıdaki periodisite ve moleküle ait özellikler (Ör.: Posttranskripsiyonel fosforilasyon ve defosforilasyon ile sonuçlanan iki konformosyonel altbirim arasındaki değişiklikler)

**Tablo 2. Sirkadiyan saatler için ağ iletişimini (network) moleküler modeli (5).**

Model	Anahtar Element
Ağ İletişimi (biyokimyasal geribesleme çevrimleri)	<p>Glikolitik osilatör: Anahtar enzimlerin uygun allosterik sabitelerinin ve dönüşüm sayılarının seçimi ile geniş bir aralıktaki frekanslar kontrol edilebilmektedir (24 saatlik periyotlar dahil).</p> <p>Hücre enerji metabolizması = saat: uygun depozit etki seçilmesi sirkadiyan zaman skalasında hücreye uygun osilatör reaksiyonlarının ölçülmesine olanak tanımaktadır.</p> <p>Ketenlenmiş osilatörler: Enerji metabolizmasında yüksek frekanslı osilasyonlar arasındaki çapraz ketenlenmeler enerji transduksiyonunda sirkadiyan ritmisiteler oluşturmaktadır.</p> <p>Sıklık AMP modeli: sAMP, ATP, AC ve PDE osilasyon değişkenleri olup AMP'nin AC ve PDE'ye allosterik geribeslemesi ile sınırlı-sıklık davranışları segilerler.</p> <p>Mitokondrial <math>\text{Ca}^{2+}</math> siklusu: <math>\text{NAD}^+</math>, NAD kinaz ve NADP fosfataz, <math>\text{Ca}^{2+}</math>, <math>\text{Ca}^{2+}</math> trasport sistemi ve kalmodulin saat dişileri olarak etkinlik göstermektedirler ve sirkadiyan osilatörde negatif çapraz-ketenlenmiş kendilerine dayanak oluşturan yapı oluşturmaktadırlar.</p> <p>Heterodin endosimbiont hipotezi: Bir putatif ata ökaryotik hücreden gelen iki prokaryotik koloni az farklı kısa aralıklarda kimyasal uyarı yayarlar; uyarıların bileşkesi daha uzun bir sirkadiyan periyot olarak ölçülür.</p>

**Tablo 3. Sirkadiyan saatler için transkripsiyon moleküler modeli (5).**

Model	Anahtar Element
Transkripsiyon (kayıt-okuma)	<p>Kronon modeli: Ökaryotik kromozomların uzun, polisitronik DNA kompleksleri hız-kısıtlayıcı, zaman-harcayıcı ısı-bağımsız difüzyon basamaklarında ribozomlara translasyon için mRNA tarafından kenetlenirler; bu da sirkadiyan periyotların ortayamasına neden olur.</p> <p>Hücre saat siklusları için Kronogen-sitokron Modeli: Traslasyona gereksinim duymadan kromozomal DNA segmentlerinin programlanabilir ardışık transkripsiyonu.</p>

**Tablo 4. Sirkadiyan saatler için membran moleküler modeli (5).**

Model	Anahtar Element
Membran	<p>Molekül X, membranın konfigürasyonunu ve transport kapasitesini değiştirek aktif transportla organallere geçer: Ardından Molekül X'in redistribüsyona uygramasına kadar pasif diffüzyon olur.</p> <p>Osilasyon değişkenleri olarak iyon konsantrasyon gradiyantasyonu ve membran transport aktivitesi için sınırlı siklus davranışları: Membran proteinlerinin yavaş translasyonal diffüzyonu: Çapraz-kenetlenme: Isı kompensasyonu ile membran lipid satürasyonunda değişiklikler.</p> <p>Membran osilatör hipotezi: Membran-bağılı fotoreseptörler, membran-bağılı enerji transduksiyonunu modüle etmektedir: Membranın enerjetik durumu çevrimisel olarak fotoreseptör duyarlığını tanımlamaktadır.</p> <p>Membran transportu: Membran pompalarının ritmik içsel çalışması ile gerçekleşen sızıntı ve kapı görevleri: Hücre bölümme siklusunun rolü</p> <p>Proton gradiyan modeli: Membran-bağılı taşıyıcılar <math>H^+</math> iyonunu aktif trasportla dışarıya çıkarırlar: pH-bağımlı aktivite profili içeren anahtar enzim <math>H^+</math> iyonunu dışardan, içeriye transloke eder: İki rekabet eden proses dengelendiğinde yavaş bir osilasyon meydana gelir.</p> <p>Kenetlenmiş translasyon-membran modeli: Esansiyel proteinlerin membrandan geçiş için hazırlanması, taşınması ve membran içine yüklenmesini (insertion, loading) yapar.</p> <p>Monovalan iyon-aracılı translasyonel kontrol modeli: İntrasellüler monovalan iyon konsantrasyon geribeslemesi, iyon konsantrasyonunda değişiklikle sonlanan, membran proteinlerinin sentez ve yüklenmesini düzenler.</p>

**KRONOBİYOLOJİ VE BİYOLOJİK RİTİMLER BAKIMINDAN TEMEL TANIMLAR (24):**

Yukarıda, biyolojik bir yapıda söz konusu olan fonksiyonların zaman bağımlı olarak düzenli tekrarlaması **biyolojik ritim** olarak tanımlanmıştır. Yalın olarak kronobiyolojide **ritim**, biyolojik zaman serilerinin belli dereceye kadar tahmin edilebilen ve sürekli olarak oluşan komponenti anlamı taşımaktadır. Ritimler istatistiksel olarak ortalamalar şeklinde gösterilmektedir. Ritimlerin çevresel siklik uyarılarda etkilenmediği yani, dış zaman işaretini olmayan bir çevrede süregelen ve olasılıkla genetik olarak sabitlenmiş **endojen** ritimler olduğu ancak, eksojen uyarularla senkronize edildiği bilinmektedir. **Senkronizasyon**, bir sistemin, iki veya daha fazla değişkenin aynı frekans, spesifiye edilebilen **akrofaz** ve **faz** ilişkisi sergileyerek oluşturduğu **biyoperiyodisite**

hali olarak tanımlanmaktadır. Burada ifade edilen **akrofaz** ( $\Phi$ ), tanımlanmış bir **referans zaman** noktası ile ilgili olan (Ör.: *yerel gece yarısı*) ritim zaman ölçüsüdür. Diğer bir anlatımla, verinin kosinus eğrisine en iyi uyuştuştırılması ile elde edilen ve tepe (doruk) zamanını temsil eden değerdir. Akrofaz, referans zamanı ile ritmin ortaya çıktıgı zaman arasındaki farkı derece olarak ( $360^\circ = 1$  periyot) veya takvim zaman birimi cinsinden (dakika, saat, gün veya ay) ifade eder. **Faz**, herhangi bir zamandaki ritmik bir biyolojik değişken değeri anlamını içermektedir. **Periyot** ( $\tau$ ) ise, bir ritmik varyasyonda tam bir siklus süresidir.

**Tanım olarak biyolojik ritim karakteristikleri:**

Biyolojik ritimlerin dört temel karakteristiği bulunmaktadır. Bunlar; *frekans*, *yerleşim parametresi (staging)*, *amplitüd (genlik)* ve *mesor (bazal ortalama)* dur.

*Temel karakteristiklerden birincisi frekanstır.* **Frekans** ( $f$ ), bir zaman biriminde oluşan siklus sayısı veya biyolojik ritmin tekrarlama sıklığıdır. Periyodon ( $\tau$ ) resiprokalı şeklinde ifade edilir. Genellikle biyolojik ritimlerin adlandırılması frekanslarına göre yapılır. Biyolojik ritimlerde sık karşılaşılan frekans ritimleri **tablo 5** de verilmiştir.

**Tablo 5. Biyolojik Ritimlerde Sık Karşılaşılan Frekans Ritimleri (25)**

Ritim Alanı	Genişlik
Ultradiyan	$t < 20$ Saat (S)
Sirkadiyan	$20 \text{ S} \leq t \leq 28 \text{ S}$
İnfradiyan	$t > 28 \text{ S}$
<i>Sirkaseptan</i>	$t = 7 \pm 3$ gün
<i>Sirkadiseptan</i>	$t = 14 \pm 3$ gün
<i>Sirkavijintan</i>	$t = 21 \pm 3$ gün
<i>Sirkatrivijintan</i>	$t = 30 \pm 5$ gün
<i>Sirkannual</i>	$t = 1 \text{ sene} \pm 3 \text{ ay}$

t: periyot

E. Haus &amp; Y. Touitou, 1994

Tabloda da belirtildiği üzere ultradiyan ritimlerin frekansı saniyelerden başlayan ve 20 saat'e kadar süren ritimleri içermektedir. EKG ve EEG kayıtlarında gözlemlenen ritimler bu türden ultradiyan ritimlerdir. İnsandaki menstrüel siklus infradiyan ritim alanındaki sirkatrivijintan ritimlere ömeklidir. Göç, kış uykusu gibi mevsimsel ve/veya yıllık (sirkannual) ritimler omurgalılar dünyasında gözlenen ritimlere ömekler oluşturmaktadır. İnsanda en sık rastlanan ritim ise, 24 saatlik sirkadiyan ritimidir. Bu ritimler insanda fizyolojik ve davranışsal osilasyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Aşağıdaki tablolar bu osilasyonlara ilişkin bazı ömekleri içermektedir.

**Tablo 6. Ultradiyan Ritim: Her  $t < 20$  Saatte 1 den fazla siklus**

Ritim Alanı Frekansı	Fizyolojik ve Davranışsal Osilasyon
Her saniyede 1 den fazla siklus	Visüel sistem $\Rightarrow$ 400-700 nm İşitme sistemi $\Rightarrow$ 15-20.000 Hz EEG dalgaları $\Rightarrow$ 0.5-40 Hz
Her dakikada 1 den fazla siklus	Kalp hızı $\Rightarrow$ 50-90 atım/dakika Solunum sayısı $\Rightarrow$ 12-25 sol./dakika Gastrik motilite $\Rightarrow$ 3 kas./dakika
Her saatte 1 den fazla siklus	Kan dolaşımı Çeşitli enzim aktiviteleri
Her 20-24 saatte 1 den fazla siklus	Yeme İçme Ürinasyon Defekasyon REM/non-REM uyku-basamakları

**Tablo 7. Sirkadiyan Ritim: Her  $20 \text{ S} \leq t \leq 28 \text{ Saatte}$  yaklaşık 1 siklus**

Ritim Alanı Frekansı	Fizyolojik ve Davranışsal Osilasyon
$\geq 24$ saatte yaklaşık 1 siklus	Dinlenme/Aktivite (Uyku/Uyanıklık) Vücut endojen ısısı Kan basıcı Yorgunluk/Dinçlik Ruh durumu Stres Fiziksel ve mental performans

**Tablo 8. Infradiyan Ritim: Her  $t > 28$  Saatte 1 den az siklus**

Ritim Alanı Frekansı	Fizyolojik ve Davranışsal Osilasyon
Her bir lunar periyotda (29.53 gün) yaklaşık 1 siklus	Menstrüel siklus Lunar siklus fazlanna insan/primat mestrüel faz-kilitlenmesi Memeli gebelik süresinde 30-günlük ortak çarpanlar
Her bir mevsimsel/yıllık periyotda yaklaşık 1 siklus	İnsan ve memli hayvan doğumlari Mevsimel Afektif Bozukluk Sendromu (SADS) Serebrovasküler kazalar ve respiratuvar ölümler Ani-bebek ölümleri Kazalar, Hastalıklar Cinayet, İntihar

*İkinci karakteristik yerleşim parametresidir. Yerleşim parametresi (staging), belirli bir biyoperiyodisite içinde tepe-doruk (en yüksek) ve çukur (en düşük) değerlerin ortaya çıkış zamanıdır. Bu zamanlama organizmanın fonksiyonel durumunun belirlenmesi açısından önemlidir (3).*

*Temel karakteristiklerden üçüncüsi ise amplitüddür. Amplitüd (A) genlik olarak da anılabılır. Veriye kosinus eğrisinin en iyi uygunlaştırılması ile elde edilen ritmik değişiklik düzeyinin yarı ölçüleri olarak tanımlanmaktadır. En iyi uygunlaştırılmış kosinus eğrisinin mesoru ile maksimumu arasındaki fark veya belirli bir biyoperiyodisite içindeki tepe ve çukur değerler arasındaki fark olarak da ifade edilebilir. Bir ritmin genliği ve büyülüğu endojen ve ekzojen faktörlerden etkilenme yetkinliğini belirter. Küçük genlige sahip ritimlere sağlıklı birey vücut sıcaklığı ve kalp hızı ömek olarak verilebilir. Buna karşın kan kortizol ve adrenalın düzeyleri büyük genlikli ritimler olup bunlar endojen veya dış çevresel faktörlerden daha fazla etkilenmektedir.*

*Son karakteristik mesordür. Mesor (M) veya basal ortalama ritmin orta doğrusunu tahmin istatistiğidir. Veriye en iyi uygunlaştırılmış kosinus fonksiyonunun tepe ve çukur değerlerini temsil eden orta değerdir. M değeri, bütün siklus sayılarını kapsayan eşit uzaklıktaki verilerin aritmetik ortalamasına eşittir.*

Takip eden bölgelerde, buraya kadar verilen genel bigi ve tanımlar çerçevesinde, organizmanın fizyolojik yanıtlanndan birisi olan stres'in nörobiyolojisi ve ritimler tartışılacaktır.

#### **STRES KAVRAMI: TARİHSEL GELİŞİMİ VE BUGÜNKÜ ANLAMI:**

Stres, etimolojik köken olarak Latince, *Estrictia* ve Eski Fransızca *Estrece* kelimelerinden türetilmiştir. İlk kullanımı sırasında zorlama, gerilme, baskı anımları tanımlanmak istenmiştir. 17. yüzyılda felaket, bela, musibet (*Adversity*) ve dert, keder, elem (*Affliction*) anlamında kullanılmıştır. 18-19. yüzyılda cisim, kişi, organ ve ruhsal yapıya yönelik güç, baskı, zor stresin kelime anlamı olarak tanımladığı özellikleri oluşturmıştır.

Bugünkü anlamda kullanım konusunda ilk girişim 1940'larda Selye tarafından yapılmıştır. Selye, terimi, çeşitli uyarınlara verilen karakteristik fizyolojik cevaplar olarak yorumlamıştır.

Fizikte "stress" dış çevreden uygulanan kuvvet veya uyanyı (*stimulus*), "strain" ise deformasyon veya cevabı temsil eder.

Fizyolojide **stres** ise, hem uyarın hem de cevabı belirlemek için değişik olarak kullanılmıştır. Organizma dış alarmlara kavga veya kaçma (*fight or flight*) ile cevap verir. Organizmanın fizyolojik etkinliği adaptasyon yanıtlarından daha hızlı olarak artarsa stres oluşur. Stres'e karşı ve ani reaksiyon gösterebilmek için adrenalın, ACTH, kortizol, glukoz gibi endojen humoral faktörler ve mekanizmalar gereklidir.

Strese karşı bir gecikme (*latency*) ile endojen faktör cevaplılığı aktive olur, alarm durumu ile de bunlar maksimum etki gösterir hale geçerler. Genel anımları ile stres, nesne, kişi ve organizmal bütünlükte her düzeyde bulunan yapıların baskı, zor gibi güçlerin etkisi ile biçiminin bozulmasına, çarpıtılmasına karşı direnç oluşturması, bütünlüğünü koruması ve asıl durumuna dönmek için çaba harcamasıdır.

#### **STRES'İN NÖROFİZYOLOJİSİ:**

Biyojilik anlamda **stres**, internal ve eksternal olarak giderilmeye gereksinim gösteren psikolojik veya fiziksel gerilme durumudur.

Limbik sistemin stresle aktivasyonu, hipotalamusdan **kortikotropin saliverici hormon (CRH)** salınılmasına neden olur. CRH, ön hipofizden **adrenokortikotrop hormon (ACTH-Kortikotropin)** salgılanmasına ve bu da adrenal bezlerden **kortizol** salınılmasına neden olur (Şekil 1, Şekil 3). Hipotalamusu yöneten limbik sistemin **kolinergic** ve/veya **serotonergic**, **opioidergic uyarıcı** ve **adrenergic inhibitör yolakları** aracılıklı etki gösterdiği bilinmektedir.

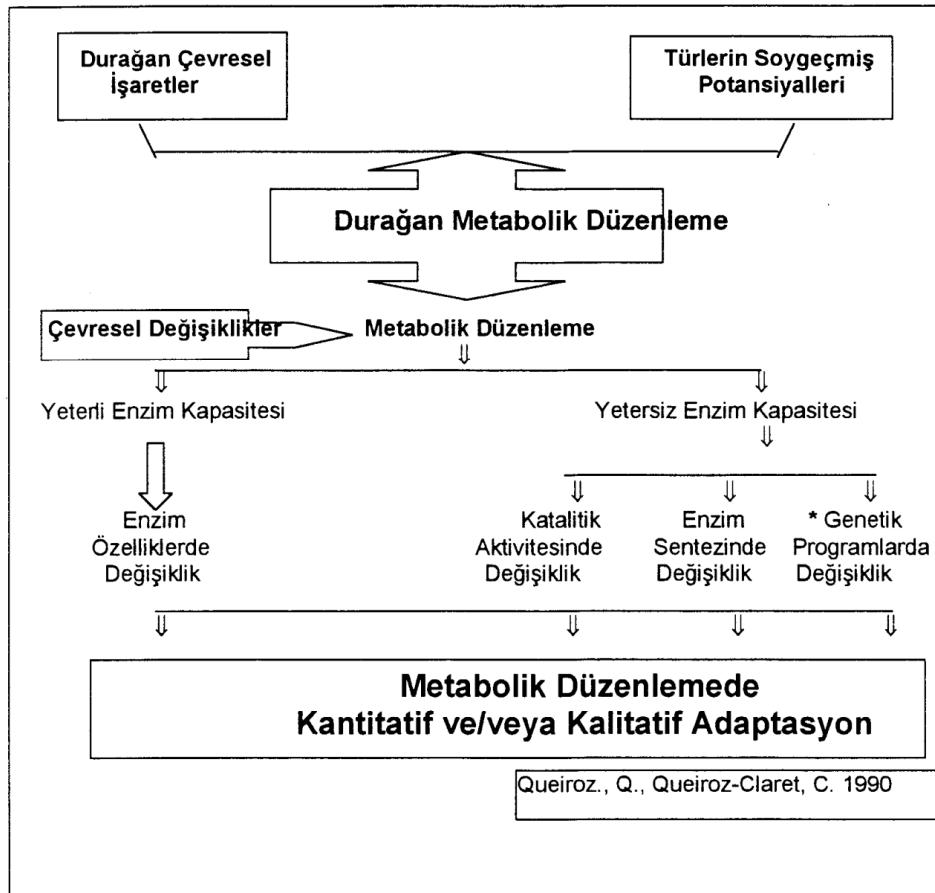
Stres, anksiyete duygusunun ortaya çıkışmasına neden olmaktadır. Anksiyeteye bağlı temel özellikler şöyledir:

1. Anksiyete, kalp ve solunum hızı, kan basıncı, kas gerimi ve vücut oksijen tüketiminde artış ile karakterizedir. Bunların yanı sıra anksiyetede, serum laktat, kortizol, katekolamin ve kolesterol düzeylerinde artış olmaktadır.
2. Stres'in ilişkili olduğu diğer durumlar arasında deri konduktansında meydana getirdiği değişiklikler bulunmaktadır. Ekstremitelerde kan akımında azalma ve sonuçta ısırıcı düşme oluşturmaktadır. Diğer yandan,immün fonksiyonlarda azalma da meydana getirmektedir.
3. Anksiyeteye, elektroensefalogramda gözlenen alfa dalgalannda azalma da eşlik etmektedir.

Bu fizyolojik değişiklikler sınıflandırılacak olursa, biyojilik ritimler bakımında incelenmesi gereken kardiyovasküler ve solunum parametreleri, hormon ve enzimler düzeyindeki değişiklikler, immün sistem yanıtları, otonom ve aminergik sinirsel mekanizmalar konu açısından başlıca ömekleri oluşturacaktır. Ancak, konunun genişliği dikkate alınarak aşağıda stresle ilgili olarak sadece kardiyovasküler sistem ritimleri ile endokrin sistem bakımından hipotalamohipofizer-adrenal aks ömeklenecektir.

### STRESE KARŞI CEVABIN GENEL KATEGORİLERİ (26):

Organizmanın, aktif olan herhangi bir metabolik programının düzenleyici kapasitesine karşı etkinlik gösteren küçük veya büyük amplitüdü eksternal bir değişken, organizma bütünlüğünde "stres" olarak tesis gösterir. Bu terim, genellikle beklenmeyen bir agregasyona (saldırıya) karşı ani olarak gelişen etkileri tanımlamak için kullanılır. Buna karşın, stres etkisi normal çevresel periyodisitelerin bir parçası olarak olabilmektedir. Örneğin, sıcak kanlılarda gün doğumunu takiben, vücut sıcaklığının hızla yükselmesi saat-kontrollü translasyonun (27) veya transkripsiyonun (28) "ısı-shok" proteinlerine bir cevabı olarak gelişir. Burada, çevresel koşul veya eksternal uyancılarla belirleyicisi güneşin doğması ve tetiklediği organizmal olay stres olup, ısı-shok proteinleri strese karşı oluşan cevaptır.



**Şekil 2. Enzimatik makinaryı değiştirmek suretiyle stres toleransı oluşturmanın çeşitli yolları.**

- "Genetik programda değişiklik" terimi izoenzimleri, daha önce olmayan reaksiyonların enzimlerle katalizlenmesini (anaplerotik enzimler) veya stres proteinlerini ifade etmektedir.

Organizmalar, stres koşullarına karşı iki ana strateji geliştirirler (26). Bunlar:

1. **Stresden kaçınma (stress avoidance):** Stres oluşturan faktörden kaçmaya yönelik mekanizmadır. Kuşların göçü, bazı memeli hayvan türleri, böceklerde ve bitkilerin tohumculanmalarında görülen kiş uykusu başlıca örneklerden sayılabilir.
2. **Stres toleransı:** Organizmaya ilişkin metabolik fonksiyonların, stresse karşı onun oluşturduğu etkileri dengeleyecek farklı bir metabolik fonksiyon dönüşümüne uğraması ve ona ilişkin mekanizmalar stres toleransı olarak bilinmektedir. Poikilotermik cevaplar, hormonlar, "stres proteinleri" ve spesifik enzimlerin sentezi stres toleransına örnekleri oluşturmaktadır. Hayvan ve bitkilerdeki büyümeye ve üreme prosesleri uygun mevsimsel koşullarda veya stres toleransının gelişmesini takiben ortaya çıkar.

Şekil 2 de, stres toleransı oluşumunda metabolik düzenlemelerin bir özeti yer almaktadır. Çevresel koşullar, organizmanın enzim kapasitesinin belli bir oranın tüketilmesine neden olur. Bu tüketim sayesinde de

organizma çevresel koşullara uyum gösterebilmektedir. Çevresel koşullarda periyodik veya rastlantısal küçük amplitüdü bir değişiklik, aynı enzim kapasitesinin güvenlik sınırının içindeki miktarının tüketilmesine neden olur. Eğer eksternal değişiklikler çok büyük amplitüdü olursa, organizmada başka metabolik yolakları aktive edilmesi gerekliliğe gelir. Sonuçta, de novo enzim sentezi ve/veya enzim özelliklerinde posttranslaysonel modifikasyon oluşur. Bitki, diurnal hayvanlar ve insanlarda gündoğumuyla beraber meydana gelen değişiklikler bunlara ömektedir.

#### **STRESE CEVAP OLARAK ORTAYA ÇIKAN RİTIM ÖRNEKLERİ: STRES VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM RİTMİ (29-33):**

İnsanlarda ve pek çok memeli türünde kardiyovasküler ritimler gibi organizmanın bütünlüğünde var olan ritimlerin oluşması sıklık çevresel tetikleyicilere bağlıdır. Çevresel tetikleyicileri aşağıdaki gibi özetlemek olasıdır (2):

1. Supin ve doğrulma postürüne ilişkin erken aydılık (sabah) periyodu değişiklikleri,
2. Fiziksel sabah eforu,
3. Diurnal aktivitenin başlamasıyla oluşan, iş başlangıcı ve diğer aktivitelere ilişkin ani mental ve emosyonel yüklenme.

Ani mental ve emosyonel yüklenme yataktan kalkma ile birlikte ortaya çıkan sabah anksiyetesi bulgularının santral bileşkeleridir. Stres indüklenmesi sonucu gelişen anksiyetenin temelinde kardiyovasküler sistem komponentlerini oluşturan çeşitli fizyolojik parametre değişiklikleri ile bu fizyolojik aktivitelerin mekanizmalarında yer alan endojen faktörlerin sıklık rolü bulunmaktadır. Kardiyovasküler sistem komponentleri bakımından çeşitli sirkadiyen ritim kalıpları gerek insanlarda ve gerekse deneySEL olarak gösterilmiştir. Sistemde başlıca kalp hızı, kalbin elektriksel aktivitesi, kan basıncı, sempatoadrenal aktivite/parasempatik tonüs değişiklikleri, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, kan parametreleri, koagülasyon ve periferik dolaşma ilişkili ritimler gözlenmektedir.

#### **Kalp Hızı (KH) ile ilgili ritimler:**

Kalp hızı gün boyu değişiklik gösterir. Uykudan kalkışta kalp hızında ani artış görülür. Gündüz çalışanlarda kalp hızı pik değerleri gündüz yüksek, gece çukur fazlama (yer parametresi, staging) yapar. Gece vardiyasında çalışanlarda gündüz kalibinin tersi görülür. Egzersiz ise kalp hızı ritimlerinde fluktasyonlar oluşturur (3, 34).

#### **Kalbin Elektriksel Aktivitesi ile ilgili ritimler:**

Sinüs düşümü fonksiyonu, QT interval süresi, R-T dalgaları voltaj değerleri gibi kalp elektrofizyolojisine ilişkin sirkadiyen ritimler bildirilmiştir (3, 35-37).

#### **Kan Basıncı (KB) ile ilgili ritimler:**

Gerek normotansif ve gerekse esansiyel hipertansiflerde KB uyanmadan önce başlayan, ancak uyanma ile agreve olan, gün boyu yüksek seyreden ve akşam saatlerinde, takiben uykuya periyodunda düşen bir trend izlemektedir. KB ritminden doruk sabah 0900 sıralarında görülmektedir. Saat 0300 sıralarında ise çukur değerler oluşmaktadır. Bu kan basıncı kalibi esansiyel hipertansiyonlarda dipper (kepçe) hipertansiyonu olarak adlandırılır. Bazı hipertansiyonlarda kalbin tam tersi bir ritim modeli görülmektedir. Genellikle sekonder hipertansiyonda ortaya çıkan modele ise non-dipper hipertansiyon denilmektedir. Stersle agreve olan KB değişikliklerinde bireyin normotansif, esansiyel veya sekonder hipertansif olmasına bağlı kalıplar tekrarlamaktadır. Normotansif ve esansiyel hipertansiflerde görülen uykuya periyodundaki KB çukur değerleri ACTH sekresyonuyla da uyumlu bir profil göstermektedir. KB'de 24 saatlik ritim amplitüdü %10-20 değişiklik gösterir. Genellikle diastolik basınç ritim amplitüdü de sistolik basınç amplitüden biraz daha büyük olarak ortaya çıkmaktadır (3, 39-43)

#### **Sempatoadrenal/Parasempatik Tonüs Denge değişiklikleri ile ilgili ritimler:**

Plazma ve idrar katekolamin (adrenalin, noradrenalin) düzeylerinde uykudan kalkışla başlayan yükselme gün boyu pik değerlerini korumakta, akşamla beraber azalıp, uykuya döneminde çukur yapmaktadır. Lenfositlerde  $\beta$ -adrenerjik reseptör dansitesinde artış aydınlatıcı periyodunda görülmektedir. Reseptör dansitesindeki ritim ile KB ritmi birbirile senkron olarak değişiklik göstermektedir (33). Parasempatik tonüste sempatik sistemin tersine gündüz düşme, gece ise artış meydana gelmektedir. Sirkadiyan diurnal s-AMP düzeyleri, noktumal olandan yüksektir.

#### **Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemine ilişkin ritimler:**

Sirkadiyan aktivite periyodu başlangıcında plazma renin, anjiyotensin ve aldosteron düzeyleri yüksektir ve gün boyu zaman bağımlı değişiklik göstermektedir (44).

### Kan Parametreleri ve Koagülasyona ilişkin ritimler:

Kanın viskozitesi, hemoglobin, hematokrit, adrenalin veya ADP ile –indüklenen trombosit agregasyonu gündüz saatlerinde yüksek, gece ise düşük seyreden. Kan hücrelerinden olan eritrosit sayısında ve plazma protein konsantrasyonunda sirkadiyan faz bağımlı bir ritim bulunmaktadır. Fibrinolitik aktivite erken sabah saatlerinde düşük (t-PA), PAI (plazminogen aktivatör inhibisyonu) ise düşüktür (45).

### Periferik Dolaşma ilişkili ritimler (3):

Renal kan akımı gece düşüktür. Buna karşın, bacak, serebral ve gastrointestinal damar yataklarında kan akımı gece yüksektir. Ön kol kan akımında  $\alpha$ -adrenerjik reseptörlerin vazokonstriktör yanıt verimlik düzeyleri sabah artış gösterirken, gece azalma olmaktadır.

Strese bağlı anksiyetenin tetiklenmesi hipotalamohipofiz sistem ritimleri aracılığı ile de kontrol edilen katekolamin düzeylerinde değişiklikler oluşturmaktır ve sonuç takardiyovasküler sisteme görülen ritim bileşeklerinden bir kısmını oluşturmaktadır.

### STRESE CEVAP OLARAK ORTAYA ÇIKAN RİTM ÖRNEKLERİ: STRES VE ENDOKRİN SİSTEMDE HİPOTALAMOHİPOFİZER-ADRENEL AKS RİTMİ:

Stres nörofizyolojisini anlatıldığı bölümde belirtildiği üzere stresin limbik sistemi tetiklemesi hipotalamohipofiz-adrenal aksi aracılığı bir dizi olayın ortaya çıkışına neden olmaktadır.

### Kortikotropin-Saliverici Hormon (CRH) (46):

Kortikotropin-saliverici hormon (CRH) ACTH saliverilmesini düzenleyen major regülatörlerdir. 41 amino asitlik tek bir polipeptid zincirinden oluşmuştur. Hipotalamus daki paraventriküler çekirdeklerdeki nöronlar tarafından sentezlenir; fakat beynin limbik sistemi ve korteksi dahil diğer beyin dokularında ve yanısıra plasenta, pankreas, barsak ve adrenal medulla olmak üzere diğer doku ve organlarda da sentezlenir. Dolaşan CRH'ın büyük kısmı nonhipotalamik kaynaklı olup yüksek afiniteli bağlayıcı proteinle bağlanmaktadır. CRH, sAMP yapımını stimüle eder; intraselüler kalsiyum düzenlenmesi yapar ve POMC mRNA (proopiomelanokortin haberci ribonükleik asit) konsantrasyonlarını artırır. Vasopressin, ACTH için özgün bir fizyolojik role sahiptir ve sAMP'ye bağımlı olmayan bir mekanizmaya CRH'dan ACTH saliverilmesi oluşturur. Bir opiyat antagonisti olan nalokson insanlarda, CRH ve buna bağlı ACTH saliverilmesine neden olur. CRH ritminin indirekt olarak ACTH ritmi ile korele olduğu düşünülmektedir.

### Adrenokortikotropik Hormon (ACTH-Kortikotropin) (47, 49-51):

ACTH 39 amino içeren bir polipeptiddir. Beyin, ön ve arka hipofiz ve lenfositlerde sentez edilen proopiomelanotin (POMC) den sentezlenmektedir. ACTH saliverilmesini kontrol eden majör faktörlerin başında CRH gelmektedir. Bunun yanısıra plazmadaki serbest kortizol konsantrasyonu,

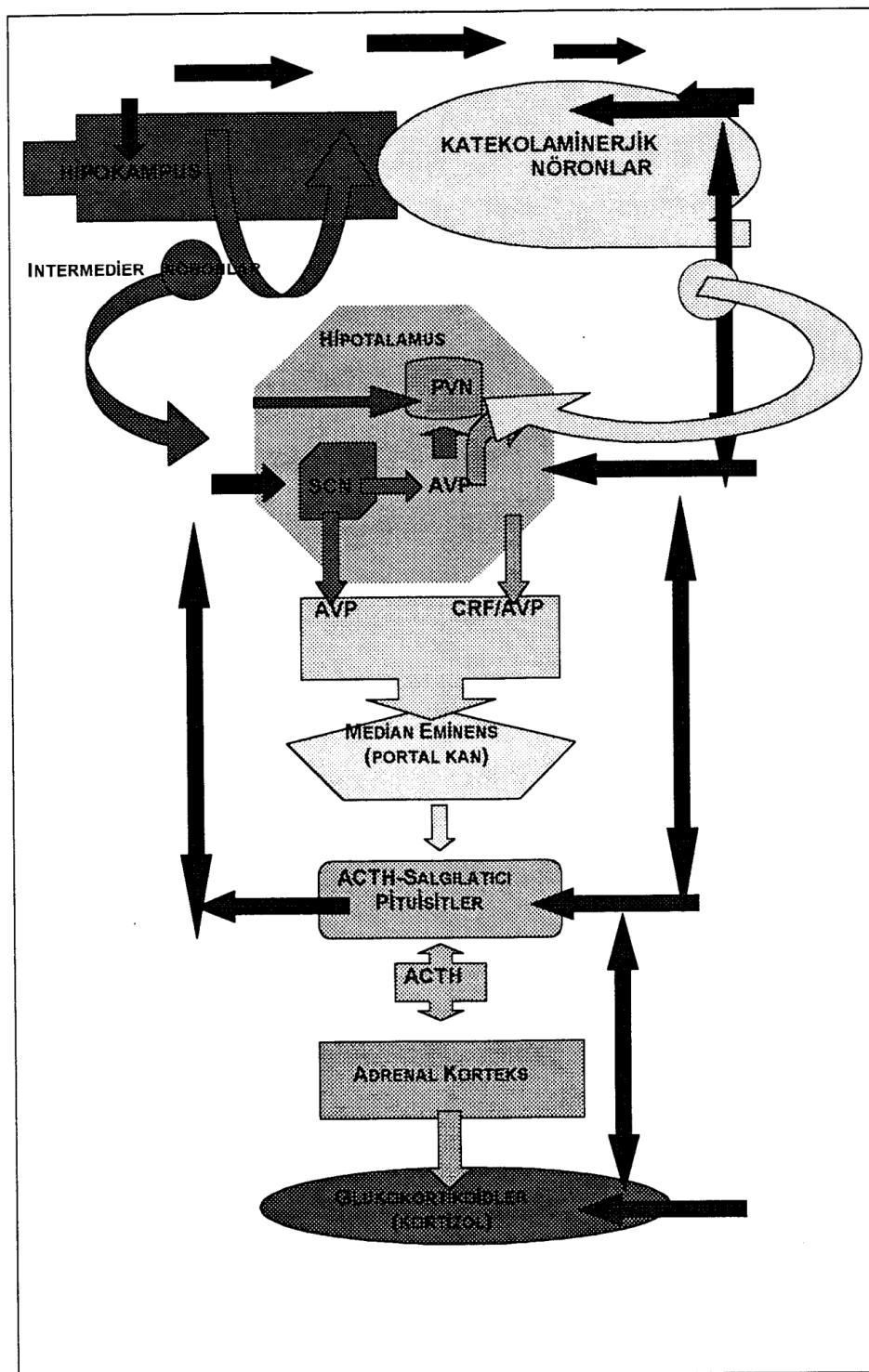
**Tablo 9. Ön hipofiz hormonlarının 24 saatlik ritm plazma konsantrasyonları ( 48).**

	Amplitüt (konsantrasyon)	Akrofaz (saat zamanı)	Mesor (konsantrasyon)	Amplitüt /mesor oranı (%)
<b>Hormonlar (ünite)</b>				
<i>LH (mIU/ml)</i>	0.60 ± 0.10	2440 (± 114 dak)	7.60 ± 0.53	8
<i>FSH (mIU/ml)</i>	0.38 ± 0.08	2253 (± 170 dak)	6.80 ± 0.08	6
<i>Prolaktin (ng/ml)</i>	1.40 ± 0.39	0151 (± 96 dak)	4.70 ± 0.57	30
<i>TSH (<math>\mu</math>U/ ml)</i>	0.51 ± 0.17	0233 (± 51 dak)	1.80 ± 0.38	28
<i>GH (ng/ml)</i>	0.41 ± 0.16	0032 (± 64 dak)	.50 ± 0.18	82
<i>ACTH (pg/ml)</i>	5.90 ± 1.10	0915 (± 86 dak)	13.0 ± 1.80	45
<i><math>\beta</math>-Endorfin (pg/ml)</i>	5.20 ± 0.81	0626 (± 116 dak)	32.0 ± 3.90	16

Veriler (N = 6-8 normal orta yaşı erkek) ölçülmüştür. Plazma hormon konsantrasyonları 10'ar dakikalık aralıklarla 24 Saat boyunca alınan örneklerden RAI (LH, FSH) veya radyoimmünotrik (diğerleri) olarak ölçülmüştür.

**Amplitüt:** 24 S.'lik ritmin doruk ve çukur değerleri arasındaki mesafenin yarısı. **Akrofaz:** 24 S.'lik ritmin maksimum değerinin olduğu zaman. **Mesor:** 24 S.'lik ritm osilasyonlarının ortalama değeri.

- stres ve uyku-uyanıklık siklusu diğer belirleyicilerdir. ACTH, pulsatil olarak sirkadiyan bir ritim ile saliverilmektedir. Bu pulsatil salgılanma sonucu ACTH plazma düzeyleri gün içinde değişiklik göstermektedir. Normal bir uyku kalıbında, **ACTH konsantrasyonları erken sabah saatlerinde (0400) yüksek akşam ve uyku saatlerinde düşüktür** (47). Eğer, birey farklı bir uyku-uyanıklık kalıbına adapte olursa ACTH salgılanma ritminin yeni koşula uyması bir kaç günlük bir başka adaptasyon süresini almaktadır. Kortizolun normal diurnal ritmi ACTH düzeylerindeki bu değişikliklere bir yanıt olarak olmaktadır. Yukarıdaki tablo 9 da ön hipofizden saliverilen hormonların sirkadiyen ritimlerine ilişkin değerler verilmiştir (48).



**Şekil 3. Hipotalamohipofizer-adrenal (HPA) aks ve sinir sisteminin iki yönlü şematik gösterimi.**  
 PVN: paraventriküler çekirdeklər; SCN: suprakiazmatik çekirdek; AVP: arjinin vazopresin; CRF: kortikotropin-saliverici faktör; ACTH: adrenokortikotropik hormon

Stres (pirojenler, cerrahi müdahale, hipoglisemi, egzersiz, şiddetli emosyonel travma) CRH ve arjinin vazopresin (AVP) ACTH salilvermesine ve sempatik sinir sistemi aktivasyonuna neden olur. Bu değişiklikler,

tek başına ve/veya diğer endojen faktörlerle birlikte ACTH saliverilmesinde artışa neden olur. Yukarıdaki **Şekil 3** bu mekanizmayı şematik olarak göstermektedir. Fakat CRH'in maksimum konsantrasyonuna oranla ACTH saliverilmesinin boyutu daha büyütür. AVP saliverilmesi CRH ile sinerjik olarak etkileşerek ACTH sekresyonunu amplifiye eder. CRH aynı zamanda lokus koreleus/ sempatik sistemi stimüle eder. Stressilişkili ACTH sekresyonu ACTH düzeylerinin sirkadiyan periyodisitesini düşürür. Daha önceden yüksek doz glukokortikoid uygulanması da ACTH supresyonuna neden olur. Normal pulsatil ACTH saliverilmesinin sirkadiyan kalibi CRH tarafından düzenlenir. Bu mekanizmaya açık geribesleme çevrimi (open feedback loop) denir. CRH salgılanması hipotalamik nörotransmitterler tarafından etkilenir. Örneğin serotoninergic ve kolinergic sistem CRH ve ACTH sekresyonunu stimüle eder.  $\alpha$ -adrenerjik agonistlerin ve  $\gamma$ -aminobutirik asidin (GABA) CRH saliverilmesi üzerine inhibitör etkinlikleri bulunmaktadır. Yanı sıra, bu nörotransmitterlerin direkt hipofizer etkilerinin de bulunduğu düşünülmektedir. ACTH salivenmesinin peptiderjik kontrolünde yapılmaktadır. Örneğin,  $\beta$ -endorfin ve enkefalin ACTH sekresyonunu inhibe ederken, vazopresin ve anjiyotensin II artırır. ACTH düzeylerinde karanlık periyodunda görülen çukur değerler, beyin endorfin düzeylerinin ritmi ile yakından ilişkilidir.

Beyin endorfin düzeylerine ilişkin sirkadiyan değişikliklerde doruk konsantrasyon karanlık fazında ortaya çıkmaktadır (52-55). ACTH'in karanlık periyodundaki çukur değerleriyle, aynı periyotta doruk konsantrasyona erişmiş endorfin'in inhibitör etkinliği korelatif etkisi bulunmaktadır. İmmun sistem de hipotalamo-hipofizer adrenal aksı etkiler. Örneğin, monositler tarafından sentezlenen tümör nekrosiz faktör (TNF- $\alpha$ ), intelökın (IL-1 $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi inflamasyonlu sitokinler CRH ve/veya AVP sekresyonunu stimüle ederek ACTH salivenmesine neden olurlar. İlginç olarak anılan sitokinler sirkadiyan ritimse gösterirler ve ritim dönemleni bakımından ACTH pik değerlerinin saatlerine yakın doruk düzeylerine erişirler.

#### Kortizol:

ACTH tarafından adrenallerden sentezlenen kortizol sirkadiyan ritim gösterir. Diurnal aktif bireylerde, plazma kortizol düzeyleri uykudan uyanma saatinde civarında doruk düzeydedir. Gece yanında ise çukur yapar (56). Bu sirkadiyan ritimdeki tepe-çukur varyasyonu genellikle çok büyütür. Kortizol düzeyleri fiziksel (travma, cerrahi girişim, egzersiz), psikolojik (anksiyete, depresyon) veya fizyolojik (hipoglisemi, ateş) streslerde bir dakikalık kısa süre içinde yanıt verir düzeyde yükselir.

#### SONUÇ:

Yapılan kronobiyolojik çalışmalar, bütün canlılarda organizasyon düzeyine bakılmaksızın bir biyolojik saatin bulunduğu ve çevresel uyum ile endojen uyumun bu internal saat aracılığı ile senkronize edildiğini göstermektedir. Stres gündelik yaşamda sık karşılaşılan ve çevresel uyarınlara karşı organizmanın savunmasını oluşturan yaralı mekanizmalardan birisi olarak var olan biyolojik ritimler kalibinde yaşanılan bir süreçtir. Fiziksel, psikolojik ve fizyolojik boyutlarda yaşanan streslerle başa çıkma davranışları ve kalplannın geliştirilmesi kökende yatan ritim mekanizmalarının aydınlatılması olasıdır. Streslerin neden olduğu klinik bozuklukların tedavisi de bu anlamda kronoterapötik yaklaşımalarla daha sağlıklı olarak yapılabilecektir.

#### KAYNAKLAR:

- 1- Touito, Y., Haus, E.: **Biologic Rhythms from Biblical to Modern Times. A Preface.** In, *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Ed.: Touitou, Y. & Haus, E.), 1-5, Springer-Verlag, 1994
- 2- Abacıoğlu, N.: Kronobiyolojiye Genel Yaklaşım ve Kardiyovasküler Sistemdeki Ritimler. *Kronobiyoloji ve Kronotetavi Sempozyumu, Ankara-İzmir-İstanbul, 19-24 Kasım 1997*
- 3- Zengil, H.: Kronobiyoloji ve Kardiyovasküler Ritimler. *Cronometre 1:2, 40-51, 1997*
- 4- Askenazi, I.E.: Kronobiyoloji: Kavramlar ve Tip Alanındaki Pratik Uygulamalar. *Cronometre 1:2, 52-54, 1997*
- 5- Edmunds, L.N.Jr.: Cellular and Molecular Aspects of Circadian Oscillators: Models and Mechanisms for Biological Timekeeping. In, *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Ed.: Touitou, Y. & Haus, E.), 35-54, Springer-Verlag, 1994
- 6- Jaklet, J.W.: Neuronal Organization and Cellular Mechanisms of Circadian Pacemakers. *Int Rev Cytol 89: 252-294, 1984*
- 7- Moore, R.Y., Card, J.P.: Visual Pathways and the Entrainment of Circadian Rhythms. *Ann NY Acad Sci 453: 123-133, 1986*
- 8- Satter, R.L., Morse, M.J., Lee, Y., Crain, R.C., Coté, G.G., Moran, N.: Light- and Clock-Controlled Leaflet Movement in *Smanea saman*: a Physiological, Biophysical and Biochemical Analysis. *Bot Acta 101: 205-213, 1988*
- 9- Takahashi, J.S., Murakami, N., Nikaido, S.S., Pratt, B.L., Robertson, L.M.: The Avian Pineal, a Vertebrate Model System of the Circadian Oscillator: Cellular Regulation of Circadian Rhythms

- by Light, Second Messengers, and Macromolecular Synthesis. *Recent Prog Horm Res* 45: 279-352, 1989
- 10- Inouye, S.T., Kawamura, H.: Characteristic of a Circadian Pacemaker in the Suprachiasmatic Nucleus. *J Comp Physiol* 146: 153-160, 1982
  - 11- Green, D.J., Gillette, R.: Circadian Rhythm of Firing Rate Recorded for Single Cells in the Rat Suprachiasmatic Brain Slice. *Brain Res* 245: 198-200, 1982
  - 12- Ralph, M.R., Foster, R.G., Davis F.C., Menaker, M.: Transplanted Suprachiasmatic Nucleus Determines Circadian Period. *Science* 247:975-978, 1990
  - 13- Moore, R.Y.: Retinohypothalamic Projections in Mammals: A Comparative Study. *Brain Res* 49: 403-409, 1973
  - 14- Johnson, R.F., Morin, L.P., Moore, R.Y.: Retinohypothalamic projections in the hamster and rat, demonstrated using cholera toxin. *Brain Res* 462: 301-312, 1988 1988
  - 15- Card, J.P., Moore, R.Y.: Ventral lateral geniculate nucleus efferents to the rat suprachiasmatic nucleus exhibit avian pancreatic polypeptide-like immunoreactivity. *J. Comp Neurol* 206: 390-396, 1982,
  - 16- Harrington, M.E., Nance, D.M., Rusak B.: Double labeling of neuropeptide Y-immunoreactive neurons which project from geniculate to the suprachiasmatic nuclei. *Brain Res* 410: 275-282, 1987,
  - 17- Pickard, G.E.: Circadian rhythm of nociception in the golden hamster. *Brain Res* 425: 395-400, 1987)
  - 18- Rusak, B., Bina, K.H.: Neurotransmitters in the mammalian circadian system. *Ann Rev Neurosci.* 13: 387-401, 1990,
  - 19- Shibata, S., Liou, S.Y., Ueki, S.: Influence of excitatory amino acid receptor antagonists and of baclofen on synaptic transmission in the optic nerve to the suprachiasmatic nucleus in slices of rat hypothalamus. *Neuropharmacology* 25: 403-409, 1986)
  - 20- Rusak, B.: Neural mechanisms for entrainment and generation of mammalian circadian rhythms. *Fed Proc* 38: 2589-2595, 1979
  - 21- Takahashi, J.S., DeCoursey, P.J., Bauman, L., Menaker, M.: Spectral sensitivity of a novel photoreceptive system mediating entrainment of mammalian circadian rhythms. *Nature* 308: 186-188, 1984)
  - 22- Rietveld, W.J.: The Suprachiasmatic Nucleus and Other Pacemakers. In, *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Ed.: Touitou, Y. & Haus, E.), 55-64, Springer-Verlag, 1994
  - 23- Lakatua, D.J.: Molecular and Genetic Aspects of Chronobiology. In, *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Ed.: Touitou, Y. & Haus, E.), 65-77, Springer-Verlag, 1994
  - 24- Erhard, H., Nicolau, G.Y., Lakatua, D., Sackett-Lundeen, L.: Reference Values for Chronopharmacology. In, *Ann Rev Chronopharm Vol 4* (Ed.: Reinberg, A., Smolensky, M., Labrecque, G.) 333-424, 1988
  - 25- Haus, E., Touitou, Y.,: Principles of Clinical Chronobiology. In, *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Ed.: Touitou, Y. & Haus, E.), 6-34, Springer-Verlag, 1994
  - 26- Queiroz, O., Queiroz-Claret, C.: Seasonal and Daily Control of Enzyme Synthesis and Activity by Circadian Clocks. In, *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Ed.: Touitou, Y. & Haus, E.), 78-89, Springer-Verlag, 1994
  - 27- Rensing, L., Techel, D., Schroeder-Lorenz, A.: Protein Phosphorylation and Circadian Clock Mechanisms. In, *Chronobiology and Chronomedicine*, (Ed.: Hildebrand, G., Moog, R., Raschke, K.), 39-48, Lang, Frankfurt, 1987
  - 28- Otto, B., Grimm, B., Ottersbach, P., Kloppstech, K.: Circadian Control of the Accumulation of mRNAs for Light- and Heat-Inducible Chloroplast Proteins in Pea. *Plant Physiol* 88: 21-25, 1988
  - 29- Lemmer, B.: Cardiovascular Chronobiology and Chronopharmacology. In, *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Ed.: Touitou, Y. & Haus, E.), 418-427, Springer-Verlag, 1994
  - 30- Cornélissen, G., Haus, E., Halberg, F.: Chronobiologic Blood Pressure Assessment from Womb to Tomb. In, *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Ed.: Touitou, Y. & Haus, E.), 428-452, Springer-Verlag, 1994
  - 31- Lemmer, B.: Circadian Rhythm in Blood Pressure: Signal Transduction, Regulatory Mechanisms and Cardiovascular Medication. In, *From the Biological Clock to Chronopharmacology*, (Ed.: Lemmer, B.) 91-118, Medpharm, Stuttgart, 1996
  - 32- Middeke, M.: Chronopathology of Blood Pressure in the Early Stage of Hypertension. In, *From the Biological Clock to Chronopharmacology*, (Ed.: Lemmer, B.) 119-128, Medpharm, Stuttgart, 1996

- 33- Lemmer, B., Portaluppi, F.: **Chronopharmacology of Cardiovascular Diseases.** In, *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*, (Ed.: Redfern, P.H., Lemmer, B.) *Handbook of Exp. Pharm.* Vol.125: 251-297, Springer Verlag, Berlin, 1997
- 34- Christ, J.E., Hoff, H.E.: An Analysis of the Circadian Rhythmicity of atrial and ventricular Rates in Complete Heart Block. *J. Electrocardiol* 8: 69-72, 1975
- 35- Thormann, J., Schlepper, M., Kramer, W.: Diurnal Changes and Reproducibility of Corrected Sinus Node Recovery Time. *Cathet. Cardiovasc. Diagn* 9: 439-442, 1983
- 36- Cinca, J., Moya, A., Bardaji, A., Rius, J., Soler-Soler, J.: Circadian Variations of Electrical Properties of the Heart. *Ann N.Y. Acad Sci* 601: 222-228, 1990
- 37- de Leonardis, V., de Scalzi, M., Fabiano, F.S., Cinelli, P.A.: A Chronobiological Study on Some Cardiovascular Parameters. *J Electrocardiol* 18: 385-388, 1985
- 38- Bexton, R.S., Vallin, H.O., Camm, A.J.: Diurnal Variation of the QT Interval Influence of the Autonomic Nervous System. *Br Heart J* 55: 253-259, 1986
- 39- Millar-Craig, M.W., Bishop, C.N., Raftery, E.B.: Circadian Variation of Blood Pressure. *Lancet* 1: 795-797, 1975
- 40- Portaluppi, F., Montanari, L., Bagni, B., degli Uberti, E., Trasforini, G., Margutti, A., Circadian Rhythms of Atrial Natriuretic Peptide, Blood Pressure and Heart Rate in Normal and Hypertensive Subjects. *Cardiology* 76: 428-433, 1989
- 41- Degautte, J.P., van de Borne, P., Linkowski, P., Van Cauter, E.: Quantitative Analysis of the 24-Hour Blood Pressure and Heart Rate Patterns in Young Men. *Hypertension* 18: 199-205, 1991
- 42- Middeke, M., Schrader, J.: Nocturnal Blood Pressure in Normotensive Subjects and Those With White Coat, Primary and Secondary Hypertension. *Br Med J* 308: 630-637, 1994
- 43- Atkins G., Witte, K., Nold, G., Sasse, U., Lemmer, B.: Effects of Age on Circadian Blood Pressure in Patients With Primary Hypertension. *Chronobiol Internat* 11: 35-42, 1994
- 44- Redon, P., Laval, M., Cambar, J.: Chronobiological Aspects of the Renin-Angiotensin System: Physiology and Physiopathology. *Ann Rev Chronopharmacol.* 6: 183-237, 1990
- 45- Haus, E.: **Chronobiology of Circulating Blood Cells and Platelets.** In, *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Ed.: Touitou, Y. & Haus, E.), 504-526, Springer-Verlag, 1994
- 46- Biller, B.M.K., Daniels, G.H.: Neuroendocrine Regulation and Diseases of the Anterior Pituitary and Hypothalamus. In, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14<sup>th</sup> Ed. (Ed.: Fauci, A.S., et al.), Vol.2: 1972-1999, McGraw-Hill, New York, 1998
- 47- Williams, G.H., Dluhy, R.G.: Diseases of the Adrenal Cortex. In, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14<sup>th</sup> Ed. (Ed.: Fauci, A.S., et al.), Vol.2: 2035-2057, McGraw-Hill, New York, 1998
- 48- Veldhuis, J.D., Johnson, M.L., Iranmanesh, A., Lizarralde, G.: Rhythmic and Non-Rhythmic Modes of Anterior Pituitary Hormone Release in Man. In, *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Ed.: Touitou, Y. & Haus, E.), 277-291, Springer-Verlag, 1994
- 49- Angeli, A., Gatti, G., Masera, R.: Chronobiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal and Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems. In, *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Ed.: Touitou, Y. & Haus, E.), 292-314, Springer-Verlag, 1994
- 50- Blomquist, C.H., Holt, J.P.Jr.: Chronobiology of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Men and Women. In, *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Ed.: Touitou, Y. & Haus, E.), 315-329, Springer-Verlag, 1994
- 51- Nicolau, G.Y., Haus, E.: Chronobiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. In, *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Ed.: Touitou, Y. & Haus, E.), 330-347, Springer-Verlag, 1994
- 52- Wirz-Justice A.: Circadian Rhythms in Mammalian Neurotransmitter Receptors. *Prog Neurobiol.*, 29, 219-259, 1987
- 53- Simantov, R., Zang, D., Yehuda, S.: Regulation of Pituitary Endorphins Under Steroids Treatment and During Day-Night Cycle. *Adv. Biochem Psychopharmac.* 22, 247-256, 1980
- 54- Kerdelhue, B., Karteza, m., Pasqualini, C., Reinberg, A., Mezey, E., Palkovits, M.: Circadian Variations in  $\beta$ -Endorphin Concentration in Pituitary and in Some Brain nuclei of the adult male rat. *Brain Res* 261, 243-248, 1983
- 55- Jung, C.-Y., Kim, K.-W., Cho, K.-P.: A Study on the Diurnal variation of Endorphine in Rat Brain. *Korean J. Pharmac.* 20, 35-47, 1984)
- 56- Smolensky, M.H., D'Alonzo, G.E. Nocturnal Asthma: Mechanisms and Chronotherapy. In, *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Ed.: Touitou, Y. & Haus, E.), 453-469, Springer-Verlag, 1994

# CARDIOVASCULAR ADAPTATION TO GRAVITATIONAL STRESS

Ralph E. Purdy, Ph.D.

Professor

University of California  
Irvine, California 92697-4625  
USA

I thank Dr. Yildiz and the organizers of this Symposium for their very kind invitation to participate in an exciting exchange of scientific information and to visit this very special country. I know there is interest among the participants in stress and the cardiovascular system. While I will be talking about the stress induced by microgravity, or weightlessness, I believe our findings have implications for other kinds of stress applied to the cardiovascular system through various disease processes. For example, we believe that hypertension induces a shift in the autoregulation of the cerebrovasculature that is mimicked in microgravity. In addition, we will demonstrate that microgravity triggers the synthesis of inducible nitric oxide synthase (iNOS), and we believe that this has implications for various forms of postural hypotension, for example, that associated with dysautonomia and diabetes.

Exposure to microgravity is of particular concern to astronauts and others involved in space exploration. When an astronaut is exposed to microgravity, the cardiovascular system adapts appropriately (1). However, on return to earth's gravity, these adaptations constitute cardiovascular deconditioning. Among the various effects of microgravity, there are: 1) central hypovolemia, 2) reduced baroreceptor reflexes and, the subject of my presentation, 3) impaired vasoconstrictor capacity. The gravest concern with respect to the health and safety of astronauts is the development of postural hypotension and intolerance (syncope) on re-exposure to gravity.

The effects of microgravity may be mimicked in humans maintained in the supine position with a 6% head-down tilt (1). The effects of microgravity and simulated microgravity are seen over the same time course with a onset of around three days (2). Some experimenters believe that the upward fluid shift, which results in facial puffiness, nasal stuffiness and edema in the upper limbs, may also trigger the different elements of the cardiovascular deconditioning described above (1). We have simulated microgravity in an animal model, the hindlimb unweighted (HU) rat (3). In this model, a harness is placed on the tail of the rat and tethered to the top of the cage, such that the hindlimbs are elevated yielding a 35% head-down tilt. Many of the same changes described in astronauts and humans subjected to 6% head-down tilt also occur in the HU rat model.

In this presentation, I will give you evidence confirming that simulated microgravity impairs vasoconstrictor capacity of the abdominal aorta (4), and extending this observation to the carotid and femoral arteries. We have found that the time course for onset and recovery from microgravity-induced cardiovascular deconditioning differs among these vessels. We have also obtained evidence that both constitutive endothelial nitric oxide synthase (ecNOS) and iNOS contribute the hyporesponsiveness of these blood vessels to norepinephrine. I will also show evidence pointing to other mechanisms for cardiovascular deconditioning, including an interesting and important alteration of the cerebrovascular function induced by simulated microgravity. Indeed, we will conclude that there is a cooperation between the peripheral vascular hyporesponsiveness to norepinephrine and a cerebrovascular enhancement of myogenic tone, leading to a shift in cerebrovascular autoregulatory mechanisms. The results will suggest potential therapeutic interventions that could ameliorate microgravity-associated postural intolerance.

Using isolated rings of abdominal aorta, carotid and femoral arteries, we have found that simulated microgravity (HU treatment) for 20 days caused a generalized decrease in the maximal contractile response of arteries to norepinephrine and a depolarizing concentration of K<sup>+</sup> (68 mM). Both Sprague Dawley and Wistar strains were studied and it was found that simulated microgravity tended to have a greater effect in arteries from Wistar rats.

We endeavored to determine whether nitric oxide-dependent mechanisms played a role in microgravity-induced vascular hyporesponsiveness. In one series of experiments, the endothelium was removed and it was found in the carotid artery that this partially restored the contractility of the HU vessels. In order to explore the possible role of ecNOS further, control and HU vessels were precontracted with phenylephrine and then relaxed with increasing concentrations of acetylcholine, a known activator of endothelium-dependent nitric oxide synthesis. The HU vessels were far more sensitive to the relaxing effects of acetylcholine, compared to control. In contrast, there was no difference in sensitivity between control and HU vessels to the relaxing effects of sodium nitroprusside. Finally,

Westernblots were obtained to determine the protein mass of ecNOS in the carotidartery, which was found to be significantly increased in the HU vessels.

Similar studies were conducted in the femoral arteries, in whichendothelium removal had no effect. Furthermore, precontracted control and HU femoral arteries showed no difference in sensitivity to the relaxingeffects of either acetylcholine or sodium nitroprusside. On the otherhand, Western blot measurements revealed an increase in ecNOS protein mass.Taken together, these results and those in the carotid artery suggest thatan upregulation of ecNOS, resulting in an elevated spontaneous release ofnitric oxide, could contribute to the hyporesponsiveness of HU carotid, butnot HU femoral, arteries to norepinephrine

It was of interest that Western blot analysis revealed an elevated iNOSprotein mass in the HU femoral arteries. This led us to conductexperiments to explore a potential role for iNOS in the vascular effects ofHU treatment. Isolated arteries were bathed in the precursor for nitricoxide, L-arginine, with and without the selective iNOS inhibitor,aminoguanidine. In carotid arteries, aminoguanidine had no effect on theresponses of either control or HU vessels to norepinephrine, arguingagainst a role for iNOS in HU carotid arteries. In contrast,aminoguanidine had no effect on the response of control femoral arteries tonorepinephrine, but completely restored the responsiveness of HU vessels tocontrol levels. These results suggest that, when the substrate,L-arginine, is available, iNOS mediated synthesis of nitric oxide canclearly contribute to the vasoconstrictor hyporesponsiveness of the HUvessels. However, it must be noted that aminoguanidine had no effect onthe responsiveness of HU femoral arteries in the absence of L-arginine. For this reason, an *in vivo* experiment was conducted to explore thepossible role of iNOS on the vascular responses of animals exposed tosimulated microgravity. Norepinephrine, injected IV, caused a 50 mm Hgtransient elevation of blood pressure in control rats, but only a 30 mm Hgelevation in HU treated rats. This reflects the hyporesponsiveness tonorepinephrine *in vivo*. Subsequently, these animals were injected with theiNOS inhibitor, aminoguanidine, which yielded 30 mm Hg increase in bloodpressure in control animals and a 58 mm Hg increase simulated microgravityanimals. These results strongly suggest that the induction of iNOS in thevasculature is a major component of the cardiovascular response tomicrogravity and accounts, at least in part, for the vascularhyporesponsiveness to exogenous and, presumably, neurogenic norepinephrine.

In order to explore the possible effects of simulated microgravity on thecerebrovasculature, the middle cerebral artery of control and HU treatedrats were isolated, cannulated and mounted in a no-flow apparatus for themeasurement of arterial diameter changes in response to changes intramural pressure. In a typical experiment, the vessel was maintained ina physiological salt solution (PSS) and diameter was measured in responseto pressure steps between 20 and 80 mm Hg in 10 mm Hg increments. Subsequently, the vessels were equilibrated with L-NAME to inhibit nitricoxide synthase and the pressure steps were repeated. Finally, the PSS wasreplaced with Ca++-free PSS with EDTA and the pressure steps were repeatedonce again. In vessels maintained in zero calcium plus EDTA, only passivedistention was observed with the increasing pressure steps and there wereno differences between control and HU treated vessels. In both cases, theinitial diameter was approximately 230 micrometers (mcm) and increased toapproximately 250 mcm.

The cerebral vessels are exquisitely dependent on external calcium forcontraction. Thus, in normal PSS, the levels of myogenic tone could beassessed. At 20 mm Hg, the control diameter was approximately 217 mcmwhile that of the HU treated vessels was significantly smaller, 170 mcm,revealing a greater myogenic tone in these vessels compared to control. With increasing pressure steps from 20 to 80 mm Hg, neither increased itsdiameter, reflecting increasing development of myogenic tone in bothvessels.

When L-NAME was used to block NOS, this caused large and significantreduction of diameter in the control vessels, from 217 to 160 mcm at 20 mmHg. In contrast, treatment with L-NAME produced a much smaller,nonsignificant reduction from 170 to 150 mcm. Taken together, theseresults reveal that the HU treated vessels exhibit substantially smallerdiameters and, therefore, greater myogenic tone. One mechanism underlyingthis increased myogenic tone appears to be a reduced contribution of nitricoxide-mediated vasodilation in the HU treated vessels.

The increase in myogenic tone in simulated microgravity is likely aresponse to elevated cranial pressure, analogous to that experienced byhumans moving from normal gravity to microgravity (1, 5). In normalgravity, the systemic pressure at the level of the cranium is 70 mm Hg, butincreases to 100 mm Hg in microgravity. The cerebrovasculature functionsto maintain a constant blood flow in the face of marked changes in systemicblood pressure. Thus, it is likely that the increased myogenic tone is anappropriate response to maintain autoregulatory efficacy in the face of asustained elevation of systemic blood pressure. This increased myogenictone may also represent a shift of the blood pressure range forautoregulation to higher pressure levels. Such a shift could contribute topostural intolerance on re-entry to normal gravity as follows: Inmicrogravity adapted individuals, our results suggest that blood vessels,particularly in the lower extremities, have a reduced capacity to respondto neurogenic norepinephrine, even though such norepinephrine levels arelikely to be increased by baroreceptor

stimulation in the standing position. As a consequence, the subject experiences postural hypotension with a cranial blood pressure falling to as low as 30 mm Hg. This pressure is likely below the microgravity-adapted autoregulatory range of the cerebrovasculature, and brain blood flow declines, leading to syncope. We believe that the peripheral and central vascular mechanisms identified in our studies operate together to produce postural intolerance experienced by microgravity-adapted astronauts.

There are many other facets to the cardiovascular deconditioning that occurs in microgravity. However, our results suggest that one specific treatment could be to administer either an inhibitor of the iNOS enzyme immediately prior to re-entry, or to treat the astronaut during exposure to microgravity with a compound that inhibits the expression of vascular iNOS. This would, at least partially, restore vascular responsiveness to neurogenic norepinephrine and reduce the severity and incidence of postural hypotension. Thank you.

## References

1. Watenpaugh, D.E. and A.R. Hargens. The cardiovascular system in microgravity. *Handbook of Physiology*, Vol. 1, 29: 631-674. 1996.
2. Charles, J.B., and C.M. Lathers. Cardiovascular adaptation to spaceflight. *J. Clin. Pharmacol.* 31: 1010-1024, 1991.
3. Thomason, D.B., R.E. Herrick, D. Surdyka, and K.M. Baldwin. Timecourse of soleus muscle myosin expression during hindlimb suspension and recovery. *J. Appl. Physiol.* 63: 130-137, 1987.
4. Delp, M.D., T. Holder-Binkley, M. H. Laughlin, and E.M. Hasser. Vasoconstrictor properties of rat aorta are diminished by hindlimb unweighting. *J. Appl. Physiol.* 75: 2620-2628, 1993.
5. Hargens, A.R., D.E. Watenpaugh, and G.A. Breit. Control of circulatory function in altered gravitational fields. *Physiologist* 35 (Suppl.):S80-S83, 1992.

## POST TRAVMATİK STRESS BOZUKLUĞU

**Prof. Dr. Hamdullah Aydin**  
GATA, Psikiyatri Ab.D, Ankara

Gerçek bir ölüm ya da ölüm tehdidi, ağır yaralanma, bireyin fiziksel bütünlüğünü tehdit eden bir durumla karşılaşma, böyle bir duruma tanık olma gibi ağır travmatik olaylardan sonra ortaya çıkabilen, özgül semptomlarla kendini gösteren bir bozukluktur. Semptomlar 3 aydan kısa sürede "akut", daha uzun süerde "kronik" post travmatik stress bozukluğu (PTSB) adı verilir. Klinik açıdan önemli bir özellik de travmatik yaşıtantan 6 ay gibi uzun bir süre sonra ortaya çıkan tiplerdir. Bunlara, "gecikmeli başlangıçlı" adı verilmektedir.

DSM-IV'e göre PTSB tanı ölçütleri:

- A. Kişi, aşağıda tanımlandığı gibi travmatik bir olayla karşılaşımıştır:
  - 1. Kişi ölüm ya da ölüm tehdidi, ağır yaralanma, kendisinin ya da başkasının fiziksel bütünlüğüne yönelik tehdit yaşamış, böyle bir olaya tanık olmuştur
  - 2. Kişi olay sırasında aşırın korku, çaresizlik ya da dehşet duygulan yaşamıştır
- B. Travmatik olay aşağıdakilerden en az biri yoluyla sürekli olarak yeniden yaşanır:
  - 1. Olayın, elde olmadan tekrarlayan ve sıkıntı veren biçimde anımsanması
  - 2. Olayın sık sık sıkıntı veren bir biçimde rüyada görme
  - 3. Travmatik olay sanki yeniden oluyormuş gibi davranışya ya da hissetme
  - 4. Olayın bir yönünü çağrıştıran ya da andıran uyarıların yoğun sıkıntı oluşturması
  - 5. Olayın bir yönünü çağrıştıran ya da andıran uyarınlara fizyolojik tepki gösterme
- C. Aşağıdakilerden en az üçünün bulunması ile belirli, travmaya eşlik etmiş olan uyanlardan sürekli kaçınma ve genel tepki göstermede azalma:
  - 1. Travmaya eşlik etmiş olan düşünce, duyu ve konuşmalardan kaçınma çabaları
  - 2. Travmaya ilgili anılan uyarı aktiveler, yerler ve insanlardan uzak durma çabaları
  - 3. Travmanın önemli bir yönünü hatırlayamama
  - 4. Önemli etkinliklere karşı ilginin ya da katılımının azalması
  - 5. İnsanlardan uzaklaşlığı veya yabancılılığı duygusu
  - 6. Duygularında kısıtlılık (sevmeye duygusunu yaşayamama gibi)
  - 7. Bir geleceğinin kalmadığı duygusunu taşıma
- D. Aşağıdakilerden en az ikisi ile belirli, sürekli, artmış uyanılmışlık belirtileri olması:
  - 1. Uykuya dalmakta ya da sürdürmeye zorluk
  - 2. İritabilité ya da öfke patlamaları
  - 3. Yoğunlaşmada zorluk
  - 4. Hipervijilans
  - 5. Aşırın irkılma tepkisi gösterme
- E. Bozukluk en az bir ay sürer.
- F. Bozukluk, belirgin sıkıntıya, yaşamın tüm alanlarında bozulmaya neden olur.

### **Yaygınlık:**

PTSB daha çok genç erişkinlerin hastalığıdır. Yaşam boyu prevalansının % 1-14 arasında değiştiği belirtilmektedir. Risk altındaki kişilerde (savaş, çalışma, cinayet ya da doğal afet yaşama gibi) oran % 58'e kadar çıkmaktadır. Doğal afetlerle karşılaşanların yaklaşık % 3'ünde PTSB görülebilmektedir. İnsanların neden olduğu travmalann, doğal felaketlerden daha fazla PTSB oluşturduğu bilinmektedir.

Hastalık daha çok bekar, boşanmış, dul, ekonomik yönden zayıf ya da sosyal yönden izole kişilerde görülmektedir.

### **Klinik:**

PTSB, 2. dünya savaşından sonraki yıllarda dikkati çekmeye başlamıştır. Savaş nevruzu denilen bu tablodada, Kardiner (1941) sürekli hiperaktivitenin en belirgin semptom olduğunu ileri sürülmüştür. Kardiner, belirtileri, sürekli startle reaksiyon ve irritabilité, agressif patlama eğilimi, travmatik olaya takıntılı olma, atipik rüyalar/rüyai haller olarak tanımlamıştır.

PTSB'nun ortaya çıkmasında travmanın o birey için niteliği, şiddeti, daha önce yaşadığı travmatik olaylar, bireyin premorbid kişilik yapısı ve travma sonrası içinde yaşadığı koşullar belirleyici faktörler olarak dikkat çekmektedir.

Genel olarak PTSD semptomları şu başlıklar altında toplanabilir:

1. **Hiperarousal**: Hiperarousal belirtileri, bireyin travmayla karşılaştığı sırada yaşadığı ve onu hayatta tutacak olan yaşınlardır. Belki de bu nedenle PTSD'da en yaygın görülen belirtilerdir. Bunlar arasında uykuduzensizliği, iritabilité ve impulsivite sayılabilir.

PTSD'lu olgularda, kalp atımı, deri direnci, EMG ve idrarda, katekolamin yıkım ürünü olan 3-metoksi 4-hidroksi fenil glikol (MHPG) yüksek, platelet  $\alpha_2$  adrenerjik reseptör sayısı, lenfosit basal cyclic adenosine monophosphate ve adenylate cyclase düzeyi normallere göre düşük bulunmuştur.

Benzer sonuçlara, yaşanan travmaya benzer uyanıların verildiği deneysel ortamlarda ve adrenerjik stimülasyonla da ulaşılmaktadır. Bu paralellik, adrenerjik sistem ile PTSD'yu arasındaki ilişkiye işaret etmektedir.

2. **Travmatik Olayın Sık Sık Yaşanması** : Posttravmatik flashback adı verilen bu durum, bilinc bozukluğu olmaksızın travmatik olayın yeniden ve canlı olarak yaşanmasıdır. PTSD grubunda % 8-13 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Nöromodulasyondaki algı, bellek, bilgi işlemde organizasyon bozulmaktadır. Bu nedenle PTSD'lu hasta, uyarılan aynıştınp tanımlamadın bir cevap oluşturmaktadır. Cevaplar, sadece geçmiş yaşantıların belirlediği doğrultuda oluşmaktadır, uyan karşısında, korku, anksiyete, kızgınlık, panik yaşamakta, dona kalmadan saldırmaya kadar değişen bir spektrumda, yordanamaz bir biçimde ortaya çıkmaktadır.

3. **Heyecansal Sınırlılık**: Kaçınma ve heyecansal sınırlılık, hastalann kendilerini kontrol etmedeki güdügün farkında oluşan sonucu, enerjilerini dış dünyadan çekerek kendilerine yöneltmeleri, fakat bunun da bireysel doyumluluğu sınırlamasıyla gelişen bir tablo olduğu düşünülmektedir. Bununla başedebilmek için ergen grubunda genellikle saldırgan davranışlar ve madde kötüye kullanımı dikkati çekmektedir.

4. **Kaçınma**: Dış dünya ile ilişkideki yordanamaz tepki kalıpları, gerginlik, duygusal sınırlılıklar nedeniyle hem savunma hem de dış dünyaya katılımamanın getirdiği bir uzaklaşma, çekilme şeklinde kendini göstermektedir.

Savaşa katılanlarda anksiyete, alkol ve madde kullanımı, antisosyal kişilik özellikleri daha yaygın görülmektedir. Eroin almanın, bellek bozukluklarını, kabus, flashback ve anıların anımsanması sırasında duyulan rahatsızlığı, uykuduzensizliğini, iritabiliteye, irkilmesi, tetikte olmayı rahatlaticı etkileri olduğu ifade edilmektedir. Öte yandan benzodiazepinler hiperarousal belirtileri üzerinde etkilidir. PTSD'lu hastaların alkol ve madde kullanarak kendi kendilerini tedaviye yöneldikleri söylenebilir.

Travmaya uğramış kişilerde 2 yıllık izleme çalışmasında, 1. ayda startle (% 27), iritabilité (% 18), uykubozukluğu (% 16), 6. ayda iritabilité (% 40), intrusive memories (% 31), startle (% 27), uykubozukluğu (% 21), konsantrasyonda azalma (% 21), 2.yilda ise intrusive memories (% 31), startle (% 26), uykubozukluğu (% 26), iritabilité (% 24) olarak bulunmuştur. Hastalarda, hyperarousal belirtilerinin (iritabilité, startle, uykubozukluğu, konsantrasyonda azalma) yaygın olduğu dikkati çekmektedir.

PTSD gösteren olgularda yaşamın bir döneminde depressif atak geçirme riski sağlıklı populasyona göre yüksek (major depresyon % 70, distimik bozukluk % 19) bulunmaktadır. Bu bozukluklar için aynı grupta bir andaki olgu oranları da sırasıyla % 19 ve % 26 bulunmuştur.

#### Etyopatogenez:

PTSD'lu hastalardaki dikkat ve bellek bozuklukları, mezokortikal dopaminerjik sistemin hiperaktivasyonu ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Strese verilen yanıtın düzenlenmesinde etkili olan nörotransmitterler, bellek fonksiyonlarının da etkilemektedir. PTSD gösteren bir grupta kısa süreli bellek bozukluğu ile tablonun şiddeti arasında pozitif bir ilişkinin varlığı dikkati çekmektedir. Çalışmalarda bellek fonksiyonları ile stresse verilen kortisol yanıtı arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Stres süresince glikokortikoidlerdeki azalma, hipokampal nöronlarda hasara yol açmaktadır. Bellek fonksiyonlarındaki değişimler, hipokampustaki yapısal değişimlerle birlikte olabilmektedir.

Otonomik arousal artışı, anksiyete oluşumuna yol açarken belleği uyararak acı verici anıların anımsanmasına da neden olmaktadır. Deneysel ortamda PTSD'lu hastalara lactate verilmesiyle panik tetiklenirken, flashback benzeri yaşınlar da uyanılmıştır. Yohimbin verilerek LC'dan NE salınması artırıldığından

da flashback ortaya çıkmıştır. Bir çok olguda rastlanan amnezi ise olguların psikolojik travma karşısında geliştirdikleri bir savunma modeli olabileceği gibi intrusive memory sonucu gelişen dezorganizasyonun ürünü de olabilir.

#### **Psikodinamik Açıklama:**

PTSB'nin psikoanalitik modeli, söz konusu travmanın, daha önceden var olan, çözümlenmemiş iç çatışmayı harekete geçirdiği varsayıımına dayanmaktadır.

Egonun gelecek olayları hayalde, önceden yaşama ve böylece geleceğe hazırlanma yeteneği, onun dışından gelen uyanıları elemesini ve organize etmesini kolaylaştırmaktadır. Beklenmedik olaylar, hazırlanma olanağı bulunan olaylardan daha büyük şiddetle yaşanmaktadır.

#### **Tanı:**

PTSB'da tanı, psikiyatrik görüşme ve ölçekte konmaktadır. Biyolojik göstergeler olarak Dexamethazone Supresyon Testi (DST), Cortisol düzeyi kullanılabilmektedir.

#### **Tedavi :**

Psikolojik tedavi yöntemleri arasında Cognitif/davranışçı tedavilerin etkin olduğu kabul edilmektedir.

Farmakolojik tedaviler arasında antidepressifler (özellikle SSRI grubu) öncelik taşımaktadır. Semptomlara yönelik tedavi yapılrken bağımlılık riskinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Tedavi sürecinde sosyal, mesleki düzenlemeler, aile tedavileri başlığı arıtmaktadır.

#### **KAYNAKLAR**

1. Pitman RK, Orr SP, Forgue DF, et. al.: Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder imagery in Vietnam combat veterans, Arch Gen Psychiatry, 44: 970-975, 1987.
2. Southwick SM, Morgan III CA, Damell A, et. al.: Trauma-related symptoms in veterans of operation desert storm: A 2-year follow-up, Am J Psychiatry, 152: 1150-1155, 1995.
3. Yehuda R, Giller EL, Southwick SM, et. al.: Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder, Biol Psychiatry, 30: 1031-1048, 1991.
4. Bremner JD, Southwick SM, Damell A, et. al.: Chronic PTSD in Vietnam combat veterans: Course of illness and substance abuse, Am J Psychiatry 153: 369-375, 1996.
5. Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson E: Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults, Arch Gen Psychiatry, 48: 216-222, 1991.
6. Resnick HS, Yehuda R, Pitman RK, Foy DW: Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape, Am J Psychiatry, 152: 1675-1677, 1995.
7. Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD, et. al.: Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder, Arch Gen Psychiat, 54: 749-758, 1997.
8. Southwick SM, Bremner JD, Krystal JH, Chamey DS: Psychobiological research in post-traumatic-stress disorder, Psychiatr Cl N Am, 17: 251-264, 1994.

# STRES VE ÖĞRENME- BELLEK

**Dr. Turgay Çelik**

GATA, Tıbbi Farmakoloji Ab. D., Ankara

## Stres ve Anksiyete

Stres, anksiyete ve fobi terimi farklı anımlarda olmakla beraber genelde birbirlerinin yerine kullanılan terimlerdir. Anksiyete, endişe, üzüntü, kaygı, korku ile konflikt olarak isimlendirilen çelişki durumunun eşlik ettiği istenmeyen bir durumdur. Kişinin içindeki çelişkili duruma veya dışındaki sıkıntılı duruma karşı gelişen emosyonel ve somatik nitelikli bir psikonörotik bozukluktur. Bu davranış durumu kendini, kan basıncı yükselmesi ve kalp hızı artışı, düzensiz solunum, ağız ve boğazda tükrük salgısının azalmasına bağlı kuruma, gastrointestinal düzensizlikler gibi bir takım fizyolojik değişikliklerle ve sempatik tonus artışı ile gösterir. Anxiyete, fizyolojik ve patolojik anksiyete olmak üzere iki şekilde değerlendirilir. Fizyolojik anksiyete, hızlı başlaması aniden kesilmesi ve kısa süreli olması ile kendini gösterir. Patolojik anksiyete ise, anksiyeteyi provake eden olaya bireysel cevabin fazla ve etkin bir şekilde venilmesidir. Dış durumlara karşı oluşan kompulsiv reaksiyon derecesindeki anksiyete durumlanna fobi denilmektedir. Dış bir faktöre bağlı olmaksızın gelişen anksiyetelere ise panik reaksiyon denilmektedir. Toplumda %2-4 sıklıkta görülür ve sebebi genelde belli değildir (Haefely W., 1985).

Anksiyete ve stres durumunu tam olarak yansıtan bir hayvan modeli henüz yoktur. Ancak, ilaçların insandaki anksiyolitik etkilerini öngörmeye ve değerlendirmeye yarayan bazı modeller geliştirilmiştir. Bu modeller bazı çevresel koşullarda insanlarda oluşan anksiyeteye benzeri durumun (konflikt durum) deney hayvanlarında oluşturulmasına dayanır. Sözkonusu konflikt durumu deney hayvanlarında oluşturan üç çevresel koşul vardır; burlar cezalandırma, ödüllendirmeme ve yeni çevredir. Bu koşullar deney hayvanının süredregeldiği veya devam eden yeme, içme gibi davranışları baskılarken, uyancın ve dikkatin artmasını sağlar. Bu durum insanlarda anksiyete sırasında oluşan ruhsal duruma benzer. Benzodiazepinler (BZ) veya diğer anksiyolitikler, beyin behavýoral inhibisyon sisteminin aktive olması ile oluşan bu konflikt durumu engelleyerek etki gösterirler. En çok tercih edilen konflikt test ise, cezalandırma tipi olan Geller-Seifter testidir (Haefely W., 1985). Oluşturulan bu modeller üzerine anksiyolitik etkili ilaçlar antikonflikt etki gösterirler.

Fizyolojik stres, Deney hayvanın popülasyonundan izolasyonu, beslenmeden yoksun bırakılması, elektrokonvulsive terapi (ECT), ayak şoku, akut amfetamin şoku, 15 °C lik suda kronik yüzme testi, soğuk suda yüzme testi gibi çevresel şartların değiştirilmesi ile oluşturulur ve genelde anksiyete ile birliktir (Drugan RC. and Holmes PV., 1991)

Deney hayvanları kendi kolonilerinden farklı kolonilerde barındırırsa psikolojik ve sosyal strese bağlı olarak dolaşımada  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -endorfin, ACTH ve Korikosteron düzeylerinin arttığı görülmüştür (Trullas et al., 1987).

SSS'de pimer noradrenerjik bölge olan locus coeruleus'ta aktivite artmasının anksiyete ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Daha önemlisi, GABAerjik nöronlar locus coeruleus'ta sonlanmaktadır. Anksiyojenik maddeler bu bölgenin uyarılma esğini düşürüp, uyarılma şiddetini artırmırken diğer, anksiyolitikler tersine bir etki göstermektedir. (Redmond et al. 1979).

Organizmada stres ve anksiyete ile ilgili olduğu düşünülen üç nörotransmitter katekolaminer, glukokortikoidler, GABA, ve seratonindir. Noradrenerjik oto reseptörleri bloke eden maddelerin insan ve deney hayvanlarında korku ve anxiyeteyle yolactığı görülmüştür. Stres sırasında artan CRF'nin, stres ile ilgili beyin bölgesi olan locus cerelousu adrenerjik reseptörler üzerinden uyarı düşündürmektedir. Serotonin aktivitesinde azalma ile anksiyolitik etki arasında bir paralellik gözlenmesi, BZ'lerin serotonin aktivitesini azaltarak anksiyeteyi giderdiği düşünülmektedir (Friedman MJ., 1997).

## Öğrenme ve bellek

Öğrenme yaşama ait bilgilerin kazanılma işlevi, bellek ise bu bilgilerin saklanması veya korunması olarak kısaca tanımlanabilir. Aslında öğrenme, çevresel değişiklıkların oluşturduğu bir davranış değişikliği işlemidir. Ancak öğrenme sonucu oluşan bu davranış değişikliği, bu davranışın organizmada mevcut olmaması durumunda olur. Öğrenmenin olması için organizma çevresel uyarıyı kavramalı ve daha önce saklanılmış olan bilgi ile bu uyarı arasında ilişkili kurabilmelidir. Aynca bu ilişkinin gerçekleşmesi için, organizma önce bu uyarı ile nöronal ağda kodlanmış olarak saklanan bilgi arasındaki farkı da ayırdı edebilmelidir. Öğrenmenin etkinliği motivasyon, dikkat, önceki deneyim ve provalar gibi faktörlere bağlıdır (D'Mello GD. and Stecier T., 1996)

Hayatımız boyunca gerçekleşen deneyimlerin tamamının eşit olarak hatırlanması biraz şüphelidir. Deneyimlerin çoğunluğu genellikle çabuk unutulan ve/veya zayıf olarak hatırlanan bize iz bırakmayan hafif olaylardır. Unutulmayan veya iz bırakan deneyimler ise, duygulanım ve heyacanın da beraberinde arıtmış uyunc (arousal) durumlarında gözlenir. Olayın bellekteki ağırlığı başka bir ifadeyle hatırlanabilirliği olayın önemini yansıtır. Duygulanım ve heyecan (emosyonel) yönünden uyuncu artırıcı olayın hatırlamayı veya belleği arttıgı şeklindeki düşünce, bu duruma dikkatin veya provenin artmasından kaynaklanabilme olasılığı nedeniyle tartışmalı olabilir. Ancak duygulanım içeren cevapların, uzun-süreli belleğin korunmasını veya saklanması en azından module ederek belleği etkilemektedir. Bugün emosyon ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişki hala yeteri kadar açık değildir (Roozendaal B. et al., 1997).

Öğrenme ve bellek işlevleri, duygulanım içermeyen (emosyonel olmayan) uyunc durumlarında oluşan öğrenmede normalde inaktif olan, stres içeren uyunc durumlarında oluşan öğrenme de ise aktif olan endojen nörobiyolojik sistemler tarafından module edilmektedir. Stres veya emosyonel olarak uyuncun artması sırasında ve sonrasında birtakım fizyolojik sistemleri aktive olur. Adrenomedüller (epinefrin) adrenokortikal (glukokortikoidler) hormanlar ile opiatерik, serotonerjik, GABAerjik ve eksitator amino asit (NMDA) sistemler stres içeren uyanırlar veya öğrenme gibi stresli durumlarda aktive olur. Ancak yapılan son çalışmalar öğrenme ve belleğin daha çok GABA-BENZODİAZEPİN sisteminin modülasyonu ile gerçekleştiğini göstermektedir. Özellikle endojen benzodiazepinlerin doğal olarak organizmada oluştuğunu gösterilmesi, öğrenme ve belleği BZ reseptörlerinin modülasyonu ile regule edildiğini kuvvetlendirmiştir (Friedman MJ., 1997).

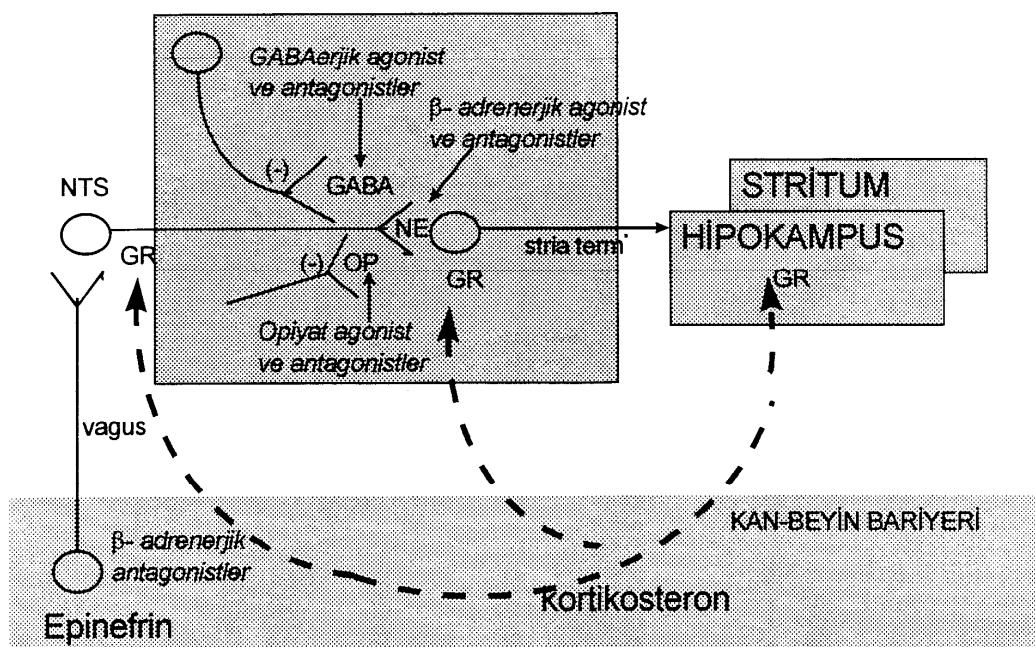
#### **Katekolamin ve kokortikoidler**

İlk defa Gold ve van Burskirk tarafından epinefrinin pasif kaçınma testinde, retansyon testini artırdığı gösterilmiştir. Epinefrinin retansyon üzerine olan bu artırıcı etkisi doza ve zamana bağlı etki oluşturmakla beraber yüksek ve düşük dozlarda bu etki kaybolmaktadır. Diğer taraftan farklı öğrenme testlerinde (pasif, aktif kaçınma, diskriminatif öğrenme testi ) çelişkili sonuçlar tespit edilmiştir. Benzer etkiler glukokortikoidler ile de gözlenmiştir. Her iki grup hormanda ters U şeklinde dozcevap eğrileri oluşturmaktadır. Düşük ve yüksek dozlarda öğrenme ve bellek bozulmaktadır. ( Liang KC. et al, 1986 and Izquierdo I. et al., 1985).

Katekolaminler kan beyin engelini aşamadığı için etkilerini indirek olarak amigdaladan saliverilen norepinefrin ile oluştururlar. Epinefrinin bellek üzerine olan artırıcı etkileri amigdala ve stria terminalis lezyonları ile bloke edilmektedir (Cahill L. and McGaugh, 1991 and Liang KC. and McGaugh JL, 1983). Bu epinefrine yönelik bellek artırıcı etkiler diğer taraftan periferik etkili β adrenerjik antagonist etkili satolol ile bloke olmaktadır (Introni-Collison IB. et. al, 1992). Bu etkinin vagus üzerinden nukleus salitonus aracılığı ile amigdaladan epinefrin saliverilmesi olduğu anlaşılmıştır.

Pasif kaçınma testinde amigdaladan saliverilen NE miktarı, testde kullanılan ayak şokunun şiddetine (0.3mA-%41, 1.2mA-%96) bağlı olarak artmaktadır Mikrodializ yöntemi ile HPLCde yapılan ölçümlerde NE ayak şokundan 30 dk. sonra eski haline dönmektedir (Galvez R. Et al,1996). Glukokortikoidler ise hipokampusdeki glikokortikoid reseptörlerle etki ederek bellekte pozitif etki oluşturmaktadır. Diğer taraftan amigdala lezyonları özellikle bazolateral nukleus lezyonları eğitim sonrası verilen bellek artırıcı etkilerini bloke temektedir. Tip II glikokortikoid reseptörlerle spesifik Ru 28362 ile sadece bazolateral nukleus lezyonlarında bellekte düzelleme oluşurken santral nukleus lezyonlarında düzelleme olmamıştır (Roozendaal B., et al.,1997).

## BAZOLATERAL AMİGDALA



**Şekil-1.** Şematik olarak belleği etkileyen nöromodülatuar sistemlerin etkileşimleri (Roozendaal B., et al., 1997).

$\beta$  adrenerjik antagonist propranolol mikroinfüzyon ile bazolateral amigdalaya verildiğinde deksametazon ait bellek artıcı etkiler bloke olmuştur. Aynı etkinin santral nukleusta görülmemesi bellek artıncı etkilerin bazolateral nukleusta olduğunu vurgulamaktadır. Amigdalaya noradrenerjik input gönderen nukleus tractus salitonus da glikokortikoid reseptörler bulundurmaktadır. Yukarda anlatılan bilgiler doğrultusunda, katekolaminler ve glikokortikoid sistemlerin aktive ettiği amigdaladaki noradrenergik sistemin uzun süreli belleğin düzenlenmesini veya korunmasını modüle ettiği düşünülmektedir (Roozendaal B., et al., 1997).

Belleğin regülasyonunda rol alan diğer nöromodülatuar sistemlerden opiyaterjik ve gabaerjik sistemlerde amigdaladaki noradrenerjik sistemlerin aktivasyonu ile etki göstergelidirler. Opiyat ve GABAerjik antagonistler belleğe pozitif yönde etkilerken, agonistler negatif yönde etkilemektedirler. Ancak bu etkiler amigadala ve stria terminalis lezyonlarında ortadan kalkmaktadır (Şekil-1).

### Öğrenme ie Belleğin $GABA_A$ Reseptör Ligandları ile Modülasyonu:

#### Endojen Benzodiazepinlerin Rolü

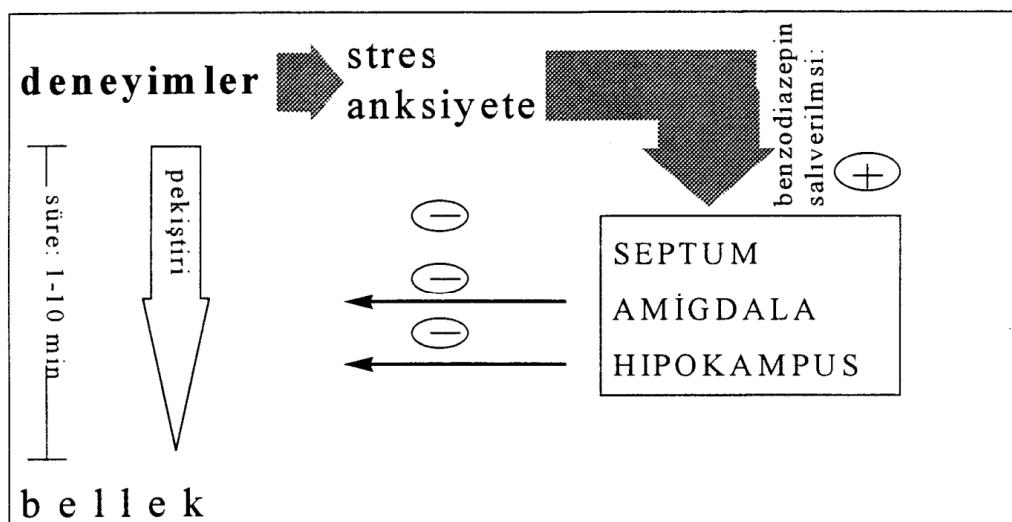
Biz'ler, öğrenme ve bellek fonksiyonlarının bozmasına rağmen, klinike bir takım hastalıkların tedavisinde hala tercih edilen önemli ilaç gruplarından birinin oluşturmaktadır (Barbee JG., 1993).

Ancak, öğrenme ve bellek bozukluğu oluşturan bu etki, primer olarak,  $GABA_A$ -Bz Reseptör kompleksi ile etkileşimden (Lister, 1985; Naeshima ve diğ. 1990) kaynaklanmakla beraber, genel emosyonal duruma Bz'lerin inhibitör etkisinin de bir katkısının olabileceği düşünülmektedir (Wilcock ve diğ., 1981).

Bellek veya hafıza bilginin kazanılmasından hemen sonra ve/veya bir kaç dakika sonra başlayan bir dönemde oldukça değişken bir seyir izler. Başlangıç döneminde bellekte görülen bu değişkenlik, bir takım nörohümoral ve hümoral mekanizmalar tarafından modüle edilen pekişirin işlemleri ile azalır. Pekişiriyi modüle eden mekanizmalann çokluğu kolaylaştırıcı mekanizmalardır (Izquierdo I., 1989,a).

Benzodiazepinlerin öğrenme ve bellek ile ilgili fonksiyonlar bozması ve klinike amnezi oluşturmaması kognitif fonksiyonlarda dikkatleri GABA üzerine toplamıştır. Yapılan çalışmalar GABA sisteminin  $GABA_A$  reseptör aracılığı ile belleği azalttığını ve modüle ettiği göstermiştir. Yine son yıllarda insan ve sicanlan da içeren birçok türde benzodiazepin molekülünün tespit edilmesiyle öğrenme ve bellek fonksiyonlarının bu endojen benzodiazepin reseptör ligandları (De Robertis E. Et al) ile modüle edildiği düşünülmüştür (Izquierdo I., 1989,b). Amigdalanın

$\text{GABA}_A$  ve  $\text{GABA}_B$  reseptörler bakımından hem oldukça zengin bir organ olması hem de belleğin pekişirici işlevlerinde rol oynaması kognitif işevlerle ilgili çalışmaların  $\text{GABA}$ -benzodiazepin sistemi üzerinde odaklanmasına sebep olmuştur (McGaugh JL, 1989). Geniş bir etki spektrumuna sahip benzodiazepin reseptör ligandlarından flumazenil gibi antagonistlerin ve  $\beta$ -karbolinler gibi ters agonistlerin verilmesiyle öğrenmeyle ilgili kaçınma ve alışma testleri ile retansiyon testlerinde bir artış oluşturmuştur. Organizmada doğal olarak oluşan ve anksiyojenik ve prokonvülsan etkilere de sahip (File SE, Et al, 1982) Butil  $\beta$ -karbolinlerin pozitif etkilerini flumazenil antagonize etmiştir. Flumazeil aynı zamanda benzodiazepin agonisti diazepamın amnezik etkilerini de ortadan kaldırılmıştır (Izquierdo I. et al, 1990). Flumazenilin pozitif etkilerini, öğrenme (kazanım veya eğitim) sırasında veya sonrasında septum, amigdala ve hipokampustan saliverilen antagonist ile oluşturduğu düşünülmektedir. Bu bölgelerdeki  $\text{GABA}$ erjik transmisyonun ise pekişirici ile ilgili nöral sistemleri inhibe ettiği düşünülmektedir.



**Şekil-2.** Öğrenme deneyimi ile birlikte seyreden anksiyete ve stres derecesinin pekişiriciye etkileri (Izquierdo I. and Medina JH., 1991).

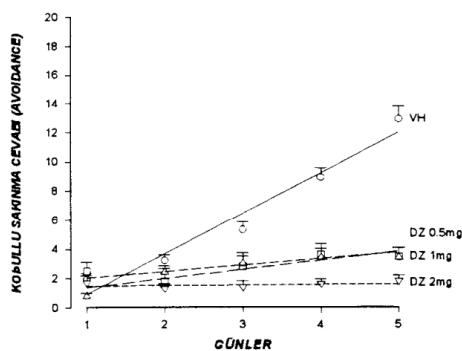
Öğrenme ve bellek deneylerinde kullanılan testlerin büyük çoğunluğu deney hayvanının yeni bir çevreye ve yeni bir eğitim modeline maruz kalması ayak şoku kadar olmasında anksiyete ve stres verici bir durumdur (Şekil-2). Uyuncu, anksiyete veya stres hali belirli bir miktarda öğrenme için gerekli olabilir. Amigdala ve korteks gibi çeşitli beyin bölgelerinden anksiyete ve stresin derecesine göre farklı miktralarda benzodiazepinler saliverilmektedir (Izquierdo I. and Medina JH., 1991).

Bu nedenle çalışmamızda, flumazenilin Bzler ile oluşturan amnezi modeli üzerine etkisi incelenmiştir (Şekil-3, 4, 5) Uygulamalar klinikte olduğu gibi kronik olarak gerçekleştirilmişdir. Daha sonra flumazenilin öğrenme ve belleği etkileyebilecek stres, anksiyete ve sedasyon gibi davranışsal durumlar ile ilişkisinin olup olmadığını ortaya koyabilmek için, öğrenme-bellek testleri ile beraber genel lokomosyonu da değerlendirdik (Çelik T., ve diğ., 1998) (Şekil-6).

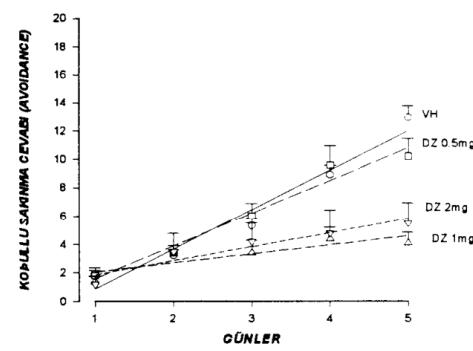
Emosyonal durum, aktif kaçınma testlerinde daha çok ön plana çıkmaktadır. Çünkü, öğrenme ve bellek fenomenini genelde kazanma döneminde etkilediği bilinen BZ'lere (Thiébot MH., 1985; Lister RG., 1985) çok trialli testler, diğer testlerden daha hassastır (Hinrichs J.V. ve diğ. 1982). Bu yüzden çalışmamızda, iki yönlü aktif kaçınma testi seçilmiştir. Kontrol şartları %90'a yakın kaçınma performansı göstermesi halinde, herhangi bir değişikliği değerlendirmede özellikle artış sırısında hatalı değerlendirmeye yol açabileceğinden test protokolü uygun şekilde modifiye edilmiştir. Kaçınma performansındaki her türlü artış ve azalışı anlamlı olarak değerlendirmek amacıyla, kaçınma performansı yaklaşık %50 olacak şekilde düzenlenmiştir. Ayrıca, x ekseni boyunca doz-cevap eğrisinin ayırm derecesi, etki selektivitesini ortaya koymada daha duyarlı olduğu için (Rodriguez R., 1992) diazepam ve flumazenil ile 5 gün boyunca elde edilen kaçınma cevapları ortalama kaçınma cevabı olarak değil, kaçınma cevabı kazanım hızı olarak ifade edilmiştir.

Biz'lerin öğrenme ve belleği bozduğu iyi bilinmesine rağmen, kullanılan test tipine ve seçilen Bz dozuna bağlı olarak çelişkili sonuçlar da alınabilmektedir (Voigt JP. ve diğ., 1996). Örneğin, izdirap verici hoş olmayan (aversif) stimuluslar içeren aktif kaçınma testi gibi kognitif testlerde bazen bifazik etkiler gözlemlenebilir (Fernandez-Teruel A. ve diğ., 1991). Ayrıca, düşük doz Bz'ler bazı öğrenme ve bellek performansında yükselme oluştururken, yüksek doz Bz'ler düşme oluşturabilir (Escorihuela 1991). Aktif kaçınma performansındaki düşük doz Bz'lere bağlı artma, izdirap verici stimulus üzerine anksiyolitik etkiden dolayı dayanıklılığının daha da artması ile ilgili olabilir. Diğer taraftan, yüksek doza bağlı aktif kaçınma performansındaki azalma, hem öğrenme ve bellek üzerine Bz'lerin direk bozucu etkisinden hem de kas gevşemesi ve sedasyon gibi indirek etkilerinden kaynaklanabilir (Barbee J G., 1993; Lister RG., 1985; Thiébot MH., 1985). Bununla beraber, çalışmada diazepam her iki dozu ile aktif kaçınma performansında azalma oluşturdu (Şekil-3).

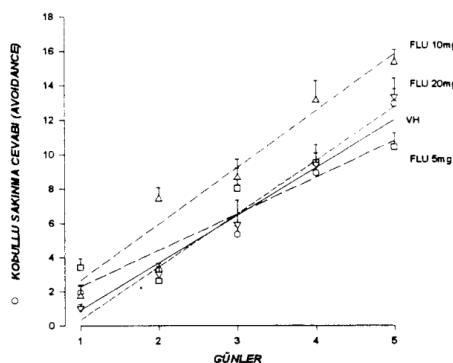
Daha çarpıcı olarak, flumazenilin naiv sıçanların kazanım hızı üzerinde anlamlı bir etki göstermezken, sadece düşük doz diazepama bağlı öğrenme ve bellek bozulmasını tersine çevirdiği gözlenmiştir. Sonuçlar diğer çalışmalarla olduğu gibi, arka arkaya iki doğru kaçınma cevabına ulaşma olarak değerlendirildiğinde diğer çalışmaların desteklemektedir.



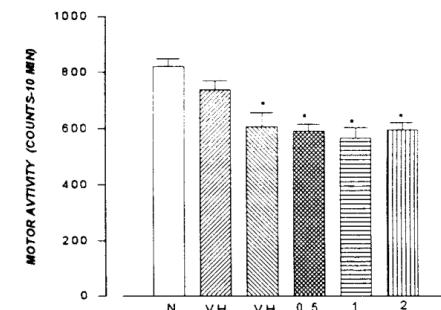
Şekil 3 Diazepam artan dozlarının koşullu sakınma cevabı kazanma hızı üzerine etkileri. Diazepam 0.5mg/kg, 1mg/kg ve 2mg/kg kontrol grubundan farklı, (DZ 0.5mg  $t=7.93$ ,  $p<0.01$ , DZ 1mg  $t=7.65$ ,  $p< 0.01$  ve DZ 2mg  $t=11.48$ ,  $<0.01$ ). (Çelik T., ve diğ., 1998)



Şekil 5 Diazepam farklı dozları ile 15 dakika sonra verilen flumazenilin (10mg/kg) koşullu sakınma cevabı kazanma hızı üzerine etkisi. DZ 1mg ve DZ 2mg VH 'den farklı ( $t=7.073$ ,  $p< 0.01$  ve  $t=3.964$ ,  $p< 0.01$ ) (Çelik T., ve diğ., 1998)



Şekil 4 Flumazenilin artan dozlarının koşullu sakınma cevabı kazanma hızı üzerine etkileri. (Gruplar arasında anlamlı fark yok) (Çelik T., ve diğ., 1998)



Şekil 6. Diazepam artan dozlarını takiben, 15 dakika sonra verilen 10mg/kg flumazenilin lokomotor aktivite üzerine etkileri (N → i.p. uygulama yok, VH → vehikül + vehikül, VH → vehikül + 10mg/kg Flu, 0.5 → 0.5mg/kg diazepam + 10mg/kg Flu, 1 → 1mg/kg diazepam + 10mg/kg Flu, 2 → 2mg/kg diazepam + 10mg/kg Flu). \*  $p< 0.01$  (kontrol grubundan farklı), (Çelik T., ve diğ., 1998)

Flumazenilin naiv sıçanlarda aktif kaçınma üzerine etkisiyle ilgili çalışmalar seyrek olmakla beraber, flumazenil (Lal H. Ve diğ., 1988; Lal H. and Forster MJ., 1990; Raffalli-Sebile M. Ve diğ., 1990), CGS-8216 (Kumar B. ve diğ., 1988) gibi Bz antagonistleri ile Ro 15 4513 (Prather ve diğ. 1992) ve  $\beta$ -MCC (Jensen ve diğ. 1987; Venault ve diğ. 1987) gibi bazı Bz ters agonistleri öğrenme ve bellek üzerine, yaşlı ve otoimmün fare modellerinde ve değişik deneysel uygulamalarda anlamlı seviyede olumlu etkiler sergilediği gözlenmiştir (Lal ve Forster 1990).

Metodolojik farklılıklar bir kenara bırakılırsa, flumazenil ve diazepam ile elde edilen bu paradoksun detaylı olarak tartışılmazı gereklidir. Bilindiği gibi, öğrenme ve belleğin davranışsal komponenti genel lokomosyon, emosyonal reaktivite ve anksiyete gibi birinin diğerini iki yönlü olarak etkilediği davranışlarında net olarak saptanamaz (Zerbib R. ve Laborit H., 1990).

Sadece test prosedürü değil, test edilen ilaçların da bu davranışsal komponent üzerine etki gösterdiği biliniyor. Böylece, kazanım performansının teorik olarak daha iyi ifade edildiği düşünülen kazanım hızı (ortalama kaçınma cevabı değil) ile mevcut sonuçların yorumlanması, mevcut sonuçlar ile daha önceki sonuçlar arasında çelişki oluşturmaktadır. Ancak flumazenilin klinik uygulamalarda da yetesiz olması çalışmada elde edilen bulgulan desteklemektedir.

Bugüne kadar flumazenilin kognitif fonksiyonlar artıncı etkisi üzerine dört hipotez ileri sürülmüştür; eğitim döneminde anksiyete bağılı uyankılığın artması, biyolojik ortamındaki değişimeye bağlı öğrenme (Overton DA., 1974; Thiébot MH., 1985), endojen Bz'lerin antagonizmasına bağlı öğrenme artışı (Izquierdo ve diğ., 1990) ve değişik beyin bölgelerindeki kolinerjik nöronların disinhibisyonuna bağlı öğrenme artışı (Kolasa ve diğ. 1985; Lal ve diğ. 1988). Öğrenme-bellek, genel lokomosyon ve anksiyete arasında mevcut olan etkileşimlerden, etkilerin tek tek ayırdı edilebilmesi imkansızdır. Anksiyete ile ilgili beyin bölgelerinden biri olan ve yüksek yoğunlukta Bz reseptörü içeren amidaloid kompleksin (Nicholoff DL. and Kuhar MJ., 1983) belleğin modülasyonuna da katılması, etkilerin her birinin aynı doğrudan etkisini ortadan kaldırılmaktadır. Ayrıca, amigdala fonksiyonlarını bozan lezyonların da diazepamın anksiyolitik ve amnezik etkilerini azaltması, bu düşüncesi desklemektedir (Tomaz ve diğ., 1991).

Çalışmada, diazepamın kazanım hızını azaltan dozlu lokomosyonu da inhibe etmiştir. Bununla beraber, Bz'lerin lokomosyon üzerine sıçanlarda genelde, doza-bağımlı bifazik etki sergilediği bilinmektedir. Bz'lerin düşük dozlu ( $< 0.25\text{mg/kg}$ ) lokomotor aktiviteyi artırırken, yüksek dozlu ( $> 0.25\text{mg/kg}$ ) aktif kaçınma testinde olduğu gibi azaltmaktadır (Söderpalm ve diğ., 1991). Flumazenil ile ilgili sonuçlarımız, lokomotor aktivite üzerine flumazenilin etkisinin olmadığını gösteren daha önceki çalışma sonuçları ile parellellik sergilemektedir (Egbe PC. 1989), fakat diazepamın lokomosyon azaltıcı etkisi flumazenilin  $10\text{mg/kg}$ 'lık dozu ile tersine çevrilmemektedir. Bz reseptörlerini kompetitif olarak antagonize ettiği bilinen flumazenilin bu dozu, sadece düşük doz diazepam ile oluşturulan öğrenme ve bellek bozulmasını veya başka bir ifade ile kazanım hızını tersine çevirmektedir. Flumazenilin bu dozunun, başka çalışmalar da anksiyojenik etki gibi agonistik ve ters agonistik etkiler sergilediği ileri sürülmektedir (Dantzer R. and Perio A.. 1982; File ve diğ. 1982; Pellow ve File 1984; File ve Pellow 1985). Göründüğü gibi, birbiriley etkileşebilen öğrenme-bellek, lokomosyon ve anksiyete gibi davranışsal etkilerin, teste ve doza bağlı olarak ortaya çıkardığı paradoksun deney hatasına bağlı bir durum olduğunu düşünmek zordur (Voigt ve diğ. 1996).

Sonuç olarak, öğrenme ve bellek konusunda henüz referans bir bileşenin olmaması, sonuçların değerlendirilmesini zorlaştırmakla birlikte, çalışmalarımız diğer bazı çalışmalarla ters olarak flumazenilin kazanım performansı üzerine pozitif bir etkisinin bulunduğu göstermemiştir. Öğrenme olayları, öğrenmenin tipine ve şekline bağlı olarak uyankılık, anksiyete ve stresin değişik dereceleri birlikte oluşmaktadır. Bununla beraber bulgularımız flumazenilin öğrenme-bellek artırmına yönelik olarak klinike kullanılmamasını ifade eden genel görüşü desteklemektedir.

## Kaynaklar

1. Barbee J. G.: J Clin Psychiatry 54(10suppl):86-101, 1993.
2. Cahill L. and McGaugh JL: Psychobiology 19:206-210, 1991.
3. Çelik T., Deniz G., Uzbay İT., Palaoğlu Ö. and Ayhan IH.: Eur Neuropsychopharmacol, in press, 1998.
4. D'Mello GD. and Stecler T.: Cognitive Brain Research. 3:345-352 1996.
5. Dantzer R. and Perio A. : Eur. J. Pharmacol. 81:655-658, 1982.
6. De Robertis E., Pena C., Paladini AC. and Medina JH.: Neurochem. Int. 13: 1-11, 1988.
7. Drugan RC. and Holmes PV.: Neuroscience and biobehavioral Reviews. 15:277-298, 1991.
8. Egbe PC.: Arzneim.-Forsch./Drug res. 39(II):1223-1224, 1989.

9. Escorihuela R.M., Fernandez-Teruel A., Zapata A., Nunez J.F. and Tobena A.: Pharmacological research., 28(1): 53-58, 1991.
10. Fernandez-Teruel A., Escorihuela R. M., Nunez J. F., Zapata A., Boix F., SalazarW. and Tobena A.: Brain Res Bull. 26:173-6, 1991.
11. File S.E. and Pellow S.: Br. J. Pharmac.90:264-269, 1987.
12. File S.E. and Pellow S.: Br. J. Pharmacol. 84: 103P, 1985.
13. File SE., Lister RG and NuttDJ.: Neuropharmacology. 21:1033-1037, 1982.
14. Friedman MJ.: J. Clin Psychiatry. 58:33-36, 1997.
15. Galvez R., Mesches M and McGaugh JL.: Neurobiol. Learning Memory, 66:53-257, 1996.
16. Gold PE and van Buskirk : Behav. Biol 13: 247-260, 1975
17. Haefely W.:The benzodiazepine current standards for medical practice. MTP press, 7-41,1985.
18. Hinrichs J.V., Mewaldt S.P., Ghoneim M.M., Berie J.L.: Pharmacol Biochem Behav,17:165-170, 1982.
19. Introni-CollisonIB., Saghafi D., Novack G. and McGaugh JL: Brain Res. 572: 81-86, 1992.
20. Izquierdo I and Diaz RD.: Psychoneuroendocrinology 10: 165-172, 1985.
21. Izquierdo I. : Trends Pharmacol. Sci. 10:473-476, 1989b.
22. Izquierdo I. and Medina JH.: TIPS, 12:259-265,1991.
23. Izquierdo I., Pereira ME and Medina JH.: Behav. Neural Biol. 54:27-41, 1990.
24. Izquierdo I.: Behav. Neural Biol. 51:171-202, 1989a.
25. Jensen LH. Stephens DN. Sarter M. and Petersen EN.: Brain Res. Bull. 19:359-364, 1987.
26. Kolasa K., Consolo S., Forloni G., Garattini S., Ladinsky H.: Brain Res 336:342-345, 1985.
27. Kumar B. Forster M J. and Lal H.: Brain Res. 460:195-198, 1988.
28. Lal H. and Forster MJ.: Pharmacol Biocem and behav 35:747-750, 1990.
29. Lal H., Kumar B. and Forster MJ. : FASEB J. 2:2707-2711, 1988.
30. Liang KC., Juler RG. And McGaugh JL: Brain Res. 368:125-133, 1986.
31. Liang KC. and McGaugh JL:Behav. Brain Res. 9:49-58, 1983.
32. Lister RG.: Neurosci Bio behav Rev., 9:87-94,1985.
33. McGaugh JL.: Brain Res. Bull. 13: 339-345, 1989.
34. Naeshima T., Tohyama K., Ichihara K. and Kameyama T.: J Pharmacol Exp Ther., 225:789-794, 1990.
35. Nicholoff DL. and Kuhar MJ.: J. Neurosci. 10:2091-2097, 1983.
36. Overton DA.: Fed. Proc. 33:1800-1813, 1974.
37. Prather P L., Forster MJ. and Lal H.: Neupharmacology 31(3):299-306, 1992.
38. Raffalli-Sebile M., Chapouthier G., Venault P. and Dodd R H.: Pharmac. Biochem. & Behav. 35:281-284, 1990.
39. Redmond DE.,HuangYH.: Life Sci. 25:2149-2162, 1979.
40. Rodriguez R.: Pharmac. Biochem. & Behav. 43:1155-1159, 1992.
41. Rozendaal B., Quirarte GL. and McGaugh JL:Annals New York Academy of Sciences, 9: 249-258,1997.
42. Söderpalm B., Svensson L., Hulthe P., Johannessen K. and Engel J.A. : Psychopharmacology 104: 97-102, 1991.
43. Thiébot MH. :Neurosci Biobehav Rev 9:95-100, 1985.
44. Tomaz C., Dickinson-Anson H. and McGaugh JL.: Brain Research 568:85-91, 1991.
45. Trullas R., Havoundjian H., Zamir H.,Paul SH., TD., Skolnick P., : Psychopharmacology (Berlin) 97:384-390, 1987.
46. Venault P., Chapouthier G., Simiand J., Dodd RM. and Rossier J. : Brain. Res. Bull.19:365-370, 1987.
47. Voigt JP., Morgenstern E. and Fink H.:European Neuropsychopharmacology, 6:253-255, 1996.
48. Wilcock J., Fulker D. W., Broadhurst P. L. : Behav Gen 11:339-58, 1981.
49. Zerbib R. ve Laborit H. : Pharmacology Biochemistry and Behavior 36:897-900, 1990.

## AĞRI VE STRES

**Uzm. Dr. Ahmet DOĞRUL**  
GATA, Tıbbi Farmakoloji Ab.D., Ankara

Stress, istenmeyen uyarana karşı gelişen non-spesifik fizyolojik bir yanittır. Strese karşı organizma tarafından geliştirilen adaptasyon, organizmanın bir takım stresörlerle karşı bozulan hemostazının organizma lehine dengelenmesini içeren fizyolojik ve davranışsal mekanizmalardan oluşmaktadır. Davranışsal adaptif yanıtlardan biri de ağrı duyunun azalmasıdır. Klinik ve laboratuvar olarak ağrı stimulusa karşı cevabı kişi arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir. Klinik olarak ağrı cevabının değişkenliği savaş alanında yaralı askerlerde ilk defa açık bir şekilde Beecher (1946) tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmada savaş alanında ağrı yaralı askerlerin % 65'inin çok az ya da hiç ağrı hissetmediğini ortaya koymuştur. Ağrı cevabının oldukça değişken olması nedeniyle, santral sinir sisteminde ağrı düzenleyen bazı sistemlerin olabileceği ilk kez 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından kapı kontrol teorisinin "gate-control theory" bir parçası olarak ileri sürülmüştür. Bu hipotez daha sonra yapılan çalışmalarla desteklenmiş ve organizmada endojen analjezi oluşturan bazı sistemlerin olduğu ortaya koymuştur. Bu sistemi aktive eden fizyolojik tetik mekanizmalardan biri de strestir. Bu fenomene stresle oluşturulan analjezi (SOA) "stress-induced analgesia" denilmektedir.

SOA ilk defa sığanlarda ayak şoku uygulanması ile Akil ve ark. (1976) tarafından gösterilmiştir. Daha sonra Hayes ve ark. (1976) rotasyon, ayak şoku ve hipertonus tuzlu su gibi stresörlerin uygulanmasının sığanlarda analjezik etki oluştururken, eter buhan ve horizontal osilasyonun analjezi oluşturmadığını göstererek tüm stresörlerle karşı analjezi yanıtının görülmediğini ortaya koymuşlardır. Akil ve ark. tarafından gözlenen SOA yanıtının naloksonla bloke edilmesi, opioid peptidlerin bu fenomende rol oynadığını düşündürmüştür. Ayak şoku ile oluşan analjeziye paralel olarak beyinde endojen opioid düzeyinin arttığını ve kronik ayak şoku ile tolerans gelişimi sonrası endojen opioid düzeyinin kontrol değerlerine indiğini ortaya koymuştur. Hayes ve ark. tarafından elde edilen SOA'nın naloksonla bloke edilmemesi opioid sistem dışındaki mekanizmalann bu tip analjezi yanıtında rol oynadığını göstermektedir. Ayak şoku uygulanması ile oluşan analjezide opioid sistemin katkıları ile ilgili tartışmalı sonuçlar Lewis ve ark. (1980) tarafından kısmen çözülmüştür. Bu çalışmacılar, Hayes grubu ile Akil grubunun kullandıkları ayak şoku uygulama sürelerinin oldukça farklı olmasının naloksona duyarlılıkta önemli olabileceğiini düşünerek, tek bir stresör olarak kaçınılmayan ayak şoku, sabit şiddette olmak üzere kısa ve uzun süreli olarak iki şekilde uyguladılar. Lewis ve ark. sadece uzun süreli ayak şoku uygulaması ile elde edilen SOA yanıtının naloksonla bloke edildiğini gördüler. Daha sonra yapılan çalışmalar sonucu stresörün türüne, uygulama şiddetine ve süresine bağlı olarak farklı analjezi sistemlerinin aktive olabileceği gösterilmiştir. Örneğin, 3 dk ılık su (30-38 °C) ve soğuk suda (10-20 °C) zorlu yüzme sırasıyla, opioid ve opioid olmayan SOA yanımı oluştururken ; ılık suda 7 dk zorlu yüzme opioid ve soğuk suda 45 saniye zorlu yüzme ise opioid olmayan SOA oluşturmaktadır.

### **SOA' de opioid ve opioid olmayan mekanizmalar**

SOA' nin endojen opioidleri kullanan opioid formu ile nörokimyasal olarak mediyatörleri henüz tam olarak belli olmayan opioid olmayan formunun bulunduğu bilinmektedir. Naloksona duyarlı SOA yanıtında opioid peptidlerin rolünü gösteren diğer iki önemli kriter ise stresörün tekrarlı uygulanması sonucu analjezik etkiye tolerans gelişmesi ve morfin analjezisi ile SOA arasında çapraz tolerans görülmESİdir. SOA'nın opioid olmayan formu ise naloksonla inhibe edilmemekte ve morfinle tolerans ya da çapraz tolerans göstermemektedir. Opioid form SOA ile opioid olmayan form SOA arasında da çapraz tolerans görülmemektedir. Watkin ve Mayer (1982) ön ayak pençesine kısa süreli elektrik şoku uygulaması ile naloksonla inhibe edilen bir SOA yanıtı oluşurken, arka ayak şoku ile naloksonla inhibe edilemeyen SOA yanıtı elde ettiler. Böylece şok uygulanan vücut bölgesine bağlı olarak farklı analjezik etki mekanizmaları olabileceği görülmüştür. Watkins ve Mayers ön ve arka pençe şok uygulaması ile oluşan sırasıyla opioid form ve opioid olmayan form SOA' nin nörokimyasal ve nöroanatomik özelliklerini ortaya koydular. Bu çalışmacılar opioid form SOA'nın rostroventral medulla lezyonu ile ortadan kalktığını ve bu bölgeden dorsolateral funikulus (DLF) yoluyla spinal kord dorsal boynuzu inici bir sistemle endojen opioid salınarak ağrı inhibisyonu olduğunu, opioid olmayan form SOA' nin ise intraspinal ve DLF tan inen bir yolakla olduğunu gösterdiler.

### **SOA yanımı ve hormonal etkiler**

Organizmada fiziksel ve psikolojik stresörlerle karşı hipotalamo-hipofizer-adrenal kortikal ve sempato-adrenal medüller aks aktive olmaktadır. Ağrı inhibisyonu strese karşı adaptif bir yanıt olduğundan hormonal sistem de SOA yanıtında rol oynamaktadır. Beta-endorfinin strese yanıt olarak hipofizden ACTH ile birlikte salındığı gösterilmiştir. Akut ayak şoku uygulaması ile ön hipofiz beta-endorfin düzeyinin % 25 azaldığı, kronik ayak şoku uygulaması sonucu ise % 300 oranında arttığı görülmüştür. Stresle oluşan beta-endorfin artışı hipofizektomi ya da sentetik glukokortikoid deksametazon tarafından bloke edilmektedir. Hipofizektominin SOA'nın özellikle naloksona duyarlı bir çok formunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte bazı opioid tip SOA hipofizektomiden

etkilenmemiştir. Beta-endorfin sentezleyemeyen transgenik farelerde opioid tip yüzmeye bağlı SOA yanıtı görülmemiştir. Hipofizektominin farklı etkileri opioid olmayan form SOA yanıtında da izlenmektedir. Diğer bir opioid peptid kaynağı ise adrenal medulladır. Enkefalin benzeri peptitler adrenal medullada depolanmakta ve katekolaminerle birlikte salınmaktadır. Bazı form SOA yanıtında adrenal medüller opioidlerin rolü olduğu gösterilmiştir. Intermittent ayak şoku ile oluşturulan opioid tip SOA adrenalektomi, adrenal demedüllasyon yada çölyak ganglionektomi ile ortadan kaldırılmıştır. Biyokimyasal olarak intermittent ayak şoku uygulaması ile opioid benzeri maddelerin adrenal medullada azalırken, devamlı ayak şoku uygulamasının bu maddelerin miktarını değiştirmediği gösterilmiştir. Bununla birlikte devamlı ayak şoku uygulaması ile oluşan opioid tip SOA yanıtı adrenalektomi ile etkilenmemiştir. Soğuk su yüzme testi ile elde edilen SOA yanıtı ise adrenalektomi ile potansiyalize edilmiştir. Tüm bu bulgulara dayanarak Watkins ve Mayer (1982) SOA'ının tek bir fenomen olmayıp kompleks bir olay olduğunu, SOA'ının nöral opioid, nöral opioid olmayan, humorall opioid, humorall opioid olmayan olmak üzere 4 gruba ayılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks morfin analjezisine tolerans gelişmesinde de rol oynamaktadır. ACTH morfin analjezisine tolerans gelişimini inhibe etmektedir. Bazı stresörlerin kronik uygulanması morfin analjezisine tolerans gelişimini bloke etmekte ve bu etki adrenalektomi ile ortadan kalkmaktadır. Adrenalektomi ve hipofizektominin ise morfin analjezisini potansiyalize ettiği ve tolerans gelişimini şiddetlendirdiği gösterilmiştir.

#### **SOA'nın nörokimya ve nöroanatomisi**

SOA yanıtında hangi tip nörotransmitterlerin rol oynadığı tam olarak ortaya konamamıştır. Opioid tip SOA yanıtında sadece mü-opioid reseptör alt tipinin rol oynadığı gösterilmiştir. Santral muskarinik reseptör blokerlerinin opioid tip SOA'ının bir formunu inhibe ettiği ve heksametonyumun bazı opioid tip SOA yanıtını sempatik adrenal medüller aktivasyonu bloke ederek inhibe ettiği gösterilmiştir. Kolinergic ve opioid sistemin, opioid tip SOA yanıtında etkileşimde bulundukları sanılmaktadır. Spinal korta noradrenalin ve serotonin deplesyonunun ve serotonin ve noradrenalin antagonistlerinin intraspinal olarak uygulanmasının opioid tip SOA'yi bloke ettiği gösterilmiştir. NMDA reseptör antagonistlerinin opioid ve opioid olmayan tip SOA yanıtını bloke ettikleri bilinmemektedir. Histamin deplesyonu ve histamin H<sub>1</sub> reseptör blokörleri opioid olmayan SOA yanıtını bloke etmişlerdir.

SOA'nın nöroanatomik substratlannın opiat ve stimülasyonla oluşturulan analjezi ile benzer olduğu sanılmaktadır. Cannon ve ark (1982) periaqueductal gri cevherin ventral ve dorsal bölgelerine stimülasyon elektrodları yerleştirerek sırasıyla naloksona duyarlı ve duyarsız analjezik etki elde ettiler. Opioid tip SOA yanıtını oluşturan stresörlerin kronik uygulanması sonucu sadece ventral bölgede stimülasyonla oluşturulan analjezi eşiği artmıştır. Opioid olmayan tip SOA yanıtını oluşturan stresörlerin kronik uygulanması ise ventral ya da dorsal bölgede stimülasyonla oluşturulan analjezi eşliğini değiştirmemiştir. Bu sonuçlar, sadece opioid tip SOA'ının stimülasyonla oluşturulan analjezi ile çapraz tolerans gösterdiğini ve bu iki analjezinin ortak substratlar kullandığını düşündürmektedir.

#### **Çevresel etkiler**

Sıçanların daha önce ayak şoku uygulanan bir ortama, ayak şoku uygulanmaksızın tekrar konulması ile analjezi yanıtı görülmektedir. Bu fenome "şartlı analjezi" adı verilmektedir. Denekler stres varlığında sadece intrinsik ajan sistemini aktive etmezler, ayrıca bu sistemin aktivasyonu sırasında çevresel ya da davranışsal ya da şartlı korku gibi işaretlerle önceden karşılaşınca bu sistemi aktive etmeyi öğrenirler. Duncan ve ark. (1987) maymunları ışık işaretini sonrası bir kola basmak üzere eğittiler ve kola basıldığı zaman zararlı bir ışın stimulusu cilde uyguladılar. Daha sonra yapılan incelemelerde zararlı stimulus uygulanmadan çok daha önce, ışık işaretini ile ajan duyusunu taşıyan dorsal boynuz hücrelerinin aktive olduğunu gösterdiler. Bu çalışma ajan duyusunu iletten nöronların sadece zararlı stimulusla değil zararlı stimulus sırasında çevresel faktörlerle de aktive edildiğini göstermektedir. Şartlı analjezi yanıt sistemin ve intraspinal nalokson uygulanması ile ortadan kaldırılmıştır. Morfine tolerans gelişen deneklerde şartlı analjezi yanıtını inhibe olmaktadır. Santral muskarinerjik sistem de bu cevapta rol oynamaktadır. Hipofizektomi veya adrenalektominin şartlı analjeziyi etkilememeleri şartlı analjezisinin nöral kökenli olduğunu göstermektedir. Bilateral dorsolateral funikulus kesiği, ventral medulla lezyonları ve deserebrasyon şartlı analjeziyi inhibe etmektedir.

#### **SOA'nın insanda uygulamaları**

SOA yanıtı insan deneklerde de sural sinire kaçınılmaz elektrik stimulasyonu uygulanarak gösterilmiştir. Stres faktörü olarak düşünülen akupunktur ve transkutanöz elektriksel cilt stimülasyonunun kullanılan stimülasyon parametrelerine bağlı olarak opioid ve opioid olmayan analjezi oluşturdukları bilinmemektedir. Akut eksersiz uygulamasının da analjezi oluşturduğu gösterilmiştir. Korku, anksiyete durumlarında, zorlu problemlerin çözümü sırasında normal insanlarda naloksona duyarlı antinosisepsyon görülmektedir. Postravmatik stres bozukluğu olan, Vietnam savaşına katılmış kişilerde serebrospinal beta-endorfin düzeyi yüksek bulunmuş ve bu kişilere savaş hatırlatan video filmi seyrettirildiğinde termal ajan uyarıları ile naloksona duyarlı bir analjezi yanıtı elde edildiği gösterilmiştir.

**Sonuç**

SOA nöronanatomik ve nörokimyasal temellerinin ortaya konulması ağrı tedavisine yeni bir yön kazandıracaktır. Özellikle opioid olmayan SOA sisteminin aktivasyonu ile opioidler kadar potent, ama tolerans ve bağımlılık gibi yan etkilerden uzak bir analjezi yanımı elde edilebilmektedir. Narkotik olmayan santral etkili analjezik ilaç geliştirilmesinde opioid olmayan SOA nörokimyasının ortaya konulması önemli olabilecektir.

**Kaynaklar**

Bonica, J.J.: The Pain. 2nd Ed, Lea&Febiger, Philadelphia, 95-121, 1990.

Guieu, R., Blin, O., Pouget, J., Sematrice, G. : Nociceptive threshold and physical activity. Can. J. Neurol.Sci. 19, 69-7, 1992.

Guillemin, R., Vargo, T., Rossier, J., Minick, S., Ling, N., Ruvier, C., Vale, W., Bloom, F.E. : Beta-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. Science 197:1367-1368, 1977.

Johnson, E.O., Kamilaris, T.C., Chrousos, G.P., Gold, P.W. : Mechanisms of stress : A dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. Neuroscie. Biobehav. Rew. 16, 115-130, 1992.

Kelly, D.D., ed : Stress-induced analgesia. Ann. NY Acad. Scie. 467, 1986.

Lewis, J.W., Tordoff, M.J., Sherman, J.E., Liebeskind, J.C.: Adrenal-medullary enkephaline-like peptides may mediate opioid stress analgesia. Science 217, 557-559, 1982.

Pitman, R.K., Van Der Kolk, B.A., Scott, P.O., Greenberg, M.S. : Naloxone-reversible analgesic response to combat related stimuli in posttraumatic stress disorder. Arch. Gen. Psychiatry 47, 541-544, 1990.

Terman, G.W., Morgan, M.J., Liebeskind J.C. : Opioid and non-opioid stress analgesia from cold water swim : importance of stress severity. Brain Res. 372, 167-171, 1986.

Terman, G.W., Morgan, M.J., Leibeskind, J.C.: Opioid and nonopiod stress analgesia from cold water swim : importance of stress severity. Brain Res. 372:167-171, 1986.

Terman, G.W., Shavit, Y., Lewis, J.W., Cannon, J.T., Liebeskind, J.C. : Intrinsic mechanism of pain inhibition: Activation by stress. Science 226:1270-1277, 1984.

Vaccarino, A.L., Clavier, M.C. : Blockade of tolerance to stress-induced analgesia by MK-801 in mice. Pharm. Biochem. Behav. 56, 435-439, 1997.

Vaccarino, A.L., Nores, W.L., Soignier, R.D., Olson, R.D. : The role of corticosterone in the blockade of tolerance to morphine analgesia by formalin-induced pain in the rat. Neuroscie. Lett. 232, 139-142, 1997.