

STRESE CEVAP

Pelin Arıbal Kocatürk*

ÖZET

Bu yüzyılın ortalarından beri, stresin immüniteyi ve hastalıklara rezistansı etkileyebildiği düşüncesi pek çok çalışmanın konusunu oluşturmuştur. Stres hastalıkların patogenezi nasıl etkileyebilir, ve kişiler arasında strese bağlı hastalıklara karşı değişen duyarlılığı nasıl açıklayabiliriz?

Stresin insan metabolizması üzerine otonom sinir sistemi, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı ve hormonal araçlar ile etkidiği düşünülmektedir.

Bu derlemede, strese karşı oluşan fizyopatolojik cevabın uzun ve kısa dönem etkileri incelenecektir.

Anahtar kelimeler: Stres, Adaptasyon, Hormon, İmmün

SUMMARY

Response to Stress

The concept that stress may influence immunity and resistance to disease has been the subject of several investigations since the middle of the century. How does stress influence the pathogenesis of disease, and what is the variation in vulnerability to stress-related diseases among people?

Stress, is thought to influence the human metabolism through autonomic nervous system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and hormone mediated alterations.

This article reviews the short and long-term effect of physiopathologic response to stress.

Key words: Stress, Adaptation, Hormone, Immunity

Stres, çeşitli etkenlerin sebep olduğu, vücut çalışmasında dengesizlik, sinir sisteminde bozukluk ve psik gerilimle karakterize bir durumdur (1). Hoşa gitmeyen bir olaydan sonra sıkıntılı kişi fizyolojik, duygusal, kavrayış ve davranışsal değişiklikler ile bu olaya cevap verir. Kişiler durumlardan çok etkilenmediklerini düşünürler de, farkında olmadan reaksiyon geliştirebilirler (2). En stres verici yaşamsal olaylar; kontrol edilemeyen, istenmeyen ve kişinin dayanabileceğinden fazla iş yükü ile yüklendiği durumlardır (3). Stres faktörleri (stressörler) geniş kapsamlıdır; soğuk, sıcak, x ışınları, azalmış oksijen kaynağı, travma, cerrahi ve medikal tedavi, enfeksiyonlar, malnütrisyon, ağrı, obezite, yaşlılık, adrenalin, insülin, tüberküloz basili, uzamış müsküler egzersizler, depresyon, anksiyete, kızgınlık, bağımlılıklar stres faktörlerinin ancak birkaç tanesini oluşturmaktadır (4).

Dış çevrede veya vücudun kendisinde bir değişiklik sonucu hücrede veya doku sıvısında meydana gelen kimyasal veya fiziksel dengesizlik fizyolojik stres olarak

tanımlanır. Fizyolojik stresin üç komponenti vardır. Bunlar; eksojen veya endojen stres faktörleri, stres faktörlerinin oluşturduğu kimyasal veya fiziksel dengesizlik ve vücudun buna adaptasyon cevabıdır (5).

Vücudun stressörler karşısında stabilitesini koruma yeteneğine (adaptasyon yeteneğine) "Allostaz" adı verilmektedir. Bu terim son dekada kullanılmaya başlanmıştır. Allostaz sırasında, otonom sinir sistemi, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı, kardiyovasküler, metabolik, ve immün sistemler internal ve eksternal strese karşı vücudu korurlar (6). "Genel Adaptasyon Sendromu" olarak isimlendirilen, stresin biyolojik sendromunda ise, stressörün etkisiyle şu değişiklikler göze çarpmıştır: adrenal gland korteksinde genişleme, timus ve diğer lenfoid yapılarda atrofi, mide ve duodenumda kanayan ülserler. Daha sonra bu sendromun üç safhası olduğu belirlenmiştir (5, 7):

1. Alarm Safhası: Santral sinir sistemi (SSS) harekette geçer, vücut savunma sistemleri mobilize

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyopatoloji Bilim Dalı, Öğretim Görevlisi

olur. Stressör hipofiz glandını ve sempatik sinir sistemini tetikler.

2. **Rezistans veya Adaptasyon Safhası:** Adrenal hormonlardan kortizol, norepinefrin (NE) ve epinefrin (E) yüksek düzeyde salgılanır.
3. **Tükenme (Bitkinlik) Safhası:** Adaptasyon başarıları olmaz ve stres süreklilik gösterir ise kompanzatuvar mekanizmalar yıkılır, immün sistem baskılanır, kalp, böbrek problemleri ve diğer bazı hastalıklar başlayabilir.

Stresin bitimi ile, inaktivasyon gerçekleşir ve kortizol, katekolamin sekresyonları başlangıç değerlerine geri dönerler. Ancak inaktivasyon yeterli gerçekleşmez ise, stres hormonlarına maruziyet aşırı uzayabilir. Haftalar, aylar ve yıllar süresince stres hormonlarına maruz kalma allostatik yüke ve bu durumun fizyopatolojik sonuçlarına sebep olabilir. Allostatik yükün beraberinde görülen dört farklı durum göze çarpmaktadır. Bunlardan birincisi sık sık stres faktörü ile karşılaşmadır, örneğin sık yükselen kan basıncı ateroskleroza ve sonuçta myokard infarktüsüne sebep olabilir. İkinci durumda aynı tipte stressörün tekrarlanmasına rağmen adaptasyon gerçekleşmeyebilir, örneğin topluluk karşısında konuşma yapan kişilerin yaklaşık % 10'unda her seferde aynı stres cevabı ortaya çıkabilir. Üçüncü tip allostatik yük gelişim durumu ise stres geçtikten sonra da allostatik cevabın sona ermemesidir, uzamış stres cevabı ortaya çıkar. Örneğin, bir sebeple depresyona girmiş bir kadında kronik olarak orta derecede yüksek seyreden kortizol seviyeleri kemik mineral yoğunluğunun azalmasına, kemik oluşumunun inhibe olmasına neden olabilir. Dördüncü ve son tipte ise bazı allostatik sistemlerin yetersiz cevabı diğer bazı araçların seviyelerinin artışına sebep olabilir, örneğin strese yanıt olarak kortizol sekresyonunun artmadığı durumlarda kortizolün üzerinde baskı kurabildiği inflamatuvar sitokinlerin sekresyonu beklenenin üstünde yüksek olabilir (6).

STRESTEN KORUNMA

Stres faktörü vücudun denge durumunu bozmaya yöneliktir. Ancak vücut buna karşılık farklı sistemleri harekete geçirerek denge durumunu korumayı amaçlar. Homeostazis; vücudun dinamik kararlı durumudur, turnover reaksiyonlarının net etkisidir (8). Stres faktörleri dinamik kararlı durumu değiştiren bir seri reaksiyonlara yol açarlar. Örneğin, hem sıcak hem de soğuğa karşı adaptasyon cevabı gelişir. Fizyolojik olarak ısı stresine maruz kaldığında periferik vazodilatasyon meydana gelir, periferik rezistans düşer, kalp

hızı ve kardiyak debi artar. Cilt ve hava arasındaki gradient yeterli ise, konvektif ısı iletimi artarak denge sağlanır. Sağlanamazsa ya da termal yük fazla ise terleme olur. Bu mekanizmalar yetersiz kalır ise vücutta ısı depolanır ve vücut ısı yükselir. Soğukta ise, periferik vazokonstriksiyon yoluyla bir ölçüde sıcak korunur. Cilt ısı düşer ve cilt-çevre gradienti azalır. Titreyerek ve kasları hareket ettirerek ısı üretim hızı artırılabilir. Ancak uzun süreli titreme ve istemli çalışma uzarsa bitkinlik hissi ve uyku arzusu uyanır. Daha uzun süre soğuğa maruziyet vücutta devamlı soğumaya yol açar ve kalp ısı önemli ölçüde düşer (4, 9).

STRES CEVABININ DÜZENLENMESİ

Stres cevapları SSS ve endokrin sistemlerce başlatılır, özellikle kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) hipotalamustan, NE lokus seruleustan salgılanır, hipofiz ve adrenal gland devreye girer (10). Bu sistemlerin aktivasyonu adaptif enerjiyi SSS'e ve stresli vücut kısımlarına yönlendirir. Norepinefrin salınımı, artmış anksiyete, artmış dikkat durumlarında ve diğer korumacı emosyonel cevaplar durumunda devreye girer (11). Diğer yandan, stressörlere karşı adaptasyonun ve kabullenmenin sağlanmasında ve ortaya çıkan depresyon ve anksiyetede serotonerjik sinir sisteminin de ilişkili olduğu saptanmıştır. Tekrarlayan kısa veya uzun süreli streslere uyumda postsinaptik 5-hidroksitriptamin seviyelerinin artmasının gerekli olduğu da bulunmuştur (12). Stres süresince sempatik sinir sistemi aracılığı ile kan akımına adrenal gland medullasından katekolaminler (E, NE, ve dopamin) karışır. Simültane olarak ön hipofiz glandından prolaktin, büyüme hormonu (GH) ve kortikotropin (ACTH), arka hipofiz glandından da antidiüretik hormon (ADH) salgılanır. Kortikotropin adrenal glandın korteksini stimüle eder ve kortizol salgılatır. Tiroid hormonu ise stres döneminde baskılanmıştır, ayrıca üreme ve büyüme durmuştur ve bu olaylar stres süresince enerjinin korunumuna yardımcı olur (11).

Katekolaminler

Stres cevabı süresince oluşturulan NE primer olarak sempatik sinir sisteminden salgılanır. Çok az miktarda adrenal NE distal dokulara ulaşabilmektedir (13). Stres boyunca, NE kan basıncını periferik damarları kasarak yükseltir. Aynı zamanda gastrointestinal aktiviteyi inhibe eder ve pupili dilate eder (14). Epinefrinin, NE'le bazı etkileri aynıdır, ancak E'nin kardiyak olaylar üzerine daha büyük bir etkisi vardır. Epinefrin kardiyak debiyi ve kan basıncını artırır. Epinefrin iskelet kası kan da-

marlarını genişletir. Metabolik olarak E, kasta ve diğer organlarda glukoz alımını azaltır ve pankreastan insülin salgılanmasının azalmasına yol açarak geçici hiperglisemiye neden olur. Bu olay hipogliseminin gelişmesini ve glukozun periferik dokulardan alınmasını önleyerek SSS için koruyucu rol oynar. Yine stres süresince E aynı zamanda serbest yağ asitlerini ve kolesterolü mobilize eder. Epinefrinin metabolik yolu, kortizolün metabolik yoluna yardımcıdır. Tüm bu etkiler vücudu dış etkilere karşı korur. Stres faktörleri sıklıkla katekolamin salınımında artışla birlikte, egzersiz, termal değişiklikler ve akut emosyonel stresler sonrasında adrenal medulladan salgılanırlar.

Kortizol

Kortizol diğer hormonlar (glukagon, E, GH) tarafından başlatılan kan glukozu artışına katkıda bulunur, bu etki diğer hormonlar için "permissive" olarak tanımlanır. Kortizol aynı zamanda, karaciğerde proteinlerin sentez hızını artırır, ancak kasta, lenfoid dokuda, adipoz dokuda, deride ve kemikte katabolik etkisi mevcuttur. Proteinlerin yıkımı ile negatif nitrojen dengesi oluşur ve dolaşımda amino asitler artar. Kortizol aynı zamanda vücutta bazı bölgelerde (ekstremitelerde) lipolizi ve diğerlerinde lipogenezi (yüz ve gövde) artırır (14).

Kortizol, periferik kanda eozinofilleri, lenfositleri ve makrofajları azaltır. Yüksek dozlarda kortizolün timusta, dalakta ve lenf nodlarında bulunan, lenfoid dokuda atrofi yarattığı bilinmektedir (14). Kortizol antikorlara immün cevabı direkt olarak etkiler. İmmün ce-

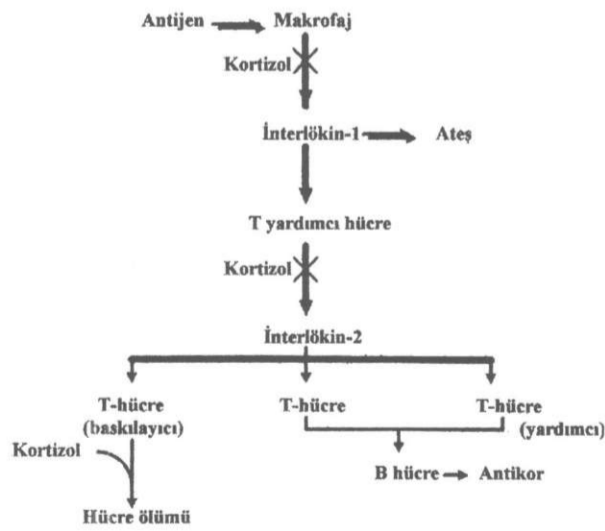
vabın inhibisyonunun mekanizması mültifaktöriyeldir. Kortizol hem makrofajlardan interlökin-1 (IL-1) hem de yardımcı T hücrelerinden IL-2 salgılanmasını inhibe eder, bu olay T hücre cevabını ve aynı zamanda ateş oluşumunu bozar. Azalmış yardımcı T hücreleri azalmış B hücrelerine ve azalmış antikor oluşumuna sebep olur (Şekil 1)(4, 15).

Kortizol kemik iliğinden polimorfonükleer lökositlerin salgılanmasını kuvvetlendirir, bu olay onların kanda sayılarının artışına sebep olur ancak etkinlikleri azalmıştır. Glukokortikoidler, lökositlerin inflamasyon bölgesinde birikimini ve inflamatuvar mediyatörlerin lökositlerden salgılanmasını önler (örn., kininler, plazminojen aktive edici faktör, prostaglandinler, histamin) (14). Kortizol, fibroblast proliferasyonunu ve fonksiyonunu inflamatuvar alanda inhibe eder. Bu inhibisyon azalmış yara iyileşmesine, enfeksiyona eğilim artmasına ve azalmış inflamatuvar cevaba neden olur. Gastrointestinal yolda, kortizol gastrik salgınımı artırır, müközal ülserasyon meydana gelebilir. Kortizol lüteinizan hormon, östrodiol ve testosteronun salgılanmalarını baskılar. İnhibe edici etkiler seks steroidlerinin hedef dokularını bu hormona dirençli hale getirir ve olay hipogonadizm ile sonuçlanabilir (10). Ayrıca ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda aç olarak soğuğa maruz bırakılan deney hayvanlarında timusta atrofi gelişmesinden de kortizolün sorumlu olduğu saptanmıştır, çünkü glukokortikoidler hem invivo hem de invitro lenfositlerin programlı hücre ölümünü başlatma yeteneğine sahiptirler (7).

Stres sırasında kortizol salgılanmasının yaşam için neden çok gerekli olduğu tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ancak stres sırasında salgılanan kortizolün en önemli etkilerinden birisi, stres süresince pek çok inflamatuvar aracının üretimini ve biyolojik etkilerini kısmen baskılamasıdır. Bu kısmi baskılama mekanizması olmasaydı salınan ürünler şoka ve vasküler dekompanzasyona yol açabilirdi. Kortizol aynı zamanda stres süresince kardiyovasküler fonksiyonların stimülasyonu açısından da önem taşımaktadır çünkü bu dönemde diğer kompensatuvar sistemler kortizole göre daha az etkilidirler (16). Kortizol ile artan glukoneogenezin de vücut dokularına özellikle de sinir hücrelerine gerekli glukozu (enerjiyi) sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca kortizol, E ve NE'e vasküler duyarlılığı da artırır (4, 16).

Endorfinler

Stressörlere cevap olarak β -endorfinler kana salgılanırlar. Kortikotropin ve β -endorfin sekresyonu CRF ile stimüle edilir. Kanıtlar göstermektedir ki, β -Endor-



Şekil 1. Kortizolün hüresel aracılı immün cevap üzerine etkileri. (McCance KL, Shelby J; 1994)

fin ACTH sekresyonunu regüle edebilir, ve ACTH ile beraber, hipotalamik CRF sekresyonunu inhibe ederek stres cevabının olası baskılayıcı yolunu oluşturur (16, 17). Artmış β -endorfin seviyeleri ağrı eşliğinde paralel artış ile beraberdir. Dans, hızlı koşu ve bazı spor çeşitlerinde β -endorfin düzeyleri kanda yüksek bulunmuştur. β -endorfin öfori ve rahatlama duygusunda da rol oynar (18).

Büyüme Hormonu (Somatotropin)

GH seviyeleri kanda farklı stres verici stimuluslar sonrasında örneğin, kardiyak kateterizasyon, elektroşok tedavisi, gastroskopi, cerrahi girişim, ateş ve fiziksel egzersiz sonrasında artar. Psikolojik stimuluslar artmış GH seviyeleri ile beraberdir, örneğin, sınavlar, fizyolojik performans testleri, yorucu egzersizler gibi. Pek çok durumda, GH'daki bu artış kortizol sekresyonundaki artışa paralel görülmektedir. Stres cevabının uzaması GH'nun ve hedef dokularda diğer büyüme faktör etkilerinin baskılanmasına yol açar (4, 19).

Prolaktin

Prolaktin seviyeleri plazmada stres verici farklı stimuluslar ile yükselir; örneğin, gastroskopi, proktoskopi, pelvik muayene ve cerrahi girişim gibi. Prolaktin aynı zamanda parşütle atlama ve sınav sonralarında da yüksek bulunmuştur. Prolaktin GH gibidir, ancak sekresyonu için katekolamin veya kortizol seviyelerinde artışa yol açan stimulusdan daha yoğun bir stimulus gerektirmektedir (4).

Testosteron

Testosteronun kan seviyeleri, anestezi, cerrahi, maraton koşumu, dağa tırmanma, psikolojik stimuluslar, okulda sıkıntılar, akut hastalık, respiratuvar yetmezlik, yanık, konjestif kalp yetmezliği gibi stres verici stimuluslar sonrasında azalır (4). Testosteron seviyelerini azaltan mekanizmada kortizolün rol oynadığı düşünülmektedir.

STRESİN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

Son araştırmalar immün sistem, sinir ve endokrin sistemleri arasındaki düzenleyici olaylar üzerinde yoğunlaşmıştır (Şekil 2).

Uzun zamandan beri bilinmektedir ki, stres verici stimuluslar immün fonksiyonların baskılanmasına yol açabilirler, örneğin in vitro lenfositlerin mitojenlere yanıtı baskılanabilir, veya vücuttan enfeksiyonun temizlenmesi gecikebilir. Genel olarak, SSS'de immün fonksiyonları modüle edebilecek iki esas yolun üze-

rinde durulmaktadır. Bunlardan birincisi; çoğu lenfatik dokunun direkt sempatik innervasyona sahip olmasıdır. Diğer ise; sinir sisteminin hem direkt hem indirekt olarak pek çok farklı hormonun salgılanmasını, özellikle kortikosteroidleri, GH, E ve tiroksini, kontrol etmesidir.

Lenfositler, pek çok hormonlar, nörotransmitterler ve nöropeptidler için reseptörler bulundurlar, bunların arasında steroidler/katekolaminler, enkefalinler, endorfinler, substans P ve vazoaaktif intestinal peptid sayılabilir. Ancak özellikle, kortikosteroidlerin, endorfinlerin ve enkefalinlerin streste salınarak immüno-supresif etki gösterdikleri bilinmektedir (22, 23).

Patojene veya allerejene karşı immün cevapta öncelikle akut faz cevabı ve immünolojik hafıza oluşturulur. Stressörün daha sonraki etkisi geç tip hipersensitivite cevabına yol açar, akut stres sonrası oluşan hafıza ile lenfosit ve makrofaj trafiği hızlanır ve gerekli bölgelere immün aracı hücreler hızla ulaştırılır. Akut stres lenfositlerin ve makrofajların vücutta yeniden dağılımına ve deri, lenf nodları ve kemik iliği gibi bölgelerde yoğunlaşmasına sebep olur. Bu trafik büyük ölçüde glukokortikoidlerle sağlanır. Akut strese bağlı adrenal sekresyonun etkileri yaklaşık üç-beş günde sona erer. Genellikle patojene veya tümör hücrelerine karşı immünolojik hafıza yarar sağlar ancak bazen tam ters olarak immünolojik hafıza otoimmün veya allerjik cevaba yol açabilir ve stres bu durumu daha da arttırabilir. Kronik streste ise dolaşımda azalmış lenfosit sayısından dolayı geç-tip hipersensitivite cevabında azalma görülebilir (6).

Pineal glandın da immün cevabın düzenlenmesinde rolü vardır ve immünitinin sirkadyen ritminin belirgin etkilerine aracılık eder. Melatonin üretiminin blokajı immün cevabın süpresyonu ile sonuçlanırken yeniden melatonin verilmesi etkileri tam tersine çevirmektedir (24). İmmünomodülasyondaki bu yol uyku bozukluklarında gözlenen immün değişikliklerin düzeltilmesinde ve sirkadyen ritmin bozulduğu diğer durumlarda kullanılabilir.

Fonksiyon gören immün sistem üzerinde stres cevabının direkt etkisi hipotalamik ve hipofiz peptidleri aracılığıyla ve otonom sinir sisteminin sempatik dalının ürünleri yolu ile ortaya çıkmaktadır. İmmün hücrelerin, yüzey β -adrenerjik ve serotoninerjik reseptörleri ve aynı zamanda ACTH, CRF, endorfinler, GH, ve steroidler için de reseptörleri vardır (25). Elde edilen kanıtlara göre, CRF'nin, stres oluşturan pekçok durumda immün fonksiyonlarda meydana gelen değişikliklerde primer mediyatör olabileceği üzerinde durul-

gerçekleşir. Bu etkiler ateş, yavaş uyku dalgalarının başlaması ve anoreksi ile kendini gösterir. Bunlar enfeksiyona ve kansere karşı adaptif cevaplardır (4).

STRESİN KARDİYOYOVASKÜLER SİSTEM VE BEYİNDE ETKİLERİ

Kronik stres ile yorgunluk hissi, enerji eksikliği, iritabilite ve demoralizasyon beraberinde fibrinojen sisteminde ve plateletlerde artmış reaktiviteye yol açar, bu olay myokard infarktüsü riskinin artmasına sebep olur. Stresle artmış kan basıncı, artmış sol ventrikül kitle indeksi ve ilerleyen ateroskleroz da bu olaya hız kazandırır.

Sık tekrarlayan stres beyinde, kortizol reseptörlerince zengin hipokampüste, etkisini gösterir. Hipokampus, olayların zaman ve yerinin hatırlanmasında ve kelime hafızasında önemli bir merkez olarak rol oynar. Glukokortikoidler de reseptörleri aracılığı ile bu olayda görev alırlar. Hipokampus ayrıca hipotalamus-hipofiz aksının cevabını inhibe edici rol de taşımaktadır. Ancak kronik stres durumunda hipokampüste disfonksiyon ve hafızada bozukluklar ortaya çıkabilir. Akut dönemde kortizoldeki artış hipokampus ve temporal lobun görevi olan kısa-sürelili hafızada aksmaya yol açabilir, genellikle bu etki geri dönüşümlüdür. Ama uzamış stres durumlarında, glukokortikoidlerin ve eksitatuvar amino asit nörotransmitterlerin, stres süresince ve sonrasında salınımları sonucu hipokampusün CA3 bölgesinde piramidal nöronların dendritlerinde atrofi gelişebilir. Bu stres bir süre sonra sonlanırsa bu durum gerileyebilir. Ancak aylar, yıllar süren streslerde olay hipokampal nöronların ölümü ile sonuçlanır. Yaşlanmış ratlarda yapılan çalışmalarda, uzun süreli stresin bazı biyolojik belirteçlerin ortaya çıkışına sebep olduğu, hipokampal piramidal nöronlarda kayıp ve CA1 bölgesinde kalsiyum-bağımlı mekanizma ile piramidal nöronlarda eksitabilite artışı ve yıkıma neden olabildiği saptanmıştır. Glukokortikoidler, hipokampüste kalsiyum akımını kuvvetlendirerek bu etkilere aracılık ederler. Yaşlı ratlarda, stres sonrasında eksitatuvar amino asitlerden glutamatın hipokampüste inatçı salgılanımı yine dejeneratif değişikliklerde, atrofi ve nöronal kayıpta etkili görülmüştür (6).

STRESİN SİNDİRİM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Strese bağlı mukozal hastalıklar, ağır klinik tablolar süresince ve en sık olarak yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ortaya çıkar. Mukozal lezyonlar, ciddi yanıkta (Curling ülserleri), SSS hastalığında, travma veya cerrahi (Cushing ülserleri) durumlarında ve alkol,

kortikosteroidler, aspirin, antiinflamatuvar ilaç kullanımını sırasında, allerjenler ve toksinler etkisiyle de gelişebilmektedir. Etiyolojide, mide mukozasını koruyan faktörler arasındaki dengenin bozulması söz konusudur, lezyonlar akut stresi izleyen birkaç saat içerisinde meydana gelebilmektedir. Kanama yaklaşık % 10 oranında gerçekleşebilmekte ve mortalite riskini arttırmaktadır (21).

FİZİK STRESİN PROTEİN DENGESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Enfeksiyon, travma ve diğer fizik stres durumları inflamatuvar reaksiyonlara yol açar. Enerji gereksinimi ve azot kaybı bu durumlarda artar. Kritik hastalıklarda normalde günde 12 g olan idrarla azot kaybı %50-100 oranında artar. Bir gram idrar azotu 30 g yağsız vücut dokusunu temsil ettiğinden, böyle hastalarda günde 0,6 g kas dokusu kaybı olur. Adaleden kana verilen amino asitler kısmen yakıt olarak kullanılır; kısmen karaciğer ve diğer viseral organlar tarafından alınır. Bu şekilde protein somatik organlardan, yaşam için daha önemli olan viseral organlara kaydırılmış olur. Bu protein kaydırılmasında hormonal ve diğer faktörlerin de rolü vardır. Bu faktörlerin başlıcaları; kortizol, glukagon, E, GH, IL-1 ve tümör nekrotize edici faktör (TNF)'dür. Protein enerji eksikliği devamlılık gösterirse, viseral protein miktarı azalır ve bunlarla ilgili işlevlerde bozulmalar saptanır (20).

STRESE YANIT OLARAK GELİŞEN REAKSIYONLAR

Stres verici olaylara karşı emosyonel cevaplar üç farklı tipte reaksiyon ile kendini gösterebilmektedir;

1. Strese akut reaksiyonlar: Kısa süren stresli olaylara karşı emosyonel cevaplardır. Anksiyete, depresyon, iritabilite, konsantrasyon güçlüğü, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile palpasyon ve tremor ortaya çıkar. Genellikle birkaç günde düzelir.

2. İntibak bozuklukları: Ciddi hastalık durumları ve uzamış stres verici olayların sonunda gerçekleşir. Depresyon, iritabilite, az uyku ve otonom belirtiler mevcuttur. Hasta hastalığın ciddiyetini bildiği halde durumu reddedebilir. Bu cevaplar hastayı yüksek derecede anksiyete veya depresyondan koruyabilir ve erken dönemde olaylara adaptasyonunu kolaylaştırabilir, ancak uzun sürmesi durumunda hastanın problemini çözmesini zorlaştırır

3. Post-travmatik stres: Yoğun, uzamış ve bazen gecikmiş bir cevap olarak karşımıza çıkar. Büyük bir trafik kazasından veya diğer ciddi fiziksel travmalar-

dan sonra görülür. Bu tür reaksiyonlar herkesi etkileyebilir, ancak kişi çocuk veya yaşlı ise, ya da geçmişte bir psikiyatrik bozukluk yaşamışsa olay daha ciddiye kazanır (21).

STRES FAKTÖRÜNÜ KABULLENME

Bir olay bir kişi için stres vericiyken bir diğeri için olmayabilir. Çalışmalar göstermiştir ki pek çok stres faktörü, örneğin açlık veya ısı değişiklikleri, eğer psikolojik faktörler minimal ise, fizyolojik stres cevabı oluşturmayabilir. Stres dolu olayların ve ruhsal durumun AIDS enfeksiyonunda, diabette ve multiple sklerozda da başlangıç döneminde etken olduğu gösterilmiştir. Stres dolu olayların tesirinin azalmasına yarayan psikolojik cevaplar ise savunma mekanizmaları ve kabullenme stratejileridir. Savunma mekanizmaları pek çok şekli ile karşımıza çıkabilir. Bunlardan en önemlileri, inkar ve regresyondur. İnkâr, sıkıntıya sokan olayı yok saymadır. Stres verici olayın hemen ardından görüldüğünde inkar adaptif bir cevaptır çünkü olayın etkisini azaltır, ancak devamlılık gösterirse o zaman maladaptif olarak kabul edilir, çünkü kişi problemi çözmek için gerekli adımları atamaz. Regresyonda ise kişi uygun davranış şeklini gerekenden daha erken dönemde benimser. Akut dönemde bu cevap kişi bakım istediği için adaptif olabilir, ama devamlılık gösterirse iyileşmede kişi kendi aktif rolünü oynayamaz.

Kabullenme stratejileri de adaptif veya maladaptif olabilir. Adaptif kabullenmede kişi tüm koşulları yoklar ve şartların değiştirilemeyeceğini anlar, diyetini gerektiği gibi düzenler, hafif egzersizlerle kuvvetten düşmemeye gayret eder. Maladaptif stratejilerde ise kişi sıkıntısını yok edeceğini düşünerek aşırı alkol ve ilaç kullanır, beslenmesine dikkat etmez (6, 21).

Strese hassasiyeti belirleyen faktörler arasında; yaş, sosyo-ekonomik durum, cinsiyet, sosyal destek durumu, kişilik, kendine güven, genetik, yaşamsal olaylar, geçmiş deneyimler ve mevcut sağlık durumu sayılabilir. Bir çalışmada sosyal destek ve hastabakıcı sağlanan kişilerin psikolojik ölçütlerinin ve immün fonksiyonlarının (doğal öldürücü hücre aktivitesi) 6 haftada düzelme gösterdiği görülmüştür. Başka bir çalışmada, rekürren metastatik meme kanserli kadınların rutin bakımları yanında haftalık psikoterapi ile desteklenmeleri halinde destek almayanlara oranla ortalama 18 ay daha uzun yaşayabildikleri saptanmıştır (28).

Sonuç olarak, kısa veya uzun süreli stres verici yaşamsal olaylar vücutta farklı sistemleri etkileyerek hormonal, immün düzeylerde ayrıca kalp ve beyin gibi yaşamsal organlarda karmaşık olaylar zincirine sebep olurlar. Kişinin stres faktörüne karşı adaptif kabullenme stratejilerini doğru kullanabilmesi ise stresin üstesinden gelmesi konusunda anahtar rolü oynayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kocatürk U. Açıklamalı Tıp Terimleri Sözlüğü. 6. basım. 1994; 730.
2. Ostell A. Coping, problem-solving, and stress: A framework for intervention strategies. *Br J Med Psychol* 1991; 64: 11-24.
3. Irwin M, Daniels M, Smith T ve ark. Impaired natural killer activity during bereavement. *Brain Behav Immun* 1988; 1: 98-104.
4. McCance KL, Shelby J. Stress and Disease. In: McCance KL, Huether SE, eds. *Pathophysiology of Diseases*. 2nd ed. Mosby-Year Book, Inc., 1994; 299-317.
5. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Med* 1946; 6: 117-230.
6. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *New England J Med* 1998; 338: 171-179.
7. Morishita S, Nishi Y, Sato EF ve ark. Cold-stress induces thymocyte apoptosis in the rat. *Pathophysiology* 1997; 4: 213-9.
8. Cannon WB. Stresses and strains of homeostasis. *Am J Med Sci* 1935; 189: 1-14.
9. Billings CE. Effects of physical agents. In: Sodeman WA, Sodeman TM, eds. *Sodeman's, Pathologic Physiology, Mechanisms of Diseases*. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1985; 1059-82.
10. Chrousos GP, Gold PS. The concepts of stress and stress system disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis. *J Am Med Assoc* 1992; 267: 9: 1244-52.
11. Vollhardt LT. Psychoneuroimmunology; A literature review: *Am J Orthopsychiatric* 1991; 61:1: 35-47.
12. Hayashi M, Takeda H, Takada K ve ark. Age-related decline in emotional adaptability to short-term stressful situation: The participation of the monoaminergic nervous systems in the cerebral limbic system. *Pathophysiology* 1998; 5: 125-30.
13. Herd JA. Cardiovascular response to stress. *Physiol Rev* 1991; 71: 1: 305-30.
14. Granner DK. Hormones of the adrenal medulla. In: Murray RK, eds. *Harper's Biochemistry*. 21st ed. New York, Lange Medical Books, 1988.

15. Parslow TG. Lymphocytes and lymphoid tissues. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, eds. *Medical Immunology*. 9th ed. Appleton and Lange, 1997: 43-62.
16. Gill GN. Endocrine and reproductive Diseases. In: Wyngarden B, Smith LH, Bennett JC, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 19th ed. Philadelphia-W.B. Saunders, 1992: 1194-397.
17. Calogero A, Galluci WT, Gold PW ve ark. Multiple regulatory feedback loops in hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion. *J Clin Invest* 1988; 82: 767-74.
18. Colt EWD, Wardlaw SL, Franz AG. The effect of running on plasma b-endorphin. *Life Sci* 1981; 28: 1637-40.
19. Schalch DS. The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man. *J Lab Clin Med* 1967; 69:256-69.
20. Uysal AR. Beslenme. *Klinik Bilimleri Giriş Ders Kitabı V*. Antip A.Ş., Ankara, 1997: 353-70.
21. Gelder MG. Reactions to stressful events and Misiewicz JJ, Pounder RE. Peptic Ulceration. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, eds. *Oxford Textbook of Medicine*. 3rd ed. Oxford University Press, 1996: 4204-5 and 1877-91.
22. Roitt I, Brostoff J, Male D. Regulation of the immune response. In: *Immunology*. 3th ed. Mosby-Year Book Europe Ltd, 1993: 9.1-9.14.
23. Dunn AJ. Psychoneuroimmunology for the psychoneuroendocrinologist: A review of animal studies of nervous system-immune system interactions. *Psychoneuroendocrinology* 1989; 14: 251-74.
24. Maestroni GJM , Conti A. Anti-stress role of the immuno-opioid network: Evidence for a physiological mechanism involving T cell-derived, immunoreactive b-endorphin and met-enkephalin binding to thymic opioid receptors. *Int J Neurosci* 1991; 61: 289-98.
25. Weigent DA, Carr DJ, Blalock JE. Bidirectional communication between the neuroendocrine and immune systems: Common hormones and hormone receptors. *N Y Acad Sci* 1990; 579: 17-27.
26. Jain R, Zwickler D, Hollander CS ve ark. Corticotropin-releasing factor modulating the immune response to stress in the rat. *Endocrinology* 1991; 128: 1329-36.
27. Ader R, Felten D, Cohen N. Interactions between the brain and the immune system. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1990; 30: 561-602.
28. Spiegel D, Bloom J, Kraemer HC ve ark. Effect of psychosocial treatment on survivors of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989; II, 888-91.