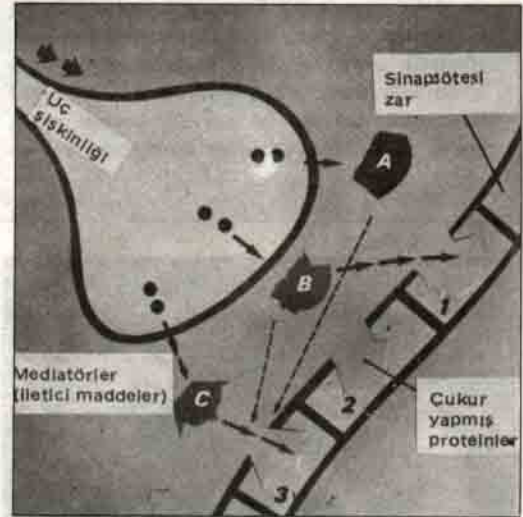
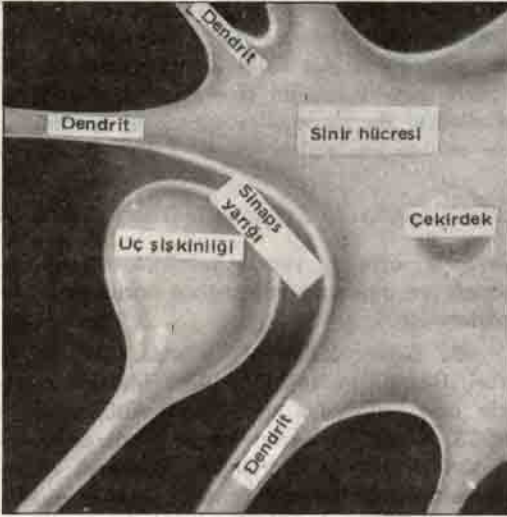


BİLİM DAMLALARI

ANKSİYETE ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR

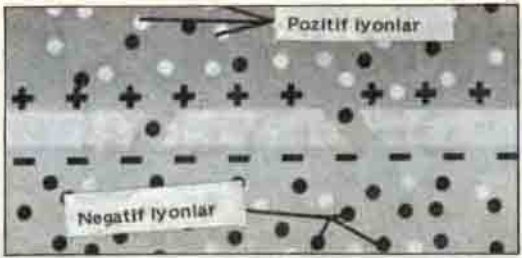
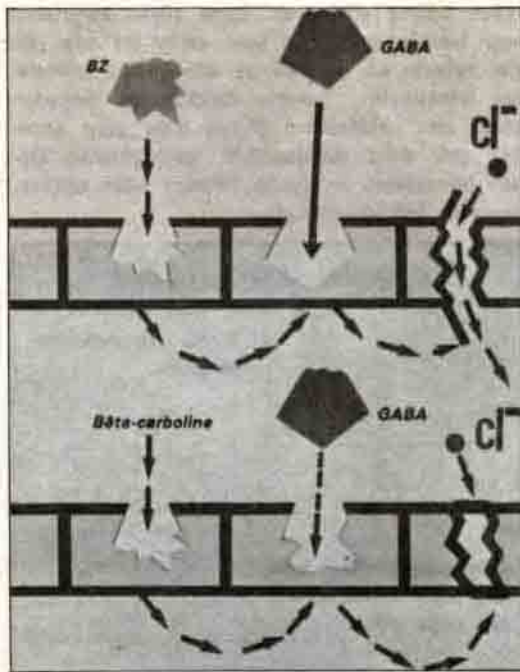
Zamanımızda sinir yatıştırıcı ilaçlar (**trankilizan**) çok kullanılmaktadır. Bunlar en çok anksiyete için veriliyor. O halde anksiyeteyi tanımlayalım: **Anksiyete** bir iç gerginlik durumudur. İnsan başına bir felaket geleceği korkusu içindedir. Eller ve içi titrer, yüzü solar veya kızarır, ter döker. Bu sırada tansiyon yükselmiş ve kalp hız-

lanmıştır. Anksiyete sırasında böbrek üstü bezi salgısı artar, kanda bu bezin hormonları olan adrenalin ve kortizol yükselir. **Benzodiazepin** (BZ) grubu ilaçlar anksiyeteyi önler. Tıp uzun süredir trankilizan ilaçların nasıl olup da sinir yatıştırdığını inceliyor. Bu konudaki gelişmeleri şöyle sıralayabiliriz: 1) Her sinir hücresinin (**nöron**) kısa uzantıları (**dendrit**) ve tek bir uzun uzantısı (**akson**) vardır. Aksonlar dendritlerle veya sinir hücresinin gövdesi ile bir eklem yapar, buna **sinaps** denir (şekle bkz.). İlk büyük aşama **post-sinaptik zar** üzerinde alıcı uçlar (**reseptörler**) bulunuşu oldu. 2) Daha sonra New York Üniversitesi'nden Prof. Eric Simon beyin hücre zarlarında morfin reseptörleri buldu. Nasıl oluyordu da hiç morfin kullanmamış bir insanda bile morfini bağlayacak reseptörler bulunuyordu? Demek ki vücudun kendisi morfin'ler yatmakta idi, bunlara iç morfin (endojen morfin) anlamına **endorfin**'ler dendi. 3) 1977'de Danimarkalı araştırmacı C. Braostrop, beyin ve omurilik sinir hücre zarlarında BZ reseptörleri buldu. Demek ki bir önceki örnekte olduğu gibi vücudun kendisi BZ benzeri, yani anksiyete giderici bir madde yapıyor olmalıydı. Böylece BZ reseptörlerine bağlanan **ligand**'ların aranmasına başlandı (reseptörle-



SINAPS VE SINAPS ÖTESİ RESEPTÖRLER

Sinaps, aksonun uç şişkinliğini bir diğer nörona bağlayan bir tür mikroskopik eklemdir. Her nöronun üstünde ortalama 100.000 akson sonlanır. Sinaps yarığı birkaç mikron genişliğindedir. Uyarılan nöronun aksonundan mediatör (iletici) denen maddeler çıkarak sinaps yarığını geçer ve sinaps ötesi zar üzerindeki reseptörlere bağlanır. 1. reseptöre ancak B, 3. reseptöre ancak C bağlanabilir; 2. reseptöre ne A, ne B ve ne de C bağlanabilir; A ve B 3. reseptöre kısmen bağlanabilir.



ÜÇ BAŞLI BZ RESEPTÖRÜ

BZ'nin bağlanması GABA'nın bağlanmasını kolaylaştırır ve klor kanalı açılır. BZ'nin yerine beta-carboline bağlanınca klor kanalı kapanır.

ÜÇ BAŞLI BZ RESEPTÖRÜ

BZ'nin bağlanması GABA'nın bağlanmasını kolaylaştırır ve klor kanalı açılır. BZ'nin yerine beta-carboline bağlanınca klor kanalı kapanır.

re bağlanan maddelere ligand denmektedir). Bu maddeler hâlâ aranmaktadır, bu sırada önemli buluşlar yapıldı. 4) İlk buluş; BZ reseptörlerinin 3 başlı olduğu anlaşıldı: a) BZ reseptörü, b) GABA (gama-aminö bütirik asit) reseptörü, c) Klor kapıları (Cl iyonofor gözcükleri) (şekle bkz.) Üç başlı BZ reseptörü şu sıra ile çalışmaktadır: BZ molekülü BZ reseptörüne bağlanır→GABA molekülü GABA reseptörüne bağlanır→klor kapıları açılır. Normalde hücrenin içinde ve dışında Cl yoğunluğu eşittir. Bunun aksine Na, K gibi pozitif iyonlar daha çok hücrenin dışında bulunur ve bunun sonucu olarak hücre zarının dış yüzeyi artı, iç yüzeyi eksi yüklüdür; bu hal zarın içi ile dışı arasında 70 mikrovoltluk bir potansiyel farkına yol açar. Sinir uyarılınca + iyonlar (en başta Na) hücre içine akar, bunun sonucu olarak uyarılan bölgede zarın dışı negatif, içi pozitif olur. BZ'nin reseptöre bağlanması sonucu klor kapıları açılınca hücre içine Cl dolar, bunun sonucu zarın dışı daha + içi daha - olur. Demek ki sinir uyarılınca sinir hücresine Na girmekte, BZ verilince ise Cl girmektedir, bu

iki olay birbirinin tam karşıtıdır. Şimdi BZ'nin neden sakinleştirdiğini anlayabiliriz: BZ verildiği GABA aracılığı ile klor kapılarını açar ve hücre elektriğini uyarının (eksitasyon) aksi yönünde değiştirir, dolayısı ile nöron uyarısı azalmaktadır (inhibisyon olayı). Bu sakinleşme demektir. GABA, BZ dışı nöronlarda da klor kapısını açarak sinir uyarısını azaltır. Beyinde GABA'nın hafif azalışı anksiyete, orta derecede azalışı ajitasyon (endişeden yerinde duramayış) ve aşırı azalışı sara yapmaktadır. BZ grubu ilaçlar her 3 halde de etkilidir. 5) BZ karşıtı maddeler: İlk önce Amerikalı araştırmacılar GABA'nın reseptöre bağlanmasını engelleyici bir protein buldular, buna GAMA-Modülün dendi, 1981'de İngiliz araştırmacılar insan idarında ve insan ve memeli beyinlerinde yeni bir BZ karşıtı (antagonist) madde buldular: Etil-beta-carboline-3-carboxylate (beta-CCE). Hayvanlarda pentilentetrazol veya bicuculline vererek deneysel sara yaratılabiliyor. İşte BZ bu gibi deneysel saraları önlerken beta-CCE (ve metil-beta CCE) kolaylaştırmaktadır. Şurası ilginçtir ki beyinde GABA'ya benzeyen bir diğer frenleyici vardır: Glisin. Striknin glisini etkisiz kılarak uyarılmayı artırır. BZ ve beta-CCE, GABA-klor kanalı yolu ile etki yaptığı için strikнин-glisin sistemini etkilemez. Beta-CCE, BZ reseptörüne bağlanarak anti-BZ etki yapmaktadır; çünkü BZ reseptörüne beta-CCE bağlanınca artık BZ bağlanamıyor. Belki de beta-CCE, BZ reseptörlerinin doğal ligandıdır (endorfinlere benzer olarak). Fareler bir ipin üzerine konunca düşmemek için cambazlığa başlar, şimdi BZ verirse cambazlığı bırakıp ön ayakları ile ipe asılıp sallanırlar, beta-CCE verilince sallanmayı bırakıp yine cambaz olurlar. 6) Beta CCE'de etil yerine metil konması ile elde edilen beta-CCM anksiyete yaratıcı bir maddedir. Sıcağı yapılan anksiyete deneylerinde bu madde sıcağı yapılı pedal basma sayısını azaltır, BZ ise artırır.

Dr. Selçuk ALSAN