

SEROTONERJİK DİSREGÜLASYON VE SUİSİDAL DAVRANIŞ

Dr. Olcay YAZICI**

ÖZET

Düşük serum serotoninine sahip çok sayıda depresyonlu hastanın sonunda intihar olayları ve intihar girişimlerinde buldukları bildirilmiştir.

Keza, düşük beyin omurilik sıvısı 5-HIAA düzeyleri ile saldırgan davranış ve özellikle kanlı intihar olayları koreledir.

Bu yazıda, serotonerjik disregülasyon ve intihar davranışı gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Serotonin, intihar, depresyon, şiddet (saldırganlık).

Klinik Psikofarmakoloji Bül. 2:3 (40-42),1993.

SUMMARY

Serotonergic Dysregulation and Suicidal Behavior

A low level of serum 5-HIAA was reported in many depressive patients who subsequently attempted and committed suicide.

Also, low cerebrospinal fluid 5-HIAA levels have been found to correlate with violent behavior, particularly violent suicide

In this paper, it has been reviewed the relationship serotonergic dysregulation with suicidal behavior.

Key Words: Serotonin, Suicide, depression, violence.

Bull. Clin. Psychopharm. 3:1-2 (40-42),1993.

SEROTONİN VE DEPRESYON

Depresif bozuklukların serotonin (5HT) ile ilişkili olabileceği savı şu verilerden kaynaklanmıştır: Trisiklik antidepressanlar ve MAOI'leri, kimyasal yapı ve etki biçimlerinde farklı olmalarına karşın, A) Antidepressan etki göstermeleri, B) Beyin 5HT'sini artırma özelliklerinde birleşmektedir.

Bu gözlemler şu soruyu doğurmuştur: Depresyon 5HT hipoaktivitesi ile ilişkili midir?

Bu soruyu sınavan araştırmalar şu sonuca ulaşmıştır: 5HT metaboliti 5HIAA'nın BOS'da düşük bulunması bir depresif altgrup için geçerli görünmekte ve tüm depresyonları kapsamaktadır. Bu düşüklük tanıda kullanılabilir "patolojik bir değer" şeklinde değil, karşılaştırılan gruptan "daha düşük değerler" şeklindedir. Bu altgrupun özellikleri olarak, endojen semptom profili (vital depresyon, "melankoli"), psikotik depresyon, major depresyon ve ağır depresyon bildirilmiştir (1). Ayrıca, 5HT'ye ilişkin özelliklerin, depresyon epizodu geçtikten sonra da sürüyor olması, bu bozuklukların depresif bir yatkınlığı temsil ettiği, ya da depresyondan çok başka bir şeyle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuçların yorumu, 5HT hipoaktivitesinin belli bir depresif altgrup ve daha çok, depresyona yatkınlık için geçerli olabileceği, ancak bu alt grup özelliklerinin netleştirilemediği şeklinde olabilir.

SEROTONİN VE SUİSİD

Asberg ve ark.nın (1976), BOS'daki 5HIAA düşüklüğünü, depresyonun endojen ya da reaktif olmayla değil ama, suisid girişim fazlalığıyla ilişkili bulmaları, 5HT ile suisidal davranış arasında bir ilişki olabileceği sorusunu ortaya atmıştır (2).

Bu soruya yönelen araştırmalar şu sonuçlara ulaşmıştır: BOS 5HIAA düşüklüğü taşıyan genetik akrabalarda suisid risk artışı (4), Suisidal eylemin "vahşi" yöntem (aşırı doz ilaç alımı ve bileklerin yüzeysel çizilmesi dışı yöntemler) ile denemesi ilişkili bulunmuştur.

Bu verilerin yorumu şu soru olmuştur: 5HT hipoaktivitesi, depresyon yerine, suisidal eylemle mi ilişkilidir?

(*) Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler-III "SEROTONİN VE DAVRANIŞ" Sempozyumu (21-22 Nisan 1993-GATA-Istanbul)'nda sunulmuştur.

(**) Psikiyatri Doçenti, İ.Ü., İSTANBUL TIP FAK. PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

DEPRESYONLA MI, SUİSİDLE Mİ?

Kuşkusuz, sorunun yanıtlanabilmesi için, depresif ve nondepresif suisidal olguların karşılaştırılması gerekmektedir. Gerçekten de, BOS 5HIAA düşüklüğü, A) Depresif komponentin varlığında daha güçlü görünse de, kişilik bozukluklu nondepresif suisid girişimli olgularda da (5) B) Emir veren hallüsinasyonların etkisiyle suisid girişiminde bulunan nondepresif şizofrenlerde de (6, 7) geçerli bulunmuştur.

Verilerin yorumu, 5HT hipoaktivitesinin, depresyondan bağımsız olarak, suisidal davranışla ilişkili görüldüğü şeklindedir.

YENİ STRATEJİLER: UYARIM TESTLERİ VE RESEPTÖRLER

Metabolit çalışmalarına yöntem ve yorum açısından yönelen eleştirilerle, monoamin sistemlerinin daha "dinamik" bir işlev göstergesi olarak uyarım (challenge) testleri kullanılmaya başlayınca, aynı sav yeniden incelenmiştir.

Çalışmalar şu sonuçları gösterdi: A) Suisid olgularında 5HT reseptörleri artmış bulundu (8, 9), B) Suisidal (depresif ve nondepresif) olgularda, MCPP (5HT-1 ve 5HT-2 reseptör agonisti) uyarımına kortizol yanıtı nonsuisidal olgular ve normallere göre daha yüksek bulundu (10), C) 5HIP uyarımı ile de aynı sonuç alındı (11), D) Fenfluramin (5HT salınımını artırıp gerilimini engelleyen bir agonist) uyarımı ile prolaktin yanıtı incelendiğinde de benzer sonuç alındı (12).

Verilerin yorumu: Suisidal olgularda, hormon uyarım testleri ve post mortem çalışmalar, 5HT reseptörlerinde bir sayı ve duyarlılık artışı olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuç, altta yatan bir 5HT hipoaktivitesine kompanseuar yanıt olarak yorumlanmıştır ve daha önceki metabolit çalışmalarını desteklemektedir.

5HT-AGRESYON İLİŞKİSİ

Suisidal davranış, kendine (ya da içe) yönelik bir agresyon olarak görülebilir. Oysa araştırmalar, içe ve dışa yönelik agresyonun yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durumda ortaya şu soru çıkmaktadır: 5HT hipoaktivitesi, suisidal (kendine yönelik) agresyondan daha genel olarak, agresyon düzenlenişindeki bozukluğu mu temsil etmektedir?

Soruya yönelik araştırmalar şu verileri getirmiştir: BOS 5HIAA düşüklüğü, A) Kişilik bozukluklu olgularda hem dışa yönelik hem suisidal agresyonla (13), B) Normallerdeki hostilite düzeyi ile (14), pozitif korelasyon göstermektedir.

Bu verilerin yorumu, 5HT bozukluğunun, agresyonun içe ya da dışa yönelmesinden ve psikiyatrik bozukluğun tipinden bağımsız olarak, agresyon kontrol bozukluğu ile ilişkili olabileceği şeklindedir.

SUİSİDAL EYLEMİN KARMAŞIKLIĞI

Suisidal eylemi yalnızca agresyon/otoagresyon çizgisinde inceleyen araştırmalar, karmaşık bir olguyla fazla basite indirgemekle eleştirilebilir. Suisidal davranışın altında yatan "ölme isteği", çeşitli dürtüsel/emosyonel komponentlerle belirlenen ve birlikte giden bir karmaşadır. Bu nedenle, araştırmaların ilişkili olabilecek diğer duygu ve dürtüleri de inceleme alanına alınması gerekmektedir. 5HT agresyonla ilişkili bulunsada, ana ilişkinin başka bir boyut agresyonun da bu boyutun türevi olması olasıdır. Ana ilişki için 2 aday düşünülmüştür: Anksiyete ve impuls kontrolü. (15, 16).

5-HT- ANKSİYETE İLİŞKİSİ

Buradaki ana soru, 5HT'nin anksiyete ile mi agresyonla mı daha güçlü ilişkide olduğudur.

Araştırmalar şu verileri göstermektedir: A) BOS 5HIAA düşüklüğü gösteren ve göstermeyen depresyonlar karşılaştırıldığında, bu özelliği gösteren depresyonların daha anksiyöz olduğu bulundu (17), B) Yüksek doz MCPP normallerde anksiyeteyi provoke etti (18), C) MCPP çalışmaları panik bozuklukta 5HT reseptör duyarlılığının artmış olduğunu düşündürdü (19), D) Panik bozuklukta suisid (20) ve dışa yönelik agresyon (21) artmış bulundu.

Sonuçlar, anksiyete-5HT ilişkisinin, agresyonla olana benzer bir nitelikte olduğunu düşündürmektedir. Davranışsal düzeyde bakıldığında da anksiyete ve agresyon içiçe olduğundan, 5HT ile ilişkilerinin bağımsız mı yoksa anksiyetenin primerliğinde mi olduğu sorusu ise henüz yanıtızsız kalmaktadır.

5HT - IMPULS KONTROLÜ İLİŞKİSİ

Serotoninle ilişkiye köksel düzeydeki ikinci aday impuls kontrolüdür. Araştırmaların ana sorusu ise, "agresyon-5HT ilişkisi mi, impuls kontrolü-5HT ilişkisi mi daha güçlü?" şeklindedir. Bunu test etmek için iki alt soru ortaya konmuştur: "5HT bozuklukları önceden tasarlanmış agresyonda mı, tasarlanmamış (impulsiv) agresyonda mı daha güçlü?" ve "nonagresiv impulsivitede de 5HT bozuklukları benzer mi?".

İlk soruya yanıt olarak: BOS 5HIAA'sı impulsif şiddet suçu işleyenlerde daha düşük bulundu (22, 23). İkinci sorunun yanıtı olarak ise, BOS 5HIAA'sı, kompulsiv kumar oynayanlarda (24) ve bulimide (25) düşük bulunmadı.

Veriler, 5HT'nin impulsivite ile de agresivite kadar ilişkili olabileceğini, ilk bakışta düşündürmüştü de, önceden tasarlama yasal ve sosyal yargılamada daha ağır bir durum gibi görüldüğünden, bilgilere tam güvenilmeyebilir. Ayrıca önceden tasarlama ve impulsivite bir boyutun iki uçlarıdır, oysa çoğu agresiv eylem, or-

talarda, bunların bir kısmını ile gerçekleşir. Nonagresiv impulsivite 5HT bozukluğu karışımı bulunmaması da 5HT bozukluğunun agresyondan çok impulsiviteyle ilişkili olduğu savını desteklemektedir.

YÖNTEMİN ÖNEMİ

Suisidal "girişimin letalitesi, irreversibl bir beyin hasarı yaratma/sağ kalma probabilitésidir. Oysa, suisidal "niyetin letalitesi", kendini öldürmeye iten gücün şiddetidir. Çoğu araştırmada, girişimin "vahşiliği", yani girişim letalitesi niyetin letalitesi gibi ele alınmıştır. Oysa bu iki letaliteyi ayrı ölçen skalalarla, bu değişkenlerin korrele etmediği, BOS 5HIAA düşüklüğünün ise, yöntemin değil, niyetin ciddiliği ile korrele ettiği gösterildi. Yani, ölme arzusunun gücü, düzenleyici biyokimyasal sürecin o andaki bozukluğunun bir ifadesi değildir. Oysa kullanılan yöntem, çeşitli başka faktörlerle düzelir: Aracın hazır bulunması, kişilik, cinsiyet, kültür.... (15, 16).

ZAMANIN ÖNEMİ

Agresyon bozukluğunun durumsal değil de, bir kişilik özelliği olarak, sürekli olduğu ortaya konmuş değildir. Öyle bile olsa, bunun biyolojik parametreler içine kadar geçerli olduğu bilinmemektedir. Bu nedenle, araştırmaların farklı ölçütleri (yaşam boyu suisid düşüncesi, yaşamboyu suisid girişimi, o anda suisid düşüncesi, o anda suisid girişimi...) kullanılması da bu özellikleri dikate almaması çelişki yaratacaktır (15, 16)

SAĞALTIM ÇIKARSAMALARI

Sonuçlar bize, azalmış 5HT metabolizması ile agresyon düzenlenme bozukluğu arasında bir ilişkinin varlığını düşündürmektedir. Anksiyete bozukluklarındaki 5HT ile birincil ilişkide olduğu şimdilik belirsiz kalmaktadır. İmpuls kontrolü ile 5HT ilişkisi ise henüz pek doyurucu görünmemektedir.

5HT disfonksiyonu ile agresyon ilişkisinin psikiyatrik tanıdan bağımsız ortaya çıkışı, sağaltım ve koruyucu sağaltım açılarından önemli sonuçlar içerebilir. Kronik şizofrenlerde 5HT ile agresyonun azaldığının bildirilmesi, lityumun antiagresiv etkisinin 5HT üzerinden olduğu savı ilginç görüntülerdir. Yeni seçici 5HT blokerlerinin bu açıdan araştırma potansiyeli sunduğu açıktır (15, 16).

KAYNAKLAR

1. Van Praag, HM, Korf J. (1971) Endogenous depressions with and without disturbances in the 5-hydroxytryptamine metabolism: a biochemical classification? *Psychopharmacologia* 19, 148, 152.
2. Asberg M, Traskman L, Thoren P. (1976) 5HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor? *Archives of General Psychiatry* 33, 1193-1197.

3. Traskman L, Asberg M, Bertilsson L, Sjostrand L. (1981) Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Archives of General Psychiatry* 38, 631-636.
4. Roy A, DeJong J, Linnoila M. (1989) Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. *Archives of General Psychiatry* 46, 609-612.
5. Asberg, M, Bertilsson L, Matensson B, Scalia-Tomba G-P, Thoren P, Traskman L. (1984) CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 69, 201-210.
6. Van Praag HM. (1983) CRF 5HIAA and suicide in non-depressed schizophrenics. *Lancet* i, 977-978.
7. Ninan PT, van Kammen DP, Scheinin M, Linnoila M, Bunney WE, Goodwin FK. (1984) CSF 5-hydroxyindoleacetic acid levels in suicidal schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* 141, 566-569.
8. Mann JJ, Stanley M, McBride A, McEwen BS. (1986) Increased serotonin 2 and B-adrenergic receptor binding in the frontal cortex of suicide victims. *Archives of General Psychiatry* 43, 954-959.
9. Arora RC, Meltzer HY. (1989) Serotonergic measures in the brains of suicide victims: 5HT-2 binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects. *American Journal of Psychiatry* 146, 730-777.
10. Korn M, Brown S-L, van Praag HM. (1989) Serotonergic disturbances in suicide. *World Congress of Psychiatry, Athens*.
11. Meltzer HY, Perline R, Tricou BJ, Lowy MT, Robertson A. (1984) Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders. II. Relations to suicide, psychosis, and depressive symptoms. *Archives of General Psychiatry* 41, 379-387.
12. Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL. (1989) Serotonergic studies in patients with affective and personality disorder. *Archives of General Psychiatry* 46, 587-599.
13. Roy A, Linnoila M. (1988) Suicidal behavior, impulsiveness and serotonin. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 78,529-535.
14. Roy A, Adinoff B, Linnoila M. (1988) Acting out hostility in normal volunteers: negative correlation with levels of 5HIAA in cerebral spinal fluid. *Psychiatry Research* 24, 187-194.
15. Von Praag HM (1986) Biological Suicide research. *Biological Psychiatry*, 21:1305-1323.
16. Van Praag HM. (1991) Serotonergic dysfunction and aggression control. *Psychological Medicine* 21:15-19.
17. Van Praag HM. (1988) Serotonergic mechanisms and suicidal behavior. *Psychiatry and Psychobiology* 3,335-346.
18. Chamey DS, Wood SW, Henninger JR. (1987) Serotonin functions in anxiety. II. Effects of the serotonin agonist MCPP in panic disorder patients and healthy subjects. *Psychopharmacology* 92, 14-24.
19. Kahn R, Wetzler S, van Praag HM, Asnis GM. (1988b) Neuroendocrine evidence for 5HT receptor hypersensitivity in patients with panic disorder. *Psychopharmacology* 96, 360-364.
20. Weissman MM, Klerman GL, Markowitz JS, Ouellette R. (1989) Suicidal ideation and suicide attempt in panic disorder and attacks. *New England Journal of Medicine* 321, 1209-1214.
21. Kon ML, Kotler M, Molcho A, Gross D, Brown S-L, Chen C, van Praag HM. (1990) Suicide and aggression associated with panic attacks. *Biological Psychiatry* (submitted).
22. Linnoila M, Virkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK. (1983) Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from non-impulsive violent behavior. *Life Sciences* 33, 2609-2614.
23. Virkunen M, De Jong J, Bartko J, Linnoila M. (1989) Psychobiological concomitants of history of suicide attempts among violent offenders and impulsive fire setters. *Archives General Psychiatry* 46, 604-606.
24. Roy A, Adinoff B, Roehrich L, Lamparski D, Custer R, et al. (1988) Pathological gambling. *Archives of General Psychiatry* 45, 369-373.
25. Korn M, Brown S-L, van Praag HM. (1989). Serotonergic disturbance in suicide. *World Congress of Psychiatry, Athens*.