

# AGRESYONDA SEROTONERJİK DİSFONKSİYON \*\*

Dr. M. Emin CEYLAN \*

## ÖZET

Serum ve BOS'da serotonin düşüklüğü ile agresyon arasında korelasyon olduğu çok sayıda yazar tarafından bildirilmiştir.

Bu yazıda serotonerjik disfonksiyon ve agresyon davranışının ilişkisi gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler: Serotonin, agresyon.**

**Klinik Psikofarm. Bül. 3:1-2, (54-57), 1993.**

## SUMMARY

### Serotonergic Dysregulation in Aggression

A correlation between decreased level of serotonin at serum and CSF with aggressive behavior has been reported by many authors.

In this article, it has been reviewed the relationship serotonergic dysregulation with aggressive behavior.

**Key words: Serotonin, aggressive, behavior, violence.**

**Bull. Clin. Psychopharm. 3:1-2, (54-57), 1993.**

30 yılı aşkın bir süredir serotonin ve agresyan bağlantısı çalışılmaktadır. Preklinik psikofarmakoloji agresyon modelleri temelde üçe ayrılır. (1)

- a) Saldırgan agresyon modelleri
- b) Savunucu agresyon modelleri
- c) Yıkıcı agresyon modelleri

Saldırgan agresyon modelleri, özellikle sıçanlar da uygulanır. İzole hale getirilmiş sıçanlara 5-HT<sub>1A</sub> agonistleri uygulandığında (flesinoksan, gepiron, buspiron) hayvanların agresyonunun azaldığı görülmüştür. Bütün 5-HT<sub>1</sub> reseptörlerini etkileyen, yalnızca 5-HT<sub>1A</sub> ya spesifik olmayıp diğerlerinede bağlanabilen agonistlerini (RU 24969) ise çok daha spesifik olarak sosyal ilişkilere dokunmadan, sedasyon yapmadan antiagresif özellikler gösterdiği ifade edilmiştir. 5-HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>1C</sub> agonistlerinin ise (örneğin ritanserin) ancak çok yüksek dozlarda da antiagresif özellikler gösterdiği görülmüştür.

Sonuç olarak 5-HT<sub>3</sub> reseptörleriyle ilgili olarak yapılan çalışmalarda dikkati çeken ilginç bir nokta 5-HT<sub>1A</sub> agonistlerinden çok, 5-HT<sub>1</sub> ortak agonistlerinin saldırgan davranışa spesifik etki göstermesidir. O halde 5-HT<sub>1</sub> reseptörleri içinde 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin dışında bir reseptör cinsi saldırgan davranışla daha doğrudan bir ilgi içinde olmalıdır. Gerçekten de yapılan çalışmalar göstermiştir ki; 5-HT<sub>1B</sub> reseptörleri bu davranıştan doğrudan sorumlu reseptörlerdir. 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri ise bu davranışın daha çok modülasyonundan sorumludur. O nedenle yalnızca 5-HT<sub>1A/B</sub> ye spesifik etkisi olan agonistlerin, bu davranış tipine özgü güçlü bir etki yaratacağını söyleyebiliriz. Eltoprazin 5HT<sub>1A/B</sub> ye spesifik olarak bağlanan bir agonisttir. Eğer 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri spesifik bir ligand (8-OH-DPAT) ile bloke edildikten sonra eltoprazin verilecek olursa, bu durumda da yalnızca 5-HT<sub>1B</sub> reseptörlerine bağlanır. Dolayısıyla yukarıda söylenenleri

(\*) Psikiyatri Doçenti, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastahanesi

(\*\*) Bu makale, Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler-III "Serotonin ve Davranış" Uluslararası Katılımlı Sempozyum (21-22 Nisan 1993, GATA İstanbul) da sunulmuştur.

test etmek açısından uygun bir maddedir. Gerçekten de sıçanlarda intraserebro ventriküler olarak verilen eltoprazinin saldırgan davranışı belirgin biçimde azalttı, üstelik bu sırada sedatif herhangi bir etkiye de rastlanmadığı bildirilmiştir. Ancak iğnç bir nokta sıçanlardaki 5-HT<sub>1B</sub> reseptörlerinin insanlardaki 5-HT<sub>1D</sub> reseptörüne denk olduğu iddia edilmiştir. Eğer öyleyse insandaki agresif davranışın 5-HT<sub>1A/D</sub> üzerinden yürüdüğünü söyleyebiliriz.

Hayvanlarda savunucu ve yıkıcı agresyon modelleriyle ilgili olarak yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır.

İnsanlarda yapılan çalışmalar ise daha çok beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kan çalışmalarıdır.

### **BOS'TA 5-HIAA Konsantrasyonu**

İmpulsif nitelikteki şiddet olgularıyla, intihar eden kişilerde yapılan çalışmalarda BOS'ta 5-HIAA düzeylerinde bir düşüş olduğu görülmüştür. Şiddet uygulayarak suç işlemiş mahkumlarda, antisosyal ve borderline kişilik bozukluklarında, savaşılan askerlerde BOS'ta 5-HIAA düzeylerinin düştüğü tespit edilmiştir. İmpulsif nitelikte suç işleyen, şiddet uygulayan kişilerde, bunu planlı olarak yapan kişilere göre 5-HIAA düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Yine birden fazla şiddet uygulayan kişilerde, bir kez uygulayanlara göre daha düşük 5-HIAA oranları bulunduğu görülmüştür (2). Çocuklarda ve adolesanlarda yapılan bir çalışmaya göre ise ileri derecede davranış bozuklukları gösterenlerde kontrol grubuna göre daha düşük 5-HIAA düzeyleri görüldüğü bildirilmiştir. İntihar olgularında yapılan çalışmalarda da yukarıda söylenenlere paralel sonuçların alındığı görülmüştür. Örneğin bir çalışmada tanıdan bağımsız olarak bütün intihar olgularında BOS 5-HIAA düzeylerinin düştüğü tespit edilmiştir.

Öte yandan deprese hastalarda da, düşük 5-HIAA ve HVA konsantrasyonu gösterenlerin intihar riskini daha yüksek oranlarda taşıdıkları ifade edilmiştir. O halde bu son söylediklerimizden yola çıkarak intiharlar, başkalarına karşı yönelmiş agresyon arasında biyolojik bir bağlantı olduğunu söyleyebiliriz. Başkalarına ve kendine karşı yöneltilmiş agresyon MSS'de 5-HT disfonksiyonu ile ilgilidir.

### **5-HT ve Metabolitlerinin periferik Ölçümü**

Genel olarak çalışmalar dışı yönelik agresyonla 5-HT kan düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğunu

göstermektedir. Pliszka tarafından mental retarded hastalarda yapılan bir çalışmada ise bunun tersi yönde bir bulguya rastlanmıştır. Alkoliklerde yapılan bir başka çalışmada da agresyon öyküsü bulunanların Triptofan/Nötrof Amino Asit oranı böyle bir öyküsü bulunmayan alkoliklere göre çok daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bilindiği gibi triptofan; lösin, izolösin, tirozin ve fenilalanin gibi amino asitlerle bir yarışma içinde kan beyin bariyerini aşar. Dolayısıyla triptofana karşı diğer amino asitlerin kanda yüksek oranlarda bulunması triptofanın MSS'ye geçişini güçleştirir ve triptofan 5-HT prekürsörü olduğu için MSS'de 5-HT konsantrasyonunun düşmesine neden olur.

Plateletler, MSS'nin periferdeki primitif bir modeli olarak kullanılır. Örneğin agresif nitelikte davranış bozuklukları olan çocuklarda 3H-İmipraminin plateletlere bağlanma oranı çok düşük bulunmuştur. Yine agresif davranışları olan şizofrenik adolesanların plateletlerinde serotonin tutulumunun azalmış olduğu gözlenmiştir. Yine epizodik agresyonu olan kişilerde impulsivite skorları ile serotonin tutulumunun ters bir korelasyon içinde olduğu ifade edilmiştir (2).

Plateletlerle yapılan çalışmalar intihar olgularını da içine almıştır. Özellikle kadın olup da intihar girişiminde bulunan kişilerde platelet 5-HT tutulumunun azalmış olduğu görülmüştür. Aynı olgularda plateletlere 3H-İmipramin bağlanmasının da azaldığı gösterilmiştir. Hatta plateletlerde imipramin bağlanmasının K<sub>d</sub> değeri ile plateletlerin 5-HT uptake'nin V<sub>mak</sub> ve K<sub>m</sub> değerlerinin intiharı önceden görmekte önemli birer araç olabileceği ifade edilmektedir.

Nöroendokrin çalışmalar, agresyonda 5-HT disfonksiyonunu test etmenin bir başka aracı olarak kullanılmıştır. Gerçekten de bu çalışmaların sonucunda postsinaptik serotonin reseptörlerinde bir duyarlılık azalması olduğu tespit edilebilmiştir. Örneğin serotonin agonistlerinden m-klorofenilpiperazin (m-CPP) ve fenfluramin verilen agresif hastaların bu uyarıya karşı verdikleri prolaktin cevabında bir körelme olduğu tespit edilmektedir. Yine madde bağımlılığı olan hastaları agresif özellikler gösterenler ve göstermeyenler olarak ikiye ayırırsak, agresif hastaların fenfluramine karşı prolaktin cevabında bir azalma olduğu gözlenmektedir. Yine antisosyal kişilik bozukluğu olan agresif kişilerde m-CPP verildiğinde prolaktin cevabının körelendiği, kortizol cevabının ise yükseldiği görülmüştür. Ayrıca klormipraminle yapılan prolaktin provakasyon testinde, prolaktindeki körelmenin MMPI daki hostilitate

skorları ile pozitif bir korelasyon içinde bulunduğu görülmüştür.

Sonuç olarak agresyonda 5-HT reseptörleri düzeyinde de bir anormallik olduğunu varsayabiliriz. Ancak bu anormallığın primer bir anormallik mi yoksa 5-HT de zaten var olan disfonksiyona sekonder mi olduğu tartışma konusudur (2).

### **Postmortem Çalışmalar**

Agresif kişilerde, postmortem olarak bir veya daha fazla beyin sahasında 5-HT ve/veya 5-HIAA düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Azalma daha çok beyin sapı ve frontal korteksdedir. Bu kişilerde 3H-İmipraminin maksimal bağlanması da azalma olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar presinaptik serotoninjik nöronlarda agresif kişilerde bir dejenerasyon ya da transport bozukluğu olduğunu düşündürmektedir.

Postsinaptik değerlendirmelerle ilgili olarak yapılan çalışmalarda ise postmortem olarak frontal kortekste postsinaptik 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinde artma olduğu anlaşılmıştır. Bu artış muhtemelen presinaptik 5-HT kontrasyonundaki azalma ile ilgilidir. Ancak bazı çalışmalar bunu teyit edememişlerdir. Yani her presinaptik 5-HT depresyonu, artmış postsinaptik 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri demek değildir.

Diğer bir yaklaşım da 5-HT reseptör sayısındaki artışın, 5-HT<sub>1</sub> reseptör sayısındaki azalmaya sekonder olarak ortaya çıkabileceğinin düşünülmesidir. Bu iki reseptör sayısı arasında karşılıklı bir denge vardır. Örneğin antidepresan ilaçlarla tedavi sırasında 5-HT<sub>2</sub> reseptör sayısı artarken ona paralel biçimde 5-HT<sub>1</sub> sayısında azalma meydana gelir. Sonuç olarak agresif hastalarda 5-HT<sub>2</sub> sayısındaki değişiklikleri sekonder kompanse edilebilir değişiklikler olarak görebiliriz.

### **Tedavi**

Agresyonun iki aşamalı tedavisidir.

a) Kısa süreli tedavi

b) Uzun süreli tedavi

Kısa süreli tedavide agresyonun ilk ortaya çıktığında, etyolojisi bilinmeden yapılan tedavi söz konusudur. Bu durumda seçilecek ilaçta şu etkileri bulunmalıdır.

1) Etki hızlı başlamalıdır.

2) Tedavi etkinliği güçlü olmalıdır.

3) Yan etkiler toksik etkiler bilinmeli ve olabildiğince bu etkilere uzak etkileri olan ilaçlar seçilmelidir.

Klondiazopoksit ve diazepamın intramusküler yoldan absorpsiyonu zayıftır. Oksazepamın ise oral yoldan absorpsiyonu zayıftır. O nedenle kısa süreli tedavide seçilecek uygun benzoiazepin lorazepam olacaktır. Etkinin kısa sürede başlaması için kas içine enjeksiyon tercih edilmelidir. Çok ciddi durumlarda intravenöz uygulama gerekebilir. Oral uygulama sırasında antikonilerjik bir ilaçta veriliyorsa mide boşalması gecikeceği için antikonilerjik ilaçların zorunluluk yoksa kesilmesi uygun olur.

Seçilecek antiagresif ilaçların olabildiğince başka ilaçlarla geçimsizliğinin bulunmaması gerekir. Ağresif nitelikleri olan demans hastalarında kullanılacak antiagresif ilaçları olabildiğince düşük dozlarda, fakat sık aralıklarla kullanmak gerekir. Bu özellikle antipsikotiklerin içinde antiagresif olarak kullanılacak en uygun oral preparat tiyoridazindir. Demans hastalarında, ilaçların antikolinerjik ve ortostatik hipotansif etkileri daha belirgin olarak ortaya çıkar. Özellikle düşük potensli nöroleptikler için bu daha doğrudur.

Eğer tek bir nöroleptikten antiagresif olarak yarar sağlanamazsa bu durumda ilaç kombinasyonları yarar getirebilir. İki nöroleptiğin birbiriyle kombine edilmesi de mümkündür. Kısa süreli antiagresif tedavide yüksek potensli nöroleptiklerin kullanılması daha uygundur. Haloperidol, trifluoperazin, tiyotiksen ve flufenazin ilk seçilecek ilaçlardır.

Şiddetli agresyon içindeki hastaya karşı uygulanabilecek ilk işlemlerden birisi hızlı nöroleptizasyondur. Bunun için her 20-30 dakikada bir 2.5-10 mg kadar haloperidol veya eşdeğer dozda başka bir nöroleptik i.m. olarak uygulanır. Bu uygulama ajitasyon kontrol edilene kadar devam eder. Doz 6mg. haloperidol veya eşdeğer dozuna kadar yükseltilebilir. Hastada distani ile karşılaşmamak için pratik olarak ilk uygulamayı biperiden veya benadriil ile birlikte yapmanın yararı vardır.

Bütün bunlar yapılırken hasta kan basıncı, solunum durumu, bilinç düzeyi ve nabız yönünden kontrol altında tutulmalıdır. Derin bir sedasyon hali, solunumda değişiklik, kan basıncında hızlı bir düşme önlem almayı gerektiren durumlardır.

Agresyonun uzun süreli tedavisinde, her türden antipsikotik ilaç kullanılabilir. Aralarında tedavi etkinliği

ği yönünden fark yoktur. Antidepresan ilaçların ise özellikle hastanın kendine yönelmiş agresyonu önlemek konusunda önemli rolü vardır. Uzun süreli tedavide şu noktalar dikkate alınmalıdır.

- Agresyon ağır bir depresyon tablosu ile birlikte ise trisiklik antidepresif ilaçlar;

- Agresyon, atipik, reaktif, nörotik depresyon ya da distimi ile birlikte ise MAOI'ri;

- Agresyon, psikotik özellikli depresyon ile birlikte ise amitriptilin + haloperidol kombinasyonu;

- Agresyon, depresyon ile birlikte ise ve tedavide süratli etkinlik isteniyorsa amoksapin; sedasyon isteniyorsa amitriptilin veya doksepin uygulaması yapılabilir.

Bütün bunlardan ayrı olarak lityumun epizodik nitelikteki agresyonu iyileştirici etkileri mevcuttur. Lityuma cevap veren agresif hasta tiplerini şöyle sıralayabiliriz.

- Provokasyona karşı duyarlı kişiler: Bunlar kasten ya da kazaen ortaya çıkan provokasyona karşı aşırı duyarlı kişilerdir. Alkol aldıklarında ya da yorgun olduklarında provokasyona karşı hassasiyetleri değişir.

- Bilişsel olarak değerlendirme eksikliği gösteren kişiler: Bu kişilerde bir olayın bilinçli bir değerlendirmesi yoktur. Hasta bir olay olduğunda ani agresyonla cevap verir. Herhangi bir değerlendirme yapmaz.

- Kontrol kaybı: Kızgınlık halini kontrol edemezler. Ağır yaralanma ya da öldürmelere neden olabilirler. Eyleme başladıklarında bunu durduramayıp sonuna kadar giderler.

Bunların dışında eğer agresyon panik bozukluğu ile beraber ise bir anksiyolitik ilaç, borderline kişilik bozukluğu ile beraber ise antipsikotik ve anksiyolitik kombinasyonu uygulamak yerinde olur. Eğer agresif hastada EEG anomallikleri varsa karbamazepin, primidon, klonrdiazopoksit ya da valproik asit gibi anti-epileptikler kullanılabilir. Seksüel saldırganlıkta antiandrogen preparatlar kullanılabilir. Medroksiprogesteron seksüel kontrolü sağlayabilir.

Minimal beyin disfonksiyonu (MED) olan çocuklarda sonradan erişkin hayatta kimi zaman tekrarlayıcı öldürme olayları yarattıklarına şahit olunmuştur. Bu kişiler çocukluk dönemlerinde amfetamin ile tedavi edilebilseler muhtemelen sonunda böyle bir agresyon olayı ile karşılaşmayacaklardır.

Flupentiksölün tekrarlayıcı intihar davranışını ve impulsif özellikli agresyonu ortadan kaldırdığı ifade edilmiştir. Organik kökenli agresyonun önlenmesinde ise beta blokerlerin etkili olduğu gösterilmiştir. Burada bahsedilen pekçok ilaç serotonin üzerinden etki etmektedir. Örneğin lityum 5-HT aktivitesini artırırken, noradrenerjik aktiviteyi düşürür. Beta blokerlerden propranolol ve pindolol 5-HT<sub>1</sub> agonisti özellik gösterirler. Ancak burda kan beyin bariyerini geçemeyen nadolol gibi beta blokerlerinde antiagresif özellikler gösterdiklerini belirtmek gerekir. bu çok önemli bir çelişkidir ve çözümlenememiştir. Karbamazepin de 5-HT aktivitesini artırır. Özellikle kanda triptofan düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir. Nöroleptiklerin de antidopaminerjik etkilerinin yanında 5-HT<sub>2</sub> agonisti özellik gösterirler ve bu reseptörlerin sayısını azaltırlar (Agresyonda 5-HT<sub>2</sub> sayısında artış olduğunu hatırlayınız. Çok etkili bir antiagresif ilaç olan haloperidol aynı zamanda çok güçlü 5-HT<sub>2</sub> agonisti özellik gösterir(3).

Diğer antiagresif ilaçlardan flukoksetinin, serotonin geri alım blokeri olduğunu; buspironun da seçici 5-HT<sub>1A</sub> blokeri olduğunu bilmekteyiz. Bu grup ilaçlardan fluvoksamin ve sertralinin antiagresif yönleri de çalışma aşamasındadır. Ayrıca 5-HT<sub>1A</sub> agonisti gepiron'un ve 5-HT<sub>1A</sub> agonisti eltoprozinin de deneysel olarak antiagresif olarak kullanıldığını hatırlatmak gerekir.

Sonuç olarak hem nörokimyasal hem de psiko-farmakolojik çalışmalar hem prelinik hem de klinik düzeyde agresyonda 5-HT disfonksiyonu bulunduğunu desteklemektedir.

## KAYNAKLAR

- 1) Coccaro E.F., Central Serotonin and Impulsive Aggression, Br. J. Psychiatry 155(appl. 8) 52-62 1989
- 2) Golden RN, Gilmore JH, Corrigan M.H.N. ve ark. Serotonin suicide and aggression: Clinical studies J. Clin. Psychiat. 52 (Suppl. 12) 61-69 1991
- 3) Oliver B. Tulp M. Th. M. Mos J. Serotonergic Receptors in Anxiety and Aggression: Evidence from Animal Pharmacology Human Pharmacology 6, 73-78 1991