

SEROTONERJİK SİSTEM (Geçen Sayıdan Devam)*

H. Sijbesma

Kısaltarak Çeviren : Dr. Erdem TOĞROL**

5- HT₄ Reseptörleri

Şu anda elimizde 5-HT₄ reseptörüne bağlanma ile ilgili hiçbir veri yoktur. Bu reseptör, hem embryo collu- culi nöronlarında, hem de erişkin kobay hipokampal membranlarında cAMP yapımını düzenler. Bu cAMP yapımı, örneğin sisaprid, renzaprin (BRL 24924), zakoprid, BRL 20627 ve metoklopramid gibi gastrointestinal kinetik benzamid türevleri ile de uyarılabilir. Sadece kuvvetli bir 5-HT₃ antagonisti olan İCS 205-930, benzamid türevleri bu uyarı etkisini yarışmalı ihbisyonla yenebilir; bunu da ancak nisbi olarak yüksek bir yoğunlukta iken yapabilir (1,UM). Diğer tüm 5-HT₁, 5-HT₂ ve 5-HT₃ antagonistleri, adenil siklaz aktivitesini bloke etmede etkisiz kalmaktadır. Bu da yeni bir 5-HT reseptörünün varlığını düşündürmektedir. Son yıllarda (1990'da Crang ve Clarke tarafından) kobay ileumunun 5-HT'e bağlı indirekt kontraksiyonunun ilk fazının oluşturulmasında görev alan bir 5-HT₄ reseptörünün varlığı önerilmiştir. Ayrıca bu reseptörün yapısının domuzda (ve muhtemelen insanda da) 5-HT tarafından oluşturulan taşikardide görev alan sinoatrial reseptöre benzediği de düşünülmektedir.

SEROTONİN VE SALDIRGANLIK

Saldırgan Davranışın Sınıflandırılması

Saldırganlık, çevreden gelen uyarılara karşı oluşturulan kompleks bir davranışsal cevaptır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda birçok araştırmacı saldırgan davranışın değişik formlarını altta yatan güdüler (motivasyonlar), alınan postürler, ve ilgili

nöronal sistemlere göre sınıflamaya çalışmaktadır. Genel hatlarıyla iki saldırganlık türü ayırt edilmektedir. Yırtıcı (predetuar) ve affektif saldırganlık. Yırtıcı saldırganlık esas olarak beslenme ile ilgili olup türler arasıdır ve artmış öfke ile bağlantılı değildir. Minimal vokalizasyon, özel yürüyüş postürü (gizlice yaklaşma) ve kurbanın ensesinin arkasına yöneltilmiş öldürücü direkt saldırı ile karakterizedir. Oysa affektif saldırganlık genellikle aynı türden hayvanlar arası söz konusu olur; Şiddetli otonomik uyarım, aşırı vokalizasyon, ve tehdit edici veya savunma postürlerinin alınması ile beraber görülür. Bu saldırganlık davranışı somatik (örneğin noseptif) uyarılarla oluşturulabildiği gibi eksteroseptif uyarılar da (örneğin hayvanın yaşama sahasına girilmesi) bu davranışı başlatabilir. Genellikle aşırı öfke ile beraberdir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda affektif saldırganlıkla elde edilen davranışsal, farmakolojik ve nörolojik bilgilere dayanılarak saldırgan ve savunucu affektif saldırganlık olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Örneğin yaşama sahasına yabancı bir hayvan giren erkek sıçan saldırgan olur. Davranışın yaklaşma, tehdit edici yan postür alma ve ısırma-tekmeleme atakları şeklinde olur. Öte yandan davetsiz misafir sıçan ise savunucu-boyun eğici postürler (örneğin dik postür, donup kalma, kaçma ve sırtüstü yatma gibi) gösterir. Saldırganlıkla ilgili başka hayvan çalışmaları da "izolasyona bağlı kavga etme" (ki daha ziyade saldırgan affektif saldırganlık özellikleri taşır) ve "şoka bağlı kavga etme" (savunucu saldırganlık özellikleri gösterir) davranışlarını göstermiştir. Aşağıdaki bölümde kısaca şu üç tip saldırganlığın oluşmasında (yırtıcı, saldırgan, savunucu saldırganlıklar) serotonin'in muhtemel etki ve görevleri özetlenmektedir. Yalnız unutulmamalıdır ki bu davranış ve yanıtların

* Sijbesma H: Eltoprazine, 5-HT 1 receptors and Aggression. Bross Amsterdam, BV. Amsterdam 8 Mayıs 1991 tarihli toplantı kitapçığı, sayfa 28-56

** Nöroloji Uzm. Öğrencisi, GATA H. Paşa Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul.

oluşmasında sadece serotonin değil, birçok nörotransmitter ve nöromodülatuar sistem görev almaktadır.

Serotonin ve yırtıcı saldırganlık

Yırtıcı saldırganlıkta 5-HT'in etkisini inceleyen çalışmaların çoğu sıçanlardaki özel bir davranışı incelemiştir: Fare öldürme ya da mürisidal davranış. Bu davranış kalıbı bazı sıçan soylarında (örneğin TMD-S3 sıçanları) spontan olarak mevcutken diğerlerinde de uzun süreli izolasyon, beyin ablasyonları veya bazı kimyasal maddeler verilerek oluşturulmaktadır. Eldeki bulgular merkezi serotonerjik sistemin mürisid üzerinde baskılayıcı etkisi olduğu savını desteklemektedir. Öncelikle serotonin sentez blokörü PCPA veya selektif nörotoksin olan 5,6-DHT ve 5,7-DHT verilmesi veya rahpe lezyonları oluşturulması yolu ile beyin serotonininin tüketilmesi her defasında fare öldürme davranışının ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca serotonin prekürsörleri MAO inhibitörleri veya 5-HT geri-alım inhibitörlerinin verilmesi veya dorsal raphe nucleus'un elektriksel uyarılması gibi yöntemlerle serotonerjik nörotransmisyon uyarılınca yırtıcı davranış zayıflamaktadır. Bu baskılayıcı kontrolü sağlayan serotonerjik yollar tam olarak bilinmemektedir, ancak dorsal ve median raphe nucleus'lardan uzantıları içermeleri kuvvetle muhtemeldir. Son yıllarda bazı çalışmacılar laboratuvar sıçanının yukarıda anlatılan fare öldürme davranışının patolojik bir davranış olabileceğini, doğal yırtıcı saldırganlıkla ilgili olmayabileceğini öne sürmektedirler. Zaten kedi ve gelincik gibi etoburlarda da yırtıcı saldırganlığın kontrolünde 5-HT'in etkisi tam ve belirgin olarak gösterilmemiştir.

Serotonin ve savunucu saldırganlık

Serebral 5-HT fonksiyonunu bozan manipülasyonlar, örneğin triptofan hidroksilaz'ın azalması, 5HT nöronlarında elektrolitik veya nörotoksik lezyonlar oluşturulması ya da belli 5-HT antagonistleri ile reseptör blokajı sağlanması, kemirgenlerde "şoka bağlı kavga etme" davranışını ortaya çıkarmaktadır. Kedilerde PCPA verilmesi kuvvetli savunma reaksiyonları oluşturmakta, sırtını kamburlaştırma ve tıslama ortaya çıkmaktadır. Ancak sıçanlarda PCPA ve 5,7-DHT'in şoka bağlı kavga etme davranışı üzerinde kolaylaştırıcı etkisinin sadece elektrik şoku uygulananlarda, bunların da sadece bir bölümünde ortaya çıktığı bildirilmektedir. 5-HT aktivitesini kolaylaştıran ajanların (örneğin MAO inhibitörleri, geri-alım inhibitörleri ve 5-HT agonistleri) akut olarak verilmesi genellikle şoka bağlı kavga davranışını inhibe eder, ancak tam tersi de bazı araştırmacılarca bildirilmiştir. Bu gözlemlerin değerlendirilmesi kullanılan serotonerjik ajanların bazılarının analjezik özellikleri nedeniyle zorlaşmakta ve karmaşık bir hal almaktadır. Öte yandan 5-HT ha-

sarlayıcı manipülasyonlarının bazıları aynı zamanda ağırlı uyaranlara hassasiyeti arttırmakta, savunma reaksiyonundaki artışa bunun da katkısı olmaktadır.

5-HT'in depleksiyonunun savunucu saldırganlık üzerindeki etkisi "davetsiz misafir" koşulunda da incelenmiştir. Bu farelere ne PCPA'nın, ne de serotonerjik agonist olan fluprazin'in (bu madde büyük oranda bir 5-HT 1B/1C agonisti olan TFMPP'ye metabolize olmaktadır.) verilmesi bunların savunma ve kaçma yetenekleri etkilememektedir. Tüm bu bulguları özetlemek gerekirse, serotonin şoka bağlı kavga davranışı üzerinde baskılayıcı etkide bulunmakta gibi görünüyor. Yalnız ev sahibi - davetsiz misafir koşulunda bu nörotransmitterin etkisi bu kadar belirgin değildir. Ayrıca savunmanın nöronal temelleriyle ilgili başka çalışmalardan da anlaşıldığı kadarıyla bu davranış değişik nörotransmitter sistemlerinden input alan birçok beyin bölgesini (örneğin medial hipotalamus, amygdala, nucleus accumbens, septal alan ve merkezi gri madde) ilgilendirmektedir ve karmaşık bir davranış-tepkidir.

Serotonin ve saldırgan saldırganlık

İzolasyon sonucu oluşturulan kendi türüne saldırganlık örneği, esas olarak saldırgan saldırganlık özelliklerini taşır. Davranış farmakolojisinde en çok kullanılan saldırganlık modellerinden birini teşkil eder. Fakat bu davranışın düzenlenmesinde 5-HT'in tam rolü açık ve anlaşılır bir biçimde değerlendirilmemektedir. Erkek farede izolasyona bağlı kavga etme davranışı esnasında 5-HT kullanımının bazen azaldığı gösterilmiştir; ancak öte yandan da 5-HT nörotransmisyonunu azaltan ve çoğaltan hemen her farmakolojik manipülasyon, saldırgan davranışı baskılamaktadır.

Saldırgan saldırganlığı incelemek için daha hassas bir model, ev sahibi-davetsiz misafir veya teritoryel saldırı örneğidir. Bu model daha doğal bir saldırganlık tepkisini göstermekte ve izolasyonla veya nosiseptif stimuluslarla ilgisi bulunmamaktadır. Bu model kullanılarak yapılan çalışmalarda da merkezi serotonerjik sistemin bu davranış üzerinde etkisi konusunda birbiri ile çelişen sonuçlar çıkmıştır. PCPA veya 5, 7-DHT verilerek beyin 5-HT'inin tüketilmesinin erkek kemiricideki saldırgan saldırganlık üzerinde arttırıcı etkide bulunduğu, azaltıcı etkide bulunduğu veya hiçbir değişiklik yapmadığı çeşitli çalışmacılarca bildirilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda bu tür saldırganlığın hem serotonin agonistleri, hem de antagonistleri tarafından inhibe edilebildiği görülmüştür.

Saldırgan saldırganlıkla ilgili nöronal sistemler hakkında fazla birşey bilinmemekle beraber sıçan lateral hipotalamusunun elektriksel uyarılmasının yukarıda anlatılanlara benzer bir saldırı davranışı yarattığının gözlenmesi ilginç bir gözlemdir. Bu "hipotalamik saldırganlığı" oluşturan eşik değeri bazı serotonerjik agonistler (örneğin TF MPP ve kuipazin)

yükseltirken, selektif olmayan 5-HT antagonisti metiserjit bunu etkilememekte, PCPA tatbiki ise bu eşik değerini hafifçe azaltmaktadır. Biraz önce anlatılan modeldeki ev sahibi farelere intrahipotalamik 5,7-DHP tatbiki teritoryal saldırganlığı arttırırken, aynı maddenin amigdala'ya tatbiki saldırganlığı azaltmaktadır. Bu bilgilere dayanarak merkezi serotonerjik sistemin bu tür saldırganlık üzerinde hem baskılayıcı, hem kolaylaştırıcı etkide bulunduğunu söyleyebiliriz.

Serenerjikler ve saldırganlık

Serenerjikler yeni bir sınıf drogdur. Bunlar fenil piperazin analogları olup bazı hayvan saldırganlık örneklerinde çok belirgin anti-agresif etkide bulunmaktadır. Bu gruptan olan fluprazin ve eltoprazin; izolasyona bağlı saldırganlık (erkek farede), teritoryel saldırganlık (erkek sıçanlarda davetsiz misafir-ev sahibi koşulu), hipotalamik saldırganlık (erkek sıçanlarda hipotalamus'un elektriksel uyanması ile) ve maternal saldırganlık (enziren dişi farenin yabancı erkek fareye gösterdiği saldırganlık) gibi koşullarda başka sınıflardan olan droglarla (nöroleptikler, psikostimülanlar ve anksiyolitikler gibi) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda serenerjiklerin sedasyon, kas gevşemesi veya psikostimülasyon yapmadan saldırganlığı azalttığı, diğer drogların ise saldırganlığı ya özgül olmayan biçimde ortadan kaldırdığı, ya da bilakis saldırganlığı hafif arttırılabildiği görülmüştür. Örneğin nöroleptikler sadece saldırganlığı değil, sosyal davranışı ve aramayı da ortadan kaldırırlar; benzodiazepinler düşük dozlarda saldırganlığı arttırırken yüksek dozlarda bu davranışı azaltır, ancak aynı zamanda sedasyona neden olurlar.

Eltoprazin ve fluprazin'in etkisi ayrıca savunucu saldırganlıkta da incelenmiştir. Farelerde şoka bağlı kavga davranışını fluprazin azaltır, eltoprazin etkilemez; sıçanlarda şoka bağlı kavga davranışını ve yabancı sıçanların ya da septal lezyonlu sıçanların savunma davranışını her ikisi de etkilemez. Öte yandan emziren dişi farenin saldırganlığı erkek farelerin savunma ve kaçma davranışı üzerinde her iki drog da bir etkide bulunmaz. Eltoprazin ve kısmen fluprazin serotonerjik reseptörlere yüksek oranda affinite gösterirler. Bu drogların saldırganlık üzerindeki baskılayıcı etkisi 5-HT_{1B} reseptörüne yüksek affinite gösteren TFMPP(Fluprazin'in ana metabolitidir) ve RU 24969 tarafından taklid edilir. Öte yandan bazı 5-HT_{1A} agonistleri (8-OH-DPAT, buspiron, Insapiron) ve bir 5-HT geri-alım inhibitörü olan fluvoksamin'in de bu tip saldırganlığı baskıladığı görülmektedir.

Serenerjiklerin davranış üzerindeki bu özel etkileri, bunların psikiyatrik hastalardaki patolojik şiddet davranışında kullanılabileceğini düşündürmüştür. Ancak fluprazin'in sıçanlarda teratonejik etkisi görülünce bu madde üzerindeki çalışmalar durdurulmuştur. Eltopra-

zin'in ise böyle etkisi görülmemiştir ve patolojik yıkıcı davranış gösteren psikiyatrik hastalarda kullanılması düşünülmektedir. Maymunlarda ve domuz yavru- larında saldırganlığı azalttığı gösterilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da bu drogun selektif olarak 5-HT₁ reseptörüne bağlandığı ve özellikle 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B} reseptörlerine, kısmen de 5-HT_{1C} reseptörlerine spesifik olan droglar, eltoprazin'in bağlandığı yerlere bağlanmasını etkilemezken, 5-HT₁'e özgül droglar bu drogun belli reseptörlere bağlanmasını ve etki etmesini azaltabilmektedirler.

Kaynaklardan Seçme :

- Craig, D.A., and Clarke D. g (1990) Pharmacological characterization of a neuronal receptor for 5-HT in guinea pig ileum with properties similar to 5-HT₄ receptor. J.Pharmacol. Exp. Ther. 252,1378-1386.