

MUTLULUĞUN İLETİMİ SEROTONİN VE İNSAN SAĞLIĞI

**Berkalp BERKER, Toygun ÇAKMAK, Anıl Öner KOÇAK, Tayyip Emre SELAMOĞLU,
Taygun TÜRELİ**

Danışman: Prof. Dr. Derya AKAYDIN ALDEMİR

ÖZET

Serotonin(5-hidroksitriptamin) vasküler düz kaslarda, gastrointestinal sistemde ve beyinde tanımlanmış ve bu bölgelerde önemli işlevleri bilinen biyolojik amindir. Esansiyel bir amino asit olan L-triptofandan triptofan hidroksilaz enzimi ile sentezlenmekte, etkilerini kendisine özgü serotonerjik reseptör (5-HTR) aileleriyle göstermektedir. Vücudumuzdaki temel serotonin sentezi gastrointestinal sistemdeki enterokromaffin hücrelerinde ve beyinde serotonerjik nöron gövdelerinin yoğun olduğu "*raphe nuclei*"de gerçekleşir. Plateletlerde % 8 oranında depolanmakta ve plateletten salıverilen derişimlerde lokal olarak vazokonstriktör etki göstermektedir. Serotonerjik reseptörler; depresyon, besin alımı ve obezite, agresif davranışlar, obsesif kompulsif bozukluklarla anksiyete bozuklukları, sirkadyan ritm ve uyku, analjezi, migren, bulantı ve kusma, madde bağımlılıkları ve seksüel bozuklukluklarla ilişkilendirilir. Sinapslardaki serotonin düzeyinin artması besin alımını azaltarak obeziteyi engeller, *insomnia* gibi uyku bozukluklarını önler ve bağımlılıkların kesilmesi sırasında gözlenen depresyonu ortadan kaldırır. Teröpatik amaçla; serotonin *transporter*'ının (SERT) selektif inhibitörleri (SSRI), hücre gövdesindeki fazla serotoninini yıkan mono amino oksidaz (MAO)'ın inhibitörleri, triptofan ve hidroksitriptofan *supplement*'leri kullanılmaktadır. Ancak bunlardan birkaçının birlikte kullanılması serotonin düzeyini çok yükseltmekte ve serotonin sendromu olarak bilinen klinik tabloya sebep olmaktadır. Beyin serotonin düzeylerinin farmakolojik yöntemler dışında artırılması bireyin ruhsal durumu ve pozitif sosyal davranışlarını olumlu yönde etkileyebilmektedir. Parlak gün ışığı, uyku düzeni, egzersiz ve triptofandan zengin diyet endojen serotonin düzeyini sağlamak yönünde önemli rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: Serotonin, L-triptofan, davranış, serotonin reseptörleri, serotonin sendromu

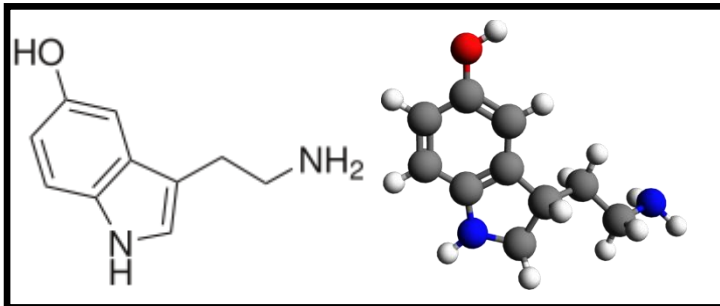
GİRİŞ

Tarihsel Gelişimi

Serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) başlangıçta düz kaslar üzerindeki etkisiyle tanımlanmış olan endojen bir biyolojik moleküldür. 19.yüzyılın ortalarında bilim insanları kanın pıhtılaşması sonrasında serumdaki bir maddenin vasküler düz kasta kasılmaya neden olarak vasküler tonusu artırdığını ve vazokonstriksiyona neden olduğunu bildirmişlerdir. Yüzyılın sonunda bu maddenin kaynağının plateletler olduğu belirlenmiştir (4). Ancak 1948’de saflaştırılıp, 5-hidroksitriptamin olarak tanımlanincaya kadar bu molekülün ne olduğu bulunamamıştır (4). Serumda bulunması ve düz kas tonusunu sağlaması nedeniyle **serotonin** olarak adlandırılmıştır. Bu çalışmalardan bağımsız olarak, 1935’te Vittorio Esparmer gastrointestinal yoldaki enterokromaffin hücrelerinde sentezlenip saliverilen, barsak kaslarının kasılmasına neden olan yüksek derişimde bir molekülün varlığını ortaya koymuştur (5). Bazı araştırmacılar bunun adrenalini içerdiğini düşünürken, Esparmer iki sene sonra bunun daha önceden bilinmeyen bir amin olduğunu göstermiş ve bu maddeye enteramin ismini vermiştir. 1952’de Esparmer ve Areso serotonin ve enteraminin aynı madde olduğunu ortaya koymuştur. Twarog ve Page ise 1953’te beyinden elde ettikleri özütte serotoninin varlığını göstermişlerdir. 1950’lerde serotoninin aynı zamanda memelilerde nörotransmitter olarak işlev gördüğü bildirilmiştir(4).

Yapısı ve Yerleşimi

Serotonin, indol çekirdeğinin 5.pozisyonunda hidroksil ve primer amin azot grubu içermesi nedeniyle (Şekil 1), fizyolojik pH’da proton alıcısı olarak davranan hidrofilik bir amindir. Bu nedenle lipofilik kan-beyin bariyerini doğrudan geçemez. 1953’te Twarog ve Page’in, 5-HT’nin beyinde de sentezlendiğini ortaya koymaları bu açıdan önem taşımaktadır. Serotonine yapısal olarak benzeyen moleküller Tablo 1’de yer almaktadır(4).



Şekil 1 Serotonin (5-OH triptamin)

Tablo 1 Serotonin ile kimyasal benzerlik gösteren moleküller

Molekül Adı	Pozisyonel Gruplar		
	R1	R2	R
Triptamin	H	H	H
Serotonin	OH	H	H
Melatonin	OCH ₃	COCH ₃	H
Dietiltriptamin (DET)	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂
Dimetiltriptamin (DMT)	H	CH ₃	CH ₃
Bufofenin	OH	CH ₃	CH ₃

Beyindeki ana 5-HT sentez ve saliverilme kaynağı "*raphe nuclei*" dir. Serotonin içeren nöron gövdeleri beynin orta bölgesinde yoğunlaşmış olmakla birlikte; uç beyin ("*forebrain*"), hipokampus, serebellum ve omurilik gibi geniş alanlara serotoninini özellikle içeren aksonların uzandığı bilinmektedir (2,4). Beyindeki ana 5-HT sentez ve saliverilme kaynağı esas olarak "*raphe nuclei*" olmakla birlikte, "*raphe nuclei*"deki bütün sinir gövdeleri serotonerjik olmadığı gibi "*raphe nuclei*" dışında da bazı serotonerjik hücre gövdeleri bulunmaktadır. Serotonin içeren "*raphe nuclei*" B1 den B9'a kadar adlandırılan hücre gruplarına ayrılmıştır(2). Serotonerjik gövdelerin en yoğun olduğu B6-B7 hücre gruplarında ("*dorsal raphe*"ye karşılık gelir) bile oranları % 40-50'yi geçmez. Serotonerjik akson terminalleri sentez edildikleri raphe hücre gruplarına göre farklılıklar gösterir. *Dorsal raphe* aksonları nörotoksik amfetamin türevlerine (ekstazi gibi) daha duyarlıyken median raphe aksonları bu maddelerin nörotoksik etkilerine karşı daha dirençlidir. Serotonin transporter'ının(SERT) baskılanması bu maddelerin nörotoksik etkilerini önler(4).

Serotonin Biyosentezi

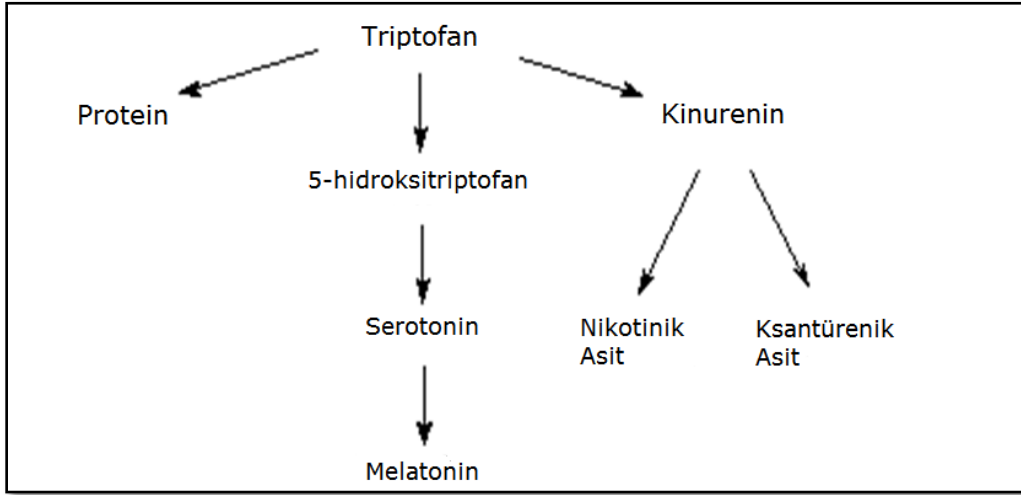
Serotonin insan dışında diğer pek çok hayvan ve bitki türlerinde bulunur ve sentezlenir. Bu durum molekülün varlığının evrimin erken dönemlerine dayandığını gösterir. Hayvan ve bitki türlerinin evrimsel olarak yaklaşık 1,5 milyar yıl önce ayrılmış olması serotoninin evrimsel süreçte evrensel bir molekül olduğunu gösterir (2).

Serotonin sentezi esansiyel nötral bir aromatik amino asit olan triptofandan gerçekleştirilir.

Besin yoluyla alınan günlük triptofan miktarı 0,5 ile 1g arasında değişir ve önerilen günlük alınımı 200mg dır ki bunun çok az bir kısmı serotonin sentezlemek için kullanılır(7).

Triptofan; serotonin biyosentez metabolik yolu ve protein sentezi dışında karaciğer triptofan pirolazı (triptofan 2,3-dioksijenaz) ve indolamin 2,3-dioksijenazla kinürenine dönüşür. Kinürenin ksantürenik ve nikotinik asidin(dolayısıyla NAD ve NADP'nin) öncül molekülüdür (Şekil 2).

Triptofan pirofosforilazın aktivitesi kortizolle, alkol tüketimiyle ve triptofan alınımıyla artar. İndolamin 2,3-dioksijenaz aktivitesi ise immün sistemin etkinleşmesiyle artırılır. Kinürenin yolu içindeki bu iki enzimin aktivitesinin artması serotonin sentezi için kullanılacak uygun triptofanı azaltır(7).



Şekil 2. Triptofanın özelleşmiş ürünleri (7)

Serotonin sentezi MSS (Merkezi sinir sistemi, nöronal aksis)ve ENS (Enterik sinir sistemi)'de gerçekleşir(1). Bu hücrelerde sentezin başlayabilmesi için sindirim yoluyla elde edilen triptofanın kana karışması ve dolaşımı geçerek hücre içine alınması gereklidir. Sadece serbest (albumin bağlanmamış) triptofan bariyeri geçebilir. Ancak fizyolojik pH'da nötral olmasına rağmen içerdiği indol halkası, karboksil ve amino gruplarından dolayı polariteye sahiptir ve bir taşıyıcıya ihtiyaç duyar. LNAA (Large Neutral Amino Acid) transporter ismiyle de bilinen bu taşıyıcı, triptofanın yanısıra diğer alifatik yan zincirli büyük nötral amino asitleri de taşır. Bu taşınım yarışmalı biçimde gerçekleşir. Bu nedenle, serotonin biyosentezi için kandaki triptofanın derişimi kadar diğer amino asitlerle göreceli karşılaştırması da etkilidir.

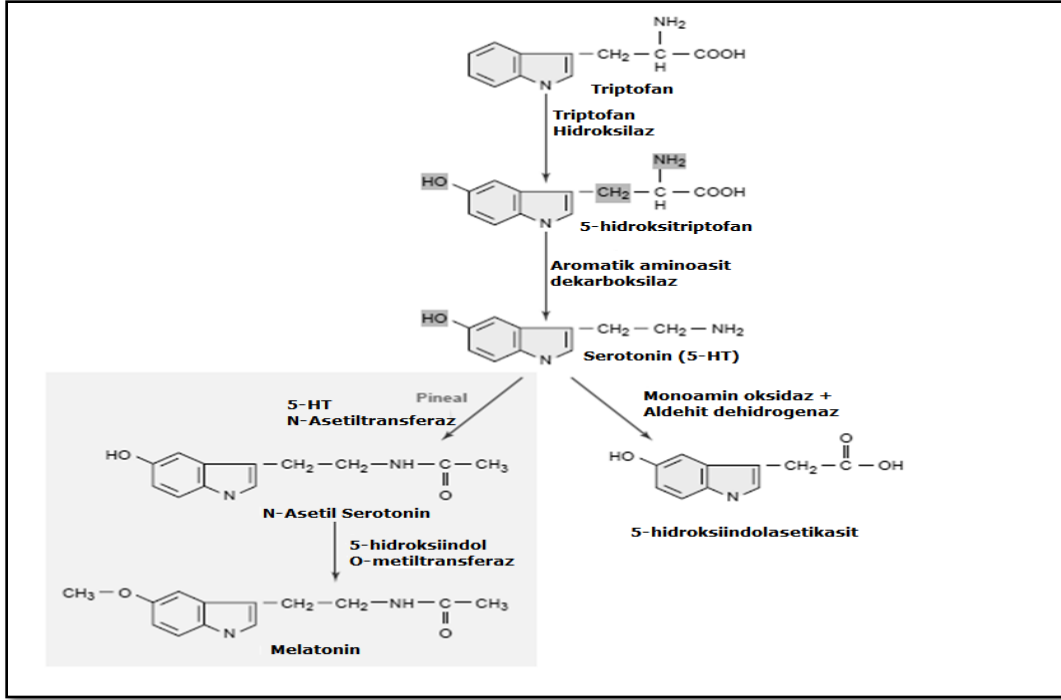
Özellikle bitkisel proteinlerin yapısında çok yaygın bulunmayan triptofanın organizmaya alınmasıyla artan derişimine karşın diğer amino asitlerinki daha çok artmakta ve yarışmalı taşınım söz konusu olduğundan taşınım diğer amino asitlerin beyinde artan derişimi yönünde gerçekleşmektedir. Bu durumda beyinde serotonin yeterli düzeylerde sentezlenememektedir. Karbohidratlarla beslenildiği koşulda kan glikoz düzeyinin

artmasına yanıt olarak insulin sentez ve saliverilmesi artacaktır(7,16). Artan insulin derişiminin bir etkisi de aromatik amino asitler dışındaki amino asitlerin hücre içine alınımını sağlamaktır. Bunun sonucunda kandaki triptofan miktarı artmasa da oranı artacağından taşınım triptofan yönünde gerçekleşecektir. Bu durumda beyne geçen triptofan, serotonin sentezinde artışa neden olacaktır(22). Beslenmenin triptofan ve dolaylı olarak serotonin düzeyi üzerine etkileri Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Çeşitli besinlerin Triptofan (Trp) içerikleri

Besin türü	Protein (g/100g besin)	Triptofan (g/100 g besin)	Triptofan/Protein (%)
Yumurta beyazı	81.10	1.00	1.23
Permesan peyniri	37.90	0.56	1.47
Fıstık	21.00	0.28	1.3
Hindi	21.89	0.24	1.11
Tavuk eti	20.85	0.24	1.14
Sığır eti	20.13	0.23	1.12
Somon	19.84	0.22	1.12
Kuzu pirzola	18.33	0.21	1.17
Yumurta sarısı	12.58	0.17	1.33
Beyaz buğday unu	10.33	0.13	1.23
Çikolata	12.9	0.13	1.23
Süt	3.22	0.08	2.34
Beyaz pirinç	7.13	0.08	1.16
Yulaf ezmesi	2.54	0.04	1.16
Patates	2.14	0.02	0.84
Muz	1.03	0.01	0.87

Triptofanın serotonine dönüşümü iki aşamada gerçekleşmektedir. Triptofanın indol grubundaki 5 numaralı karbonun triptofan hidroksilaz tarafından hidroksillenmesiyle yine kan-beyin bariyerini kolaylıkla aşabilen ve epilepsiyle de ilişkilendirilen 5 hidroksitriptofan(5-HTP) sentezlenir. 5HTP'nin sitoplazmada L-aromatik amino asit dekarboksilaz enzimiyle dekarboksilasyonu sonucu serotonin sentezi tamamlanır(6,2,16).



Şekil 3. Triptofan-Melatonin Biyosentez Yolu

Triptofan Hidroksilaz (TPH)

Triptofan hidroksilaz enzimi; 444 amino asit içeren, homotetramer yapıda, her bir alt biriminde 3 *domain* içeren, hidrobiyopterin (HBI) ve demir iyonu için olmak üzere iki aktif bölgesi bulunan bir enzimdir. Enzimin kontrolü kovalan modifikasyonla gerçekleştirilmektedir. Protein Kinaz A yoluyla fosforilasyon enzim aktivitesini artırmaktadır(9). Triptofana özgü K_m si 30-60 μ molar olduğundan fizyolojik koşullarda enzim substrata doymuştur.

Paraklorofenilalanin (PCPA) enzime bağlanarak tersinmez biçimde proteini baskılamakta, enzim aktivitesinin düzeltilmesi ancak yeni enzim sentezlenmesi yoluyla gerçekleşmektedir.

Serotonin biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olarak işlev gören enzimin, pek çok dokuda bulunan TPH-1 ve özellikle beyne özgü TPH-2 olmak üzere iki izoenzimi bulunmaktadır(5,2). Gen polimorfizmi sonucu oluşan varyantları gösterilmiştir(3).

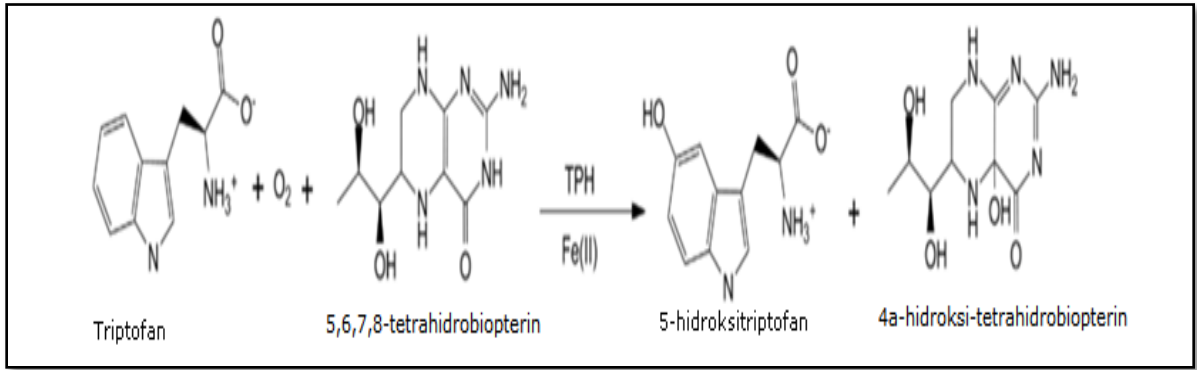
Enzim aktivitesi için, tetrahidrobiyopterin, moleküler oksijen, NADPH ve demir (Fe^{2+}) varlığı gerekmektedir (Şekil 4). Tetrahidrobiyopterin yeniden eldesi için dihidrobiyopterin redüktaz enziminin aktivitesi de önem taşımaktadır(7,21).

Serotonin sentezinin kısa süreli kontrolü daha fazla enzim sentezi olmaksızın triptofan hidroksilazın posttranslasyonel olarak fosforilasyonu yoluyla olur. Buna karşılık sentez ve salıverilmeye uzun dönem artış triptofan hidroksilazın sentezlenmesi yoluyla gerçekleşir(4).

L-Aromatik Amino Asit Dekarboksilaz

380 amino asitten oluşup ağırlığı 54 kDa olan dimerik yapıda liyaz grubu üyesi piridoksal fosfatı koenzim olarak kullanan bir enzimdir. Piridoksal 5-fosfatın bu enzimin üzerinde düzenleyici rolü olmasından dolayı piridoksin uygulaması sonucu deneysel çalışmalarda serotonin sentezinin arttığı gözlenmiştir(4). Piridoksin "supplement"leri bu nedenle serotonin eksikliğinde kullanılabilir.

Sadece serotonerjik nöronlarda bulunmayıp katekolaminerjik nöronlarda da yer alarak DOPA'yı dopamine dekarboksilize etmektedir. K_m si 5-HTP için 10 μ molar olup 5-HTP'nin derişimi bu değerden çok daha az olduğundan fizyolojik şartlarda enzim doymamıştır. Dolayısıyla serotonin miktarını artırmak için kan-beyin bariyerini rahatlıkla aşabilen 5-HTP'nin supplementlerinin kullanımı gündeme gelmiştir. Ancak 5-HTP'nin bu yolla alımı sadece serotonerjik hücrelerde değil enzimin seçici olmayan yapısından dolayı katekolaminerjik hücrelerde de serotonin sentezlenmesine neden olmaktadır(4).



Şekil 4. Tryptofan Hidroksilaz Tepkimesi

Serotonin Salıverilmesi

5-HTP'nin sitoplazmada dekarboksilasyonu sonrası oluşan serotoninler aksonal terminalden salıverilmek üzere sitoplazmadaki veziküllerde depolanır(2). Serotonin depolayan veziküllerin yapısı katekolaminlerinki ile benzerdir. Bu nedenle; vezikül zarında bulunan taşıyıcının inhibisyonu beyindeki serotonin düzeyini düşürdüğü gibi katekolamin düzeylerini de düşürmektedir.

Serotoninin veziküllere depolanması sitoplazmadan aktif transportunu gerektirir. *Veziküler transporter* bu enerjiyi sağlamak için zarında bulunan H^+ ATPazları kullanmaktadır. Amfetamin türevi olan fenfluramin hem SERT transporter'ını hem de veziküler transporter'ı baskılamaktadır. Fenfluramin veziküler transporter'ın substrat bağlanma bölgesi için yarışarak proton akışını bozar ve serotoninin vezikül içine girmesini engeller. Hücre içi artan serotonin SERT'in normalde gerçekleştirdiği taşınımın tersi bir şekilde hücre dışına serotonin çıkışını sağlar. Bu maddelerin sebep oldukları serotonin salıverilmesi SERT'i bloke eden ilaçlarla önlenabilir.

Serotonerjik sinaptik veziküller demir varlığında serotonine yüksek ilgiyle bağlanan bir protein; "SBP (*Serotonin Binding Protein*)" içermektedir. SBP kalsiyum bağımlı bir mekanizma ile sinapslarda serotoninle birlikte salıverilmektedir(4).

Serotonin fizyolojik pH'da iyonize olduğundan, zardan basit difüzyonla geçemez ve bütün vezikül içeriğinin boşaltılmasıyla, ekzositozla geçer.

Depolarizasyon olsun olmasın hücre içine kalsiyum girişi serotonin salıverilmesini artırır. Bu durum kalsiyumun ekzositoz sırasında veziküler membranla plazma membranı arasında füzyonu sağlamasından kaynaklanmaktadır(4).

Serotonin Geri Alınım Taşıyıcısı(SERT)

Veziküler transporter'dan farklı olarak Na^+ , Cl^- bağımlı nörotransporter ailesinin bir üyesidir. 630 amino asitten oluşup 68kDa ağırlığındadır. SERT 17. kromozomun q kolunda bulunan tek bir gene sahiptir(17,3).

Serotonin tutulum sistemi 5-HT için 0,2-0,5 μ molarlık K_m 'ye sahip olup yüksek ilgi gösterir ve fizyolojik şartlarda doyumluğa ulaşmaktadır. Geri alım süreci sıcaklığa bağlıdır ve mutlak olarak hücre dışı Na^+ , Cl^- iyonlarına gereksinim duymaktadır. Na^+/K^+ ATPaz sisteminin baskılanması geri alımı da baskılamaktadır. Protonize haldeki 5-HT, Na^+ ve Cl^- 'nin bağlanmasıyla oluşan kompleks konformasyonel değişikliğe uğrayarak onları sitoplazmaya alırken potasyum SERT'e bağlanarak yeniden eski konformasyonunu kazanmasını sağlamakta ve kendisi hücre dışına verilmektedir (Şekil 5)(17).

SERT dopamin ve norepinefrin transporterlarıyla (DAT-NET) yüksek oranda homoloji gösterir (%50'lik kısım hepsinde ortaktır) (Şekil 6). Serotoninlerin NET'ler tarafından da alınabileceği in vivo çalışmalarla gösterilmiştir.

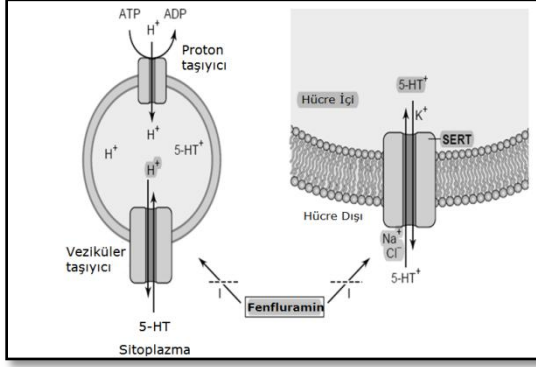
Taşıyıcıların inhibitörleri bu homolojiye rağmen özgünlük göstermektedir. Selektif "serotonin reuptake inhibitörleri" (SSRI) (floksetin, sertralin, paroksetin gibi) serotoninin geri alımını norepinefrininkine göre 10-25 kat daha fazla baskılamaktadır. Kokain bu 3 transporter'a da etki eden seçici olmayan bir inhibitördür. Trisiklik antidepresanlar (TCA) serotonin geri alımının güçlü inhibitörleridir. Norepinefrin ve serotoninin seçici inhibisyonu antidepresan etki göstermektedir. SERT'in inhibisyonunun obsesif kompulsif bozukluklar ve anksiyete bozukluklarının azaltılmasında etki gösterdiği bilinmektedir. Ancak kronik SSRI kullanımı SERT aktivitesi ve ekspresyonunda kalıcı azalmaya sebep olur.

SERT'in uzun dönem kontrolünün yanısıra membran potansiyel değişiklikleri, substrata mazuriyet ve presinaptik reseptör aktivasyonu/inaktivasyonu ile ilişkili daha kısa dönem bir kontrolü de gerçekleşmektedir. Depolarizasyon taşınım hızında azalmayla ilişkiliyken hiperpolarizasyon artırıcı rol oynamaktadır.

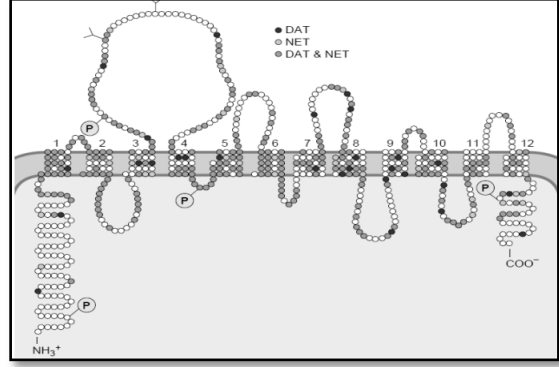
SERT bağlayan bölgelerin sayısı östrojen tarafından artırılmaktadır. Bu durum, sinaptik boşluktaki serotonin derişimini etkileyeceğinden kadınlarda menstrual döngüde gözlenen

duygu durum değişiklikleri veya erkeklere göre depresyon sıklığının daha fazla olması ile ilişkilendirilebilir.

SERT işlevinin düzenlenmesi transkripsiyonel, translasyonel veya posttranslasyonel(glikozilasyon, fosforilasyon) olarak gerçekleşebilir(4).



Şekil 5. Serotonin Vezikülü



Şekil 6. Serotonin Trasporter(SERT) (4)

Serotonin Reseptörleri

Serotonin, etkilerini presinaptik ve postsinaptik hücre membranlarında bulunan farklı tipteki reseptörleri (5HT₁-5HT₇) üzerinden göstermektedir (Tablo 3). 5-HT₁ ailesini uyardığı zaman Protein Kinaz A (PKA) yolunun baskılanmasını sağlamaktadır. 5-HT₂ ailesini uyardığında ise Protein Kinaz C yolu (PKC) aracılığı ile sinyal iletmektedir. 5-HT₃ ailesi iyon kanalları ile ilişkili bir aile olduğundan serotonin reseptöre bağlandığında plazma zarı depolarizasyona uğramaktadır. 5-HT₄ G_s proteiniyle ilişkili olup serotonin ile etkileştiğinde hücre içinde cAMP derişimini artırmaktadır. 5-HT₁ ailesinde de olduğu gibi 5-HT₅ ailesinin uyarılması da Protein Kinaz A (PKA) yolunu baskılamaktadır. 5-HT₆ ve 5-HT₇ reseptörleri de G_s proteinleriyle ilişkili olup aktivasyonu cAMP derişimini artırmaktadır. Reseptörlerin çoğu merkezi sinir sisteminde yerleşmiş olmakla birlikte kalp kapakçıklarında, ince barsakta, koroner arterlerde, uterusu, plateletlerde ve K⁺/Ca²⁺ iyon kanallarında da bulunmaktadır. Bulunduğu bölge ve reseptöre göre serotoninin işlevi değişebilir(20,2).

Serotoninin Fizyolojik İşlevleri

İştah Üzerine Etkileri

Santral Melanokortin Sistemi besin alımının kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Melanokortin agonist prekürsörü POMC ve melanokortin-4 reseptörünü (MC4R) kodlayan genlerde oluşan mutasyonlar, insanlarda hiperfaji ve obeziteye sebep olmaktadır. D-fenfluramin, mCPP veya 5-HT_{2C/1B}R agonistleri tarafından sağlanan serotonin artışı, hipotalamik arkuat çekirdekte bulunan POMC eksprese eden nöronları aktive eder. Ayrıca, serotonin ve 5-HT_{1B}R agonistleri, endojen melanokortin reseptör antagonisti "agouti-

related peptide (AgRP)" eksprese eden nöronları inhibe eder. Bu nedenle serotonin POMC aktivasyonu ve AgRP nöronlarının inhibisyonu ile MC4R aktivasyonunu destekler.

Nöropeptit Y en önemli oreksijenik nöropeptitlerden biridir. Melanokortin reseptör antagonisti AgRP ile birlikte hipotalamik arkuat çekirdek nöronlarında eksprese edilir. NPY eksikliği yetişkin bireylerde afazi ile sonuçlanmaktadır.

Bir diğer oreksijenik nöropeptit, lateral hipotalamus nöronlarında üretilen oreksin (hipokretin)dir. Oreksin nöronları sık serotonin terminalleri ile çevrilidir ve serotonine yanıt olarak hiperpolarize olur(2).

Tablo 3. Serotonin Reseptörleri (20,1)

Reseptörler	Bulunduğu Yerler	Fonksiyonları	Etki Mekanizması
5-HT_{1A}	Serebral Korteks Hipokampus Septum Amigdala Raphe Nuclei	ACTH regülasyonu Nöron atlaması inhibisyonu Davranış Yemek	[cAMP] azalışı
5-HT_{1B}	Frontal Korteks Ganglia Striatum	Pulmoner vazokonstriktör Dopamin salınımının inhibisyonu Davranış indüklenmesi	[cAMP] azalışı
5-HT_{1D}	Dorsal Raphe Nuclei Kalp	Serotonin salınımının kontrolü Beyinde vazokonstriktör Endişe Depresyon Nöropsikiyatrik Bozukluklar	[cAMP] azalışı
5-HT_{1E}	Frontal Korteks Olfactory Bulb Hipokampus	Hafıza regülasyonu	[cAMP] azalışı
5-HT_{1F}	Uterus Koroner	Vazokonstriktör	[cAMP] azalışı
5-HT_{2A}	Visual Korteks Orbifrontal Korteks	Platelet agregasyonu Kapiller geçirgenliğinin artışı Halüsinasyon	[IP3] ve [DAG] artışı
5-HT_{2B}	Serebellum Lateral Septum Hipotalamus	Düz kasların kasılması	[IP3] ve [DAG] artışı

	<i>Amigdala</i> <i>Kalpte Kapakçık</i>		
5-HT_{2c}	<i>Koroid</i> <i>Hipokampus</i> <i>Substantia Nigra</i>	<i>Migren ataklarının başlangıcı</i> <i>Hipoaktivite</i> <i>Hipofaji</i> <i>Oral diskinezi</i>	<i>[IP3] ve</i> <i>[DAG] artışı</i>
5-HT₃	<i>Area Postrema Bölgesi</i> <i>Duyu ve Enterik Sinirler</i>	<i>Migrenle ilişkili</i>	<i>Sodyum-</i> <i>Potasyum iyon</i> <i>kanal</i> <i>reseptörü</i>
5-HT₄	<i>K⁺/Ca²⁺ İyon Kanalları</i> <i>İnce Barsak (5-HT4D)</i>	<i>Asetilkolin salgılatır</i> <i>Özefagus kasılması</i>	<i>[cAMP] artışı</i>
5-HT₅	<i>Serebral Bölge</i>	<i>Beslenme</i> <i>Endişe</i> <i>Depresyon</i> <i>Beyin Gelişimi</i> <i>Glia regülasyonu</i>	<i>[cAMP] azalışı</i>
5-HT₆	<i>Limbik Serebral Bölge</i> <i>Ekstra Piramidal Serebral</i> <i>Bölge</i>	<i>Bölgesel Hafıza</i>	<i>[cAMP] artışı</i>
5-HT₇	<i>Beyin</i>	<i>Vazodilatör</i>	<i>[cAMP] artışı</i>

5-HT_{1A}R agonistleri otoresptör inhibisyonu ile serotonin salgısını düşürüp hiperfajiye neden olurken antagonistleri besin alımını azaltır.

5-HT_{1A}R agonistlerinin tersine 5-HT_{1B}R agonistleri hipofajiye, antagonistleri ise hiperfajiye yol açar.

5-HT_{2c}R, genetik eksikliği hiperfaji ve obesiteye sebep olan tek serotonin reseptörüdür. Besin alımı ve vücut ağırlığının serotonerjik kontrolünde önemli rol oynar. 5-HT_{2c}R agonistleri besin alımını azaltmaktadır, antagonistleri ise buna ters tepki gösterir(2).

Bilişsel Durum Üzerine Etkileri

Kan triptofan düzeyinin yükselmesi uzun dönem hafıza fonksiyonunda etkilidir. Aynı zamanda yüksek sakinleştirici etkiye sahiptir. Bu sakinleştirici etkinin hafızanın zayıflamasıyla korele olması melatonin akümülyasyonundan kaynaklanmaktadır. Karbohidrattan zengin içecek tüketildiğinde (kanda LNAAlarla taşınan triptofan düzeyi arttığında) soyut kavramlara yönelik uzun dönem hafızanın ve sözcük tanınmasının geliştiği, temel tepki hızında artış olduğu, bilinç bulanıklığı ve öfkenin azaldığı, depresyon

hissinin kötüye gitmesinin önlendiği gözlenmiştir. Planlama üzerine etkisi olduğu da düşünölmektedir.

Triptofan düzeyi azaltıldığında motor performansında azalma olur ancak dikkat dağılmamasını da sağlar. Triptofan yüklenmesi sonucu insanlarda serotonin artışı nedeniyle mutlu yüz mimiklerinin daha iyi anlaşıldığı tespit edilmiştir.

Karbohidratça zengin diyet uygulandığında triptofan derişiminin artışı letarji ve baş dönmesine sebep olmuştur. α -laktalbüminden zengin diyetle beslenildiğinde ise depresyon semptomlarının azaldığı tespit edilmiştir.

Triptofanca zengin sütle beslenen ("*Breast fed*") çocuklarda uyuma-uyanma döngüsünde iyileşme olduğu gözlemlenmiştir. Triptofan alım dozu yüksek olan bebeklerde uyku süresinin anne sütüyle beslenene göre daha kısa olduğu, yüksek doz triptofan alan bebeklerin az miktarda alanlara göre ise daha az ağladığı ve uyumaya daha çok zaman ayırdığı tespit edilmiştir(22) .

Duygu Durumu

Serotonerjik nörotransmisyonunda, farmakolojik uygulamaların; duygusal süreci, duygusal hafızayı, dikkati ve karar verme mekanizmasını değiştirdiği ve davranış bozuklukları değişikliğine yol açtığı bilinmektedir. Sağlıklı insanlarda serotonerjik nörotransmisyonundaki artışlar sonucu olumlu duygusal materyal tanınır ve dikkat artar. Beklenenin aksine, akut serotonerjik nörotransmisyon artışı negatif veya endişe yaratıcı uyarıyı artırır. Genel olarak, serotonerjik nörotransmisyonun sonucu sağlıklı insanda dikkat bozukluğu ve pozitif duygu materyali tanınmasını azaltır, ve negatif uyarının taraflı seçimini artırır. Serotonin transporter geninin polimorfizmi duygusal süreci etkiler(14,18,16,13,3).

Başka bir görüşe göre de triptofan ve duygu durumunun bağlantısı olmadığı ileri sürölmüştür(15).

Serotonin Reseptörleri ve Bağımlılıklar

Uyuşturucular ventral striatumdaki ekstrasellöler dopamin seviyesini artırmaktadır. Etanol, amfetamin, kokain, opiatlar ekstrasellöller serotonin derişimini beynin değişik bölgelerinde artırmaktadır.

Günümüzde psikostimölan (kokain,amfetamin ve türevleri) bağımlılıkları, ciddi anlamda sağlık problemleri ve ekonomik problemler doğurmaktadır.

Mezokortikolimbik dopamin sistemi, bağımlılık yaratan maddelerin ödöl aktivite ve mekanizmalarında çok kritik bir role sahip olsa da güncel çalışmaları serotonin sisteminin de bu mekanizmalar içinde ciddi görevleri olduğunu göstermiştir.

Psikostimülanlar sadece dopamin transporter'ını ve dopamin saliverilmesini inhibe etmekle kalmaz, aynı zamanda serotonin geri alımını da azaltır. Böylece ekstraselüler serotonin konsantrasyonu artar.

Serotonin nörotransmisyonu en az 14 tip 5-HT reseptörü ile kontrol edilmekte, aynı zamanda serotonin ile birlikte dopaminerjik, glutamaterjik, GABA-erjik ve kolinerjik nöron sonlanmalarında bulunan heteroreseptörler tarafından da kontrol edilmektedir. Fakat özellikle mezokortikolimbik sistemde eksprese edilen 5-HT_{1B} reseptörlerinin psikostimülan bağımlılıklarında önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda, 5-HT_{1B} antagonistlerinin kokain ve amfetamin tarafından indüklenen lokomotor hiperaktiviteyi azalttığı gözlenmiştir. Bu nedenle bu ajanlar bağımlılık tedavilerinde kullanılabilir.

Aynı zamanda, 5-HT_{1B} agonistlerinin kokain tarafından indüklenen lokomotor hiperaktiviteyi artırdığı, ventral tegmental bölgede ise hem kokain hem de amfetamin tarafından indüklenen lokomotor hiperaktiviteyi artırdığı gözlenmiştir.

Kokain yüklemesi yapılan farelerde 5-HT_{1B} reseptör mRNA'sının uzun dönemde arttığı ve kokain alınımına bağlı olarak reseptör fonksiyonunun arttığı gözlemlenmiştir.

5-HT_{1B} reseptörlerinin farmakolojik stimülasyonu kokainin ödül aktivitelerini artırırken amfetamin üzerinde etkisi gösterilmemiştir.

Beklenmedik bir şekilde 5-HT_{1B} agonistleri, antagonistleri gibi kokain arayış davranışını azaltmaktadır(12).

Serotonin ve Alkol Alımı

Beyindeki serotonin, diğer monoamin türevi bileşiklerle birlikte alkol tüketimi ve toleransı üzerinde düzenleyici rol oynar. Mevcut çalışmalar akut monoamin azaltımının alkol alma isteğini artırdığını göstermektedir. Ayrıca serotoninin aşırı azalması durumunda serotonin transporter geni ekspresyonunda dengeleyici bir azalma meydana gelmektedir. Serotonin, norepinefrin ve dopamin taşıyıcıları presinaptik sinir terminallerinde bulunur ve ilgili nörotransmitterlerin geri alınımından sorumludur. Bu taşıyıcılara uygulanan geri alım inhibitörleri alkol alım isteğini düşürebilir (23).

Nikotin Bağımlılığı ve Serotonin

Dünyadaki en önemli ikinci ölüm sebebi olan tütün kullanımı en etkili ve yaygın bağımlılıklardan biridir

SERT'i sentezleyen gende görülen pek çok polimorfizmden promotor bölgesindeki insersiyon/delesyon yoluyla oluşan uzun (L) ve kısa(S) allellerin uyuşturucu bağımlılıkları ve sigara kullanımında gözlenen kaygılı kişilik yapısı ve depresyonla ilişkili olduğu bulunmuştur(3). Bunlardan S aleli transkripsiyon etkinliğinde azalmayla ilişkili olup daha

az taşıyıcı sentezine ve işlevine sebep olacağından hücre içine serotonin geri alımının düşmesine yol açar. Bu da yaşam boyu yüksek serotonin miktarına neden olabilir. S allelinin varlığı yenilik arayışı ve agresif davranışlarda bulunmaya sebep olabilir. L allelinin de sigara içme davranışı için risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. L allelinin varlığında bazı transkripsiyonel faktörlerinin bir araya geldiği ve ekspresyonu artırdığı düşünülmektedir. Nikotin bırakılması sırasında gözlenen duygu durum değişiklikleri, düşük serotonin düzeyiyle ilişkilendirilmiştir.

Düşük MAO veya 5-HIAA derişimiyle kendini gösteren 5-HT salınımının azalması dürtü kontrol bozukluğu gösteren hastalarda bulunmuştur. Öfke kontrol bozukluğu olan agresif bireylerde, beyinde 5-HT nöronlarının azalmış olduğu 5-HT *reuptake* taşıyıcılarının azalması ile ileri sürülmüştür

(19,17).

Serotonin ve Uyku Üzerine Etkisi

Serotonin sentezinin baskılanması ve/veya serotonin içeren dorsal raphe nöronlarının zedelenmesi sonucu çeşitli deneysel çalışmalarda uyku bozukluğunun ortaya çıktığı gözlenmiştir. Serotonin salınımı ve dorsal raphe aktivitesinin uyanma sırasında maksimum olduğu "nonREM" uykusu süresince azaldığı ve "REM" uykusu süresince baskılandığı, kandaki triptofan derişiminin uyku başlangıcında minimum düzeyde olduğu bulunmuştur. Bu çelişkili durum, sürekli ve düzenli sentezinin ilerleyen günlerde gece uykusunda düzenleyici rol oynadığını düşündürmektedir. Serotonin, REM uykusunu baskılayıcı bir etki göstermektedir (22). Major depresif bozukluğu olan bireylerde REM uykusuna geçişteki gecikmenin azaldığı ve REM uyku derinliğinin arttığı, bu durumun beyindeki serotonin transmisyonunu artıran ilaçlarla geri çevrildiği gözlenmiştir. SSRI'larla tedavi edilmiş bireylerde triptofan eksiltmesinin genel uykuya ve REM uykusuna geçişi kısalttığı, REM uykusu derinliğini, süresini ve uyku içerisindeki yüzdesini artırdığı gözlenmiştir(10,11).

Serotonin Sentezinin Azalma Nedenleri

Triptofan içeriği yetersiz bitkisel proteinler ve yağ içeriği yüksek diyet alımı, triptofan hidrosilaz eksikliği ve enzimin gereksinimi olan bipterin, moleküler oksijen, demir iyonu eksikliği, triptofan hidrosilaz inhibitörleri L-aromatik aminoasit dekarboksilaz enziminin eksikliği, SERT (serotonin transporter) eksikliği veya inhibisyonu (fenfluramin), MAO (Monoamin Oksidaz) yolunun aktifleşmesi/Serotonin katabolizmasında artış, açlık, yorgunluk, uyku düzenindeki bozukluklar, stres gibi fizyolojik koşullar, düşük kan şekeri ve insülin direnci, plastik veya kimyasallarla etkileşim, progesteron eksikliği, beyinde kan akışının azalması, aşırı antidepresan kullanımı, gün ışığına azalmış maruziyet, niasin,

piridoksin başta olmak üzere vitaminlerin ve kalsiyum, demir gibi minerallerin eksikliği serotonin sentezinin azalmasına neden olur.

Depresif hastalarda artmış olduğu gözlenen plazma kortizol düzeyi plazmadaki serbest tirozin ve triptofan miktarını düşürür ve senteze negatif yönde etki eder(7).

Serotonin Düzeylerini Artıran Farmakolojik Ajanlar

MAO inhibitörleri , katekolaminler, kortikotropin, nikotin, "seçici serotonin reuptake inhibitörleri" (SSRI), aspirin düşmüş serotonin düzeylerini artırır.

Serotonin Klinik Önemi

Depresyon(Major depresif bozukluk)

Bipolar bozukluklar

Anksiyete(Kaygı) bozukluğu

Obsesif kompulsif bozukluklar

Serotonerjik Sendrom

İki veya daha fazla serotonerjik ilacın birlikte kullanılması sonucu saatler veya günler içinde ortaya çıkmaktadır. Belirtileri; ateş, diyare, mental durumda değişiklik, myoklonus, ajitasyon, tremor, reflekslerde artıştır. Tedavide; serotonerjik ilaç alımının kesilmesi ve antiserotonerjik ilaç başlanması etkili olmaktadır(8).

Karsinoid Tümör

Serotonin sentezleyen enzimlerin aktivitesinin artması sonucu GIS enterokromaffin hücre kaynaklı aşırı serotonin sentezi ile karakterize bir durumdur.

SONUÇ

Serotonin dışardan uygulamasının doğrudan mutluluğa sebep olmayıp, depresyon gibi duygu durum bulgularının düzeltilmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Tedavi sırasında sinapslardaki serotonin derişiminin artırılması için; serotonin taşıyıcısının (SERT) selektif inhibitörleri (SSRI), monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri, triptofan ve hidroksitriptofan "supplement"leri kullanılmaktadır. Serotonin derişimini arttırıcı yaklaşımlarda serotonin sendromu olarak bilinen klinik durum göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR:

1) Bertram G Katzung, Susan B Masters, Anthony J Trevor. Basic and Clinical Pharmacology. 11th Ed, Lange Medical Publications, Singapore;2009:271-292.

2) Daniel D Lam, Alastair S Garfield, Oliver J Marston et al. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*.2010;97;84-91.

3) Falk W Lohoff. Overview of the Genetics of Major Depressive Disorder. *Curr Psychiatry Rep*.2010;12(6):539-546.

4) George J Siegel: *Basic Neurochemistry MOLECULAR, CELLULAR AND MEDICAL ASPECTS*, 7th Ed, Elsevier Academic Press Burlington, MA , USA;2006:227-248.

5) <http://en.wikipedia.org/wiki/Serotonin>

6) <http://www.biyokimya.8m.net/serotonin.html>

7) http://www.pharmacorama.com/en/Sections/Serotonin_2_1.php

8) <http://www.whatisserotonin.com/>

9) Ingeborg WINGE, Jeffrey A McKINNEY, Ming YING et al. Activation and stabilization of human tryptophan hydroxylase 2 by phosphorylation and 14-3-3 binding *Biochem. J* 2008; 410: 195–204.

10) Isabelle Arnulf, Philippe Quintin, Jean-Claude Alvarez et al. Mid-morning Tryptophan Depletion Delays REM sleep Onset in Healthy Subjects. *Neuropsychopharmacology* . 2002;27: 843–851.

11) Jaime M Monti. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Medicine Reviews*.2011;15: 269-281.

12) Joanna Mizskiel, Malgorzata Filip, Edmund Przegalinski. Role of serotonin (5-HT)_{1B} receptors in psychostimulant addiction. *Pharmacological Reports*.2011;63:1310-1315.

13) Jonathan P Roiser, Jamey Levy, Stephen J Fromm et al. The effects of tryptophan depletion on neural responses to emotional words in remitted depression. *Biol Psychiatry*.2009;66(5):441-450.

14) Julie G Hensler. Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin Chapter 3.5 – Serotonin in Mood and Emotion. *Handbook of Behavioral Neuroscience*. 2010;21: 367–378.

- 15) Oliver J Robinson, Barbara J Sahakian. A Double Dissociation in the Roles of Serotonin and Mood in Healthy Subjects. *Biol Psychiatry*.2009;65 (1):89-92.
- 16) Lilach Toker, Shirly Amar, Yuly Bersudsky et al. The Biology of Tryptophan Depletion and Mood Disorders. *Isr J Psychiatry Relat Sci*.2010;47: 46-55.
- 17) Maria Angelica Ehara Watanabe et al. Genetic polymorphism of serotonin transporter 5-HTTLPR: involvement in smoking behaviour. *Journal of Genetics*. 2011;90: 179-185.
- 18) Merens W, Willem Van der Does AJ, Spinhoven P. The Effects of Serotonin Manipulations on Emotional Information Processing and Mood. *Journal of Affective Disorders* 2007;103: 43-62.
- 19) Peter Olausson, Jörgen A Engel, Bo Söderpalm. Involvement of serotonin in nicotine dependence: Processes relevant to positive and negative regulation of drug intake. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*.(2002); 71: 757-771.
- 20) Pytliak M, Vargová V, Mechírová V et al. Serotonin Receptors – From Molecular Biology to Clinical Applications. *Physiol. Res*.2011;60: 15-25.
- 21) Saydur Rahman, Izhar A Khan, Peter Thomas. Tryptophan Hydroxylase: A Target For Neuroendocrine Disruption.*Journal of Toxicology and Environmental Health*, 2011; 14: 473-494.
- 22) Silber B Y, Schmitt J A J. Effects tryptophan loading on human cognition, mood, sleep. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2010;34:387-407.
- 23) Sun HQ, Liu Y, Li P. et al. Sun, H.-Q. et al. Effects of acute combined serotonin and dopamine depletion on cue-induced drinking intention/desire and cognitive function in patients with alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*.2012; "article in press".