NÖRO PSİKİYATRİ ARŞİVİ

Araştırma Makalesi / Research Article

Arch Neuropsychiatr 2015; 52: 73-7 • DOI: 10.5152/npa.2015.7031

Travma Sonrası Stres Bozukluğunda Kortikal Eksitabilite ve Saldırgan Davranış

Cortical Excitability and Agressive Behavior in Post-Traumatic Stress Disorder

Abdullah BOLU[1], Adem BALIKCI[2], Murat ERDEM[2], Taner ÖZNUR[2], Cemil ÇELİK[2], Özcan UZUN[2]

[1]Uçucu Sağlığı Araştırma ve Eğitim Merkezi, Psikiyatri Bölümü, Eskişehir, Türkiye
[2]Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Travma sonrası stres bozukluğunun (TSSB) klinik görünümünde kolay uyarılma ve tetikte olma hali önemli bir yer tutar. Hastalarda bu klinik görünümün oluşmasına neden olan mekanizmaların aydınlatılmasına çalışılmaktadır. Bu çalışmada, aşırı uyarılmışlık belirtilerinin bazı alt belirtileri ile saldırganlık arasında ilişki olduğu düşüncesinden yola çıkarak TSSB hastalarındaki saldırganlık ölçeği puanları ile transkranial manyetik stimülasyon (TMS) aracılığıyla ölçülen elektrofizyolojik ölçümler arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya, DSM-IV'e göre TSSB tanısı konan 37 hasta ile 25 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Katılımcıların elektrofizyolojik ölçümleri TMS ile yapılmıştır. Hastalara ve kontrol grubuna Buss Perry Saldırganlık Ölçeği uygulanmıştır.

Bulgular: Hastalardaki saldırganlık ölçeği puanları ile uyarılmışlık belirtileri arasında pozitif bir ilişkili bulunmuştur. TMS ölçümlerinden kortikal eksitabilitenin (uyarılabilirliğinin) bir bulgusu olan motor uyarılma eşiği kontrol grubuna oranla hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Hastaların kortikal uyarılabilirliğini gösteren parametreler olan motor uyarılma eşiği ve kortikal sessiz periyot ile saldırganlık ölçek puanları arasında negatif ilişki bulunmuştur.

Sonuç: Travma sonrası stres bozukluğu hastalarında kortikal uyarılabilirlikte bir artış olduğu ve bu artışın uyarılmışlık belirtileri ve saldırganlık davranışları ile dolaylı olarak ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kortikal uyarılabilirlik, saldırganlık, TMS, TSSB

ABSTRACT

Introduction: Hyperarousal and alertness play an important role in the clinical presentation of Post-traumatic stress disorder (PTSD). Strenuous effort has been made to shed light on the mechanisms that cause these symptoms of patients. Based on the claim that there is a relationship between some subtypes of hyperarousal symptoms and aggression in patients with PTSD, we aimed to examine the relationship between electrophysiological measurements that was measured through transcranial magnetic stimulation (TMS) and aggression scale scores of PTSD patients in this study.

Methods: The study included 37 patients with a diagnosis of PTSD according to DSM-IV criteria and 25 healthy volunteers. Electrophysiological measurements of participants were made with TMS. The Buss Perry Aggression Questionnaires was administered to patients and control group.

Results: In the patient group, a positive correlation was found between scores of aggression and arousal symptoms. Motor excitability threshold, one of TMS measurements, which is a sign of cortical excitability, was significantly lower in the patient group than the control group. There was a negative correlation between aggression scale scores and the parameters of motor excitability threshold and cortical silent period which both shows cortical excitability of the patients.

Conclusion: We concluded that there was an increase in cortical excitability in PTSD patients and we suggest that this increase might be associated with hyperarousal symptoms and aggressive behavior.

Keywords: Aggression, cortical excitability, PTSD, TMS

GİRİŞ

Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) hayatı tehdit eden travmatik bir yaşantı sonrası ortaya çıkan, bir aydan uzun süren, aşırı uyarılmışlık, yeniden yaşantılama, kaçınma, dış dünyaya ilginin azalması, tepkilerde yavaşlama ve yabancılaşma gibi belirtilerle seyreden, klinik açıdan belirgin bir sıkıntı ve toplumsal, mesleki alanlarda ya da işlevselliğin diğer alanlarında bozulmaya neden olan psikiyatrik bir bozukluktur (1). İnsanların yaklaşık %80-100'ünün hayatları boyunca en az bir travmatik olaya maruz kaldığı tahmin edilmektedir (2). Travmanın doğasına bağlı olarak değişmek üzere travmaya maruz kalanların yaklaşık %5 ile %9'unda TSSB gelişmektedir (3).

TSSB hastalarında üç temel semptom kümesi dikkati çekmektedir. Birincisi, travmaya eşlik eden uyaranlardan sürekli kaçınma ve genel tepki düzeyinde azalmadır. İkincisi, travmayı anımsatan uyaranlar nedeni ile olayın tekrar yaşantılanması, travma ile ilgili rüyalar, disosiyatif geri dönüş yaşantılarının olması ve buna psikolojik ve fizyolojik tepki verilmesidir. Üçüncüsü ise artmış uyarılmışlık belirtileridir. Aşırı uyarılmışlık durumu TSSB'nin en yaygın görülen belirti kümesidir. Bu bağlamda tetikte olma hali, irritabilite, öfke patlamaları ve aşırı irkilme tepkisi gösterme önde gelen belirtilerdir (4). Bu belirtiler aşırı öfkelilik, saldırganlık şeklinde kendini göstermektedir. TSSB'nin aşırı uyarılmışlık belirtileri arasında yer alan öfke patlamaları ve impulsif davranışlar saldırganlıkla ilişkili durumlar olup hem hasta için hem de çevresi

Yazışma Adresi/Correspondence Address: Dr. Abdullah Bolu, Uçucu Sağlığı Araştırma ve Eğitim Merkezi, Psikiyatri Departmanı, Eskişehir, Türkiye Tel: +90 506 508 96 52 E-posta: abdullah_bolu@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 15.01.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.08.2013

©Copyright 2015 by Turkish Association of Neuropsychiatry - Available online at www.noropskiyatriarsivi.com
©Telif Hakkı 2015 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropskiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir.

için ciddi bir sorun olmaktadır. TSSB hastalarında saldırgan davranışların varlığı tedavi için başvuruda önemli rol oynamaktadır (5,6,7).

Öfke patlamaları, impulsivite ve saldırgan davranışlara beyin sapı, hipotalamus, limbik sistem ve frontal lob (orbitofrontal korteks-neokorteks), gibi anatomik yapılar ile ilişkilidir (8,9). Tehdit yanıt sisteminin aktive olması, limbik sistemin (hipokampus, amigdala) düzenleyici fonksiyonlarını yerine getirememesi, frontal korteksin inhibisyon fonksiyonunu sürdürememesi şeklindeki bir dizi bir bilgi işleme sürecinin etkisi sonrası inhibisyon kontrolünde bozulma ile impulsif ve saldırgan davranışların ortaya çıktığı düşünülmektedir (10). Saldırgan ve impulsif davranışların asetilkolin ve dopamin salınımının artması; norepinefrin, GABA ve serotonin salınımının ise azalması ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (11,12,13,14,15,16).

Nörofizyolojik inceleme yöntemlerinden olan transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ile santral sinir sistemi içindeki motor yolların veya motor korteksin stimülasyonu yoluyla spinal kord, periferik sinirler veya çizgili kaslardan elektriksel Motor Uyarılmış Potansiyeller (MUP) kaydedilir. Bu yöntem kortikal motor sahaların eksitabilitesinde (uyarılabilirliğinde) değişikliklere neden olan hastalıkların mekanizmasının araştırılmasına olanak sağlar. Benzer şekilde TMS psikotrop ilaçların kortikal aktivite üzerine etkisinin araştırılması ve saldırgan davranışın elektrofizyolojik boyutunun değerlendirilmesinde de kullanılmıştır. TMS ile yapılan çalışmalar TSSB hastalarında GABA aracılıklı kortikal regülasyonun bozulabileceğini göstermektedir (17). TSSB hastalarında bozulmuş sağ hemisfer TMS ölçümleri ile hastalık süresi arasında ilişkili tespit edilmiş, kaçınma belirtileri ile uzamış sağ hemisfer yanıtı arasında ilişki bulunmuştur. Bu ilişki TSSB hastalarında bozulmuş kortikal uyarılabilirliği göstermektedir. Aynı zamanda bozulmuş olan uyarılabilirliğin hastalık süresi ve bazı belirtiler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada TSSB hastalarının sağ hemisferinden bozulmuş kısa latensli intrakortikal inhibisyon (SICI) ($GABA_A$ fonksiyonunu yansıtır) ve intrakortikal fassilasyon (ICF) (Glutamaterjik fonksiyonu yansıtır) elde edilmiştir (18).

Bu çalışmada TSSB hastalarındaki saldırganlık düzeyi ile TMS aracılığıyla yapılan elektrofizyolojik ölçümler arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM

Katılımcılar

TSSB tanısı konan ve araştırmaya katılma ölçütlerini karşılayan 37 erkek hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmada hasta grubu, Ocak 2010 ile Temmuz 2010 tarihleri arasında GATA Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde yatan hastalardan seçilmiştir. Kontrol grubunu hasta grubu ile benzer yaş, eğitim ve sosyoekonomik özellikler gösteren majör tıbbi rahatsızlığı olmayan ve psikiyatrik bir rahatsızlığı olamayan, GATA Psikiyatri polikliniğine muayene amaçlı başvuran hastaların refakatçileri arasından yapılan bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul eden 25 sağlıklı gönüllü oluşturmuştur. Hasta grubu için DSM-IV ölçütlerine göre TSSB tanısı konanlar, fizik, nörolojik ve ruhsal muayene sonucunda organik bir hastalık ve zeka yetersizliği saptanmamış olanlar, en az ilköğretim mezunu ve entelektüel kapasitesi testleri almasına yetecek düzeyde bulunanlar ve çalışmaya katılmayı kabul edenler çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu için, SCID-I ve SCID-II'de herhangi bir hastalık tanısı olmayanlar, klinik değerlendirme ile organik bir hastalık ve zeka yetersizliği düşünülmeyenler, en az ilköğretim mezunu ve entelektüel kapasitesi testleri almasına yetecek düzeyde bulunanlar ve çalışmaya katılmayı kabul edenler çalışmaya alınmıştır. Hasta ve kontrol grubu için, bilinç kaybıyla sonuçlanan kafa travması geçirenler, son bir aydır psikiyatrik ilaç kullanımı olanlar, alkol veya madde bağımlılığı olanlar, kişilik bozukluğu olanlar, testleri alamayacak düzeyde eğitim düzeyi düşük olanlar ve çalışmaya katılmak istemeyenler çalışmaya alınmamıştır. Araştırma bir klinik gözlem çalışması olarak planlanmıştır. GATA yerel etik kurulunun 08.07.2009 tarih ve Y.Etik Krl: 1491-1057-09/1539 sayılı onayının alınmasına müteakip uygulamanın yapılacağı GATA Nöroloji AD. ve GATA Psikiyatri AD.'de çalışmalara başlanmıştır. Çalışmayı kabul edenlere çalışma hakkında bilgi verildi, yazılı onayları alındı.

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri Formu

Yaş, cinsiyet, görevi, medeni durumu, gelir düzeyi, herhangi bir fiziksel yada psikiyatrik hastalığının olup olmadığı, travmatik yaşantısının olup olmadığı, varsa ne zaman olduğu, sıklığı, süresi, travmanın bedensel yaralanmaya yol açıp açmadığı, ailede psikiyatrik bir hastalık olup olmadığı, madde kullanımının olup olmadığı gibi çoktan seçmeli ve açık uçlu sorulardan oluşmaktadır.

Yarı Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I)

DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme ölçeğidir. Türkiye için uyarlama ve güvenirlik çalışmaları Çorapçıoğlu ve ark. (19) tarafından yapılmıştır.

Buss Perry Saldırganlık Ölçeği

Öfkeyi ve saldırganlığı değerlendirmek için kullanılmak üzere geliştirilmiş bir ölçektir. Gençler (9-18 yaş) ve yetişkinler olmak üzere iki ayrı profil formu bulunmaktadır. Profil formunda total fiziksel, sözel alt ölçekler cinsiyete göre farklı değerler alırken, öfke, düşmanlık, dolaylı saldırganlık her iki cinsiyette aynı değerler alır. 34 maddeden oluşan ölçeğin beş alt ölçeği bulunmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (20).

Edinburg El Tercih Envanteri

Oldfield tarafından geliştirilen ölçekte dominant hemisfer tespiti için, on farklı aktivitede deneklerin hangi ellerini hangi sıklıkta kullandıkları sorgulanır.

TMS Ölçümleri

Manyetik uyarım için Dantec Marka Maglite model manyetik stimülatör (Dantec Medical A/S, Skovlunde, Denmark), uyarıcı halka olarak 90 mm iç çaplı ve sirküler yapılı, Dantec MC-125 markalı halka (Dantec Medical A/S, Skovlunde, Denmark) kullanıldı. Halkanın maksimum çıkışı 1.0 tesladır. Kayıtlar Dantec marka evulotion model EMG cihazı ile yapılmıştır. EMG kayıtları için 11 mm çaplı, Dantec marka Ag-Cl yüzeyel kayıt elektrotları kullanılmıştır. Bütün denekler normal oda sıcaklığında, rahat bir koltuğa oturur pozisyonda uygulama yapıldı ve üst-alt ekstremite potansiyelleri elde edilmiştir. Kayıt sırasında aktif elektrotlar her iki eldeki abduktör pollicis brevis (APB) kası üzerine, referans elektrotlar ise el başparmak distal falangsın dorsal yüzeyine yerleştirilmiştir. Toprak elektrodu el bileğine takılmıştır.

Kortikal manyetik uyarı verilerek motor uyarılmış potansiyeller (MEP) elde edilmiştir. MEP yanıtlarının 10 uyarı ile 5'inde 50 µvoltluk potansiyelin elde edildiği motor çıktı seviyesi motor uyarılma eşiği (MUE) olarak tespit edilmiştir. MEP ölçümleri yapılırken supramaksimal uyarım şiddeti kullanılmıştır. En az beş adet bileşik kas aksiyon potansiyeli elde edilerek, bu yanıtların ortalaması alınarak analizler yapılmıştır. Amplitüd ölçümleri sırasında pozitif ve negatif pikler arası (peak to peak) yükseklikler baz alınmıştır. Maksimal kasının %50'si şiddetinde volonter aktivite yaptırılarak istirahat motor uyarı eşiğinin %150'si olacak intesitede uyarı verilerek kontralateral ve ipsilateral kortikal sessiz periyot (KSP) ölçümleri elde edilmiştir. Üç KSP elde edildi ve bunların ortalaması kullanılmıştır. Servikal bölgeden manyetik uyarı verilerek MEP yanıta latansı bulunmuş ve kortikal bölgenin uyarımı ile elde edilen MEP latansından çıkarılarak santral ileti zamanı (SİZ) tespit edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler arası ise sayı ve yüzde olarak hesaplanmıştır. Gruplar

arası farklılığın araştırılmasında sürekli değişkenler için normal dağılımın sağlandığı durumlarda iki ortalama arası farkın önemlilik testi (student's t testi), sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler yönünden iki grup arasındaki farkın araştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Her iki grupta saldırganlık düzeyi ile TMS ölçümleri arasındaki ilişkinin araştırılmasında ise normal dağılıma uymaması nedeniyle Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. 0,05'e eşit ve küçük p değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Tamamı erkek olan katılımcıların sosyodemografik veriler incelendiğinde 37 hastadan oluşan TSSB grubu ile 25 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu arasında yaş, statü, öğrenim durumu, medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 1).

Hastaların BAÖ, CAPS II ve IES-R ölçeklerinden elde edilen puanlar Tablo 2'de verilmiştir. Psikometrik incelemede hastaların anksiyete belirtilerinin şiddetli düzeyde olduğu görüldü. Hastaların gerek CAPS II ile ve gerekse de İES-R ile ölçülen TSSB belirtilerinde aşırı uyarılmışlık ve kaçınma belirtilerinin şiddetli düzeyde olduğu (CAPS kaçınma=23,66±9,49; İES-R kaçınma=20,18±3,99; CAPS aşırı uyarılmışlık=20,96±7,43; İES-R aşırı uyarılmışlık=20,81±5,65) görülmüştür.

Hasta grubunun Buss Perry saldırganlık ölçeği toplam puanı ve alt ölçek puanları (fiziksel saldırganlık alt ölçeği, sözel saldırganlık alt ölçeği, öfke alt ölçeği, düşmanlık alt ölçeği, dolaylı saldırganlık alt ölçeği) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 3).

Hasta ve kontrol grubunun TMS bulguları Tablo 4'te karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun kontrol grubuna göre sağ ve sol ortalama MUE anlamlı düzeyde düşük (sağ MUE için Z=3,43, p=0,001; sol MUE için Z=4,67, p<0,001) bulunmuştur. Hasta grubunda bilateral APB'den ve AT'den ölçülen amplitüdler kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Özellikle sol APB'den ölçülen kortikal amplitüd kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde (Z=2,84, p=0,005) düşük bulunmuştur. Hasta grubunda kontrol grubuna göre ölçülen tüm kortikal sessiz periyot ölçümleri daha kısa bulunmuştur. Özellikle sağ kortikal bölgeden ölçülen ipsilateral KSP ölçümleri (Z=3,11, p=0,002) ve sol kortikal bölgeden ölçülen ipsilateral KSP ölçümleri (Z=2,78, p=0,005) anlamlı düzeyde kısa bulunmuştur.

TSSB hastalarındaki MEP ölçümleri ile saldırganlık ölçeği arasındaki ilişki incelendiğinde; TSSB hastalarının sol MUE'leri ile fiziksel saldırganlık (rho=-0,341, p=0,039) ve öfke (rho=-0,428, p=0,008) alt ölçek puanları arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Sağ APB'den ölçülen kortikal amplitüd ile öfke (rho=0,335, p=0,043) alt ölçek puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Sol ve sağ TA'dan ölçülen kortikal amplitüdler ile indirekt (dolaylı) saldırganlık (sol için rho=0,333, p=0,044; sağ için rho=0,640, p=0,003) alt ölçek puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Sağ kontralateral KSP ile fiziksel saldırganlık (rho=-0,467, p=0,004), öfke (rho=-0,511, p=0,001), düşmanlık (rho=-0,512, p=0,001), indirekt saldırganlık (rho=-0,370, p=0,024) alt ölçek puanları ve saldırganlık ölçeği toplam puanı (rho= -0,511, p=0,001) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Sağ ipsilateral KSP ile fiziksel saldırganlık (rho=-0,384, p=0,019), öfke (rho=-0,377, p=0,021), düşmanlık (rho=-0,422, p=0,009) alt ölçek puanları ve saldırganlık ölçeği toplam puanı (rho=-0,428, p=0,008) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Sol kontralateral KSP ile fiziksel saldırganlık (rho=-0,328, p=0,048), öfke (rho=-0,425, p=0,009), düşmanlık (rho=-0,465, p=0,004), indirekt saldırganlık (rho=-0,329, p=0,047) alt ölçek puanları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Sol ipsilateral KSP ile fiziksel saldırganlık (rho=-0,365, p=0,026) alt ölçek puanları arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 1. TSSB ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması.

Değişken	Grup		İstatistiksel analiz
	TSSB (n=37)	Kontrol (n=25)	
Yaş; ort±SS (yıl)	30,45±6,95	32,88±6,97	t=1,102; p>0,05
Eğitim; ort±SS (yıl)	12,70±2,30	13,72±1,72	t=0,674; p>0,05
Medeni durum; evli n (%)	19 (51)	16 (64)	x^2=0,971; p>0,05

ort±SS =Ortalama±standart sapma, t: student t test değeri, x^2: Ki-kare testi değeri. TSSB: Travma sonrası stres bozukluğu

Tablo 2. TSSB olgularının klinik ölçek puanları

Ölçek		Ort.±SS (alt-üst değer)
BAÖ		27,46±14,27 (3-52)
IES-R		
	İntruziv	18,75±5,44 (10-31)
	Kaçınma	20,18±3,99 (10-30)
	Aşırı uyarılmışlık	20,81±5,65 (8-27)
	Toplam	59,50±11,98 (35-82)
CAPS II		
	İntruziv	15,40±6,24 (7-32)
	Kaçınma	23,66±9,49 (8-46)
	Aşırı uyarılmışlık	20,96±7,43 (8-41)
	Toplam	60,07±22,21 (26-119)

BAÖ: Beck anksiyete ölçeği IES-R: Yaşanan olayın etkisi skalası, TSSB: Travma sonrası stres bozukluğu

Tablo 3. TSSB ve kontrol grubunun saldırganlık ölçeği puanlarının karşılaştırılması

Ölçek parametreleri	Grup		İstatistiksel analiz
	TSSB (n=37)	Kontrol (n=25)	
Fiziksel saldırganlık*	28,00±8,26	12,48±3,10	Z=6,25; p<0,001
Sözel saldırganlık*	19,40±3,63	11,12±2,16	Z=6,59; p<0,001
Öfke*	26,56±5,16	16,08±3,47	Z=5,79; p<0,001
Düşmanlık*	24,18±5,02	12,00±3,54	Z=6,36; p<0,001
Dolaylı saldırganlık*	15,56±4,36	10,08±2,95	Z=5,10; p<0,001
Saldırganlık Ölçeği Toplam*	116,45±24,51	61,76±11,16	Z=6,41; p<0,001

*ort±SS: ortalama±Standart sapma, Z: Mann Whitney U testi değeri, TSSB: Travma sonrası stres bozukluğu

TARTIŞMA

Bu çalışmada aşırı uyarılmışlık belirtilerinin bir göstergesi olan impulsif ve saldırgan davranışlar ile TMS ile ölçülen beyindeki elektrofizyolojik değişkenler (MEP latans ve amplitüd, MUE, KSP, SMİZ) arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Sonuçlarda iki temel bulgu ön plana çıkmaktadır. Bi-

Tablo 4. TSSB ve kontrol grubunun TMS bulgularının karşılaştırılması

Değişken		Grup		İstatistiksel analiz	
		TSSB (n=37)	Kontrol (n=25)	Z	P
MUE	Sağ	49,72±9,78	57,40±3,43	3,43	0,001
	Sol	45,54±9,55	57,40±4,11	4,67	<0,001
KL (APB)	Sağ	20,52±3,41	20,46±1,38	1,91	0,056
	Sol	21,07±1,33	20,86±1,42	0,50	0,615
KA (APB)	Sağ	2,48±1,16	2,69±1,41	0,39	0,693
	Sol	2,07±1,05	3,10±1,54	2,84	0,005
SMİZ	Sağ	7,35±1,30	7,50±0,95	0,43	0,661
	Sol	7,62±1,10	7,50±0,61	0,20	0,835
KL (AT)	Sağ	28,28±2,07	29,18±1,19	0,67	0,498
	Sol	27,87±2,33	29,16±1,81	1,92	0,054
KA (AT)	Sağ	1,41±2,10	2,46±2,01	1,51	0,129
	Sol	1,22±0,70	2,06±1,43	1,46	0,144
KSP	Sağ IL	16,22±8,12	21,71±4,90	3,42	0,001
	Sol IL	15,79±6,85	22,27±5,68	3,10	0,002
	Sağ KL	158,78±46,65	159,82±14,98	0,84	0,398
	Sol KL	161,37±41,75	164,52±20,48	0,88	0,377

MUE: Motor uyarılma eşiği, APB: Abductor pollicis brevis kası, KL: Kortikal latans, KSP: Kortikal sessiz periyot, KA: Kortikal amplitüd, IL: İpsilateral, AT: Anterior tibial kas, KL: Kontrolateral, SMİZ: Santral motor ileti zamanı, TMS: Transkranial manyetik stimulasyon, TSSB: Travma sonrası stres bozukluğu

rincisi MUE'nin kontrol grubuna göre hasta grubunda düşük olması, ikincisi ise KSP'un hasta grubunda kontrol gurubuna göre kısa olmasıdır. MUE'nin düşük olması kortikal eksitabilitenin artışına işaret etmektedir. KSP'un kısa olmasının ise iki anlamı vardır. Bunlar kortikal eksitabilitenin artmış olması ve kortikal inhibisyon disfonksiyonudur.

Çalışmamızda MUE'nin düşük olması TSSB hastalarında artmış olan kortikal eksitabilitenin bir bulgusudur. TSSB etiyolojisindeki GABA/glutamaterjik disfonksiyonunun MUE'nin düşük olarak ölçülmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda bunun en iyi göstergesi olarak sağ hemisferde bozulmuş kısa latensli intrakortikal fassilasyonlardır (ICF). TSSB hastalarındaki benzer çalışmalar çok sınırlı sayıdadır. Ancak nöral etkilenmenin olduğu başka hastalıklardaki TMS parametre değişiklikleri ana eksitatör nörotransmitter olan glutamat ile ana inhibitör nörotransmitter olan GABA arasındaki denge bozukluğuna bağlanmaktadır (21,22,23). TSSB'nda kortikal eksitabiliteyi inceleyen çalışmalar değerlendirildiğinde, bu hastalarda eksitabilite değişikliğinin olduğu ancak MUE açısında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (18). Bazı psikiyatrik hastalıklarda (şizofreni, OKB) GABA eksikliğine bağlı olarak düşük, bazılarında (dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun komorbit olduğu bazı anksiyete bozuklukları) ise yüksek ölçüldüğü bildirilmiştir (24,25). Yine antisosyal kişilik bozukluğu gibi impulsif ve saldırgan davranışların görüldüğü hastalıklarda eksitabilite artışına bağlı MUE düşük ölçülmüştür. MUE voltaj bağımlı sodyum kanalı blokajı yapan ilaçlarla yükselmektedir. Primer motor kortek üzerindeki prejeksiyonların yapısı, sayısı ve bu bölgedeki reseptörlerin duyarlılığı da MUE'ni etkilemektedir (26,27,28). Bütün bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda TSSB için neden veya sonuç olara travma olgularında GABA/glutamat arasında denge bozukluğu olmuş olması muhtemeldir.

KSP, kası halinde motor korteksin transkranial manyetik stimülasyon ile uyarımı sonrası EMG aktivitesinin geçici olarak baskılandığı süredir. Bu inhibitör yanıtı veren nöronların nörotransmitter olarak GABA'yı kullandıkları bilinmektedir (29,30). Çalışmamızda KSP ile TSSB arasında ilişki, TSSB'da dikkatlerin sadece $GABA_A$'ya değil $GABA_B$'ye de çekilmesi gerektiğini göstermektedir. Her iki GABA alt grubu için TSSB'nun etyopatogenezinde önemli rolü olduğu düşüncesi bu ve benzeri çalışmalarla güç kazandığını söylemek doğru olacaktır. Bu hipotez aynı zamanda TSSB hastalarında azalmış BOS allopregnanolon seviyeleri (31) ve akut TSSB gelişiminin perdiktif faktörü olarak düşük post travmatik GABA plazma seviyeleri ile desteklenmektedir (32). Yapılmış olan sınırlı sayıdaki çalışmalarda PTSB hastalarında $GABA_B$ ile ilişkili bir fenomen olduğu düşünülen KSP ile ilgili bir farklılık gösterilememiştir (30,33). Bunun yerine bozulmuş kısa interval intrakortikal inhibisyon (SICI) ve azalmış plazma GABA seviyeleri bulunmuştur. TSSB hastalarında GABA santral transmisyonunun bozulduğu düşüncesinden yola çıkarak (18) çalışmamızdaki kısa KSP'un GABA disfonksiyonunun bir bulgusu olduğu düşünülmüştür. Daha önce yapılmış olan çalışmalarla paralellik göstermemesinin olası nedenleri arasında; travma oluşturan etkenini farklılığı, grubun kendi arasında travma çeşidi olarak homojen olmasına rağmen etkilenme derecesinin farklılığı, kullanılmış olan cihazların farklılığı, önceki çalışmalarda olası nöral etkilenmeler (kafa travması sonrası), uygulama farklılıkları (single-pulse TMS/paired-pulse TMS), olası kayıt dışı ilaç kullanımları sayılabilir.

Saldırganlığın korku, öfke, impulsivite ve şiddet eğilimi gibi bileşenler bulunmaktadır (34). Saldırganlık ve şiddet içeren davranışlar başta antisosyal kişilik bozukluğu olmak üzere birçok psikiyatrik ve nörolojik hastalığın bir bileşeni olabilmektedir. TSSB'nin ana bulgu gruplarından biri olan aşırı uyarılmışlık bulguları içindeki öfke patlamaları, impulsivite ve sinirlilik saldırganlık kavramının bütün bileşenlerinin tamamını karşılamazsa da birçok özelliklerini taşımaktadır. TSSB hastalarının saldırganlık toplam puanı ve bazı alt ölçek puanları (fiziksel saldırganlık, öfke, düşmanlık) ile KSP ve MUE arasında negatif korelasyon olması kortikal eksitabilite ile saldırganlık davranışı arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Hastalarda eksitabilite artışına paralele olarak saldırgan-impulsif davranışlarda da artış olduğu görülmüştür.

Literatürde TSSB hastalarındaki saldırganlık ilgili yapılmış herhangi bir çalışma yoktur, ancak antisosyal kişilik bozukluğu olan grupla yapılmış olan çalışmada MUE ile saldırganlık ölçeği puanları arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Ekstabilitenin artmasını gösteren parametrelerin (MUE, KSP) saldırganlık puanları ile korelasyon içinde olması, ekstabilite ile saldırganlık arasında dolaylı da olsa ilişki kurulabileceğini göstermiştir (35). MUE ve KSP ile saldırganlık puanları arasındaki ilişki eksitabilite artışının ve kortikal inhibitör disfonksiyonun saldırgan içerikli davranışların etiyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Saldırgan davranışlarda çeşitli beyin bölgelerindeki (frontal lob, limbik sistem, beyin sapı) GABA, norepinefrin, dopamin, serotonin gibi nöromediatörlerin rolü olduğu görüşü ortaya atılmıştır (36). İleri düzeyde saldırgan ve şiddet içeren davranışları olanlarda yapılan EEG çalışmalarında teta bandında yavaşlama ve anormal yavaş dalga aktivasyonları gözlenmiştir. Şiddet içeren suç işleyenlerde frontal bölge P300 aktivasyonunda azalma gözlenmiş, sağlıklı kontrol grubuna oranla azalmış P300 amplitüdü ve uzamış P300 latansına sahip oldukları görülmüştür (37). Çalışmamızdaki MEP ve KSP ölçümlerinin saldırganlık ölçeğinin bazı parametreleri ile ilişkili olması inhibitör görevi gören nöromediatör disfonksiyonunun saldırgan davranışlar ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Sonuçlar beyindeki ilişkili bölgelerin aşırı uyarılması ve inhibisyon kontrolündeki yetersizliklerin bireyi dürtüselliğe, davranışlarını denetimde eksikliğe ve saldırganlığa eğilimli hale getirdiğini düşündürmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları gözden geçirildiğinde, şimdiye kadar TSSB ile ilişkili kortikal eksitabilite konusunda yapılmış en geniş katılımlı çalışma olsa

da benzer nitelikte daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Hastaların travmaları ile ilgili bir uyaran uygulaması sonrası ölçümler yapılıp uyaran öncesi durumla karşılaştırılabilirdi. Çalışmada paired-pulse TMS kullanılıp SICI ve ICF gibi GABA ve diğer nörotransmitter fonksiyonlarını daha iyi yansıtan parametrelerin ölçümüne imkan tanınabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızdaki olgular yaşamış oldukları travmaları yönünden homojen bir özelliğe sahipti, bu durum verileri etkileyen faktörler yönünden bir avantajdır ancak evreni temsil açısından da dezavantaj oluşturmaktadır.

TSSB'de gerek hasta ve gerekse de çevresi için büyük bir sorun olan saldırgan davranışların etyopatogenezinin açıklığa kavuşturulmasının daha etkin tedavi yöntemlerinin ortaya konulabilmesi için gerekli olduğu düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Conflict of Interest: The authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders: Clinician Version: Administration Booklet. Washington (1997), D.C.: American Psychiatric Press.
2. Frans O, Rimmo PA, Aberg L, Fredrikson M. Trauma exposure and post-traumatic stress disorder in the general population. Acta Psychiatr Scand 2005; 111:291-299. **[CrossRef]**
3. Breslau N, Kessler RC, Chilcoat HD, Schultz LR, Davis GC, Andreski P. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:626-632. **[CrossRef]**
4. Özgen F, Aydın H. Posttraumatic Stress Disorder. Klinik Psikiyatri 1999; 1:34-41.
5. Dyer KF, Dorahy MJ, Hamilton G, Corry M, Shannon M, MacSherry A, McRobert G, Elder R, McElhill B. Anger, Aggression, and Self-Harm in PTSD and Complex PTSD. J Clin Psychol 2009; 65:1099-1114. **[CrossRef]**
6. Orth U, Wieland E. Anger, hostility, and posttraumatic stress disorder in trauma exposed adults. J Consult Clin Psychol 2006; 74:698-706. **[CrossRef]**
7. Freeman TW, Roca V. Gun use, attitudes towards violence, and aggression among combat veterans with chronic posttraumatic stress disorder. J Nerv Ment Disease 2001; 189:317-320. **[CrossRef]**
8. Böke Ö, Özkan, İ. Saldırganlık Nöroanatomi ve nöromediatörler. Psikiyatri Bülteni 1992; 3:25-29.
9. Blair RJ. Neurocognitive models of aggression, the antisocial personality disorders, and psychopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71:727-731 **[CrossRef]**
10. Polat MD. Antisosyal Kişilik Bozukluğu Örnekleminde Saldırgan Davranış İle Frontal Lob Fonksiyonları Arasındaki İlişkinin İrdelenmesi (TEZ), GATA 2003, Ankara.
11. Wilson LI, Bierley RA, Beatty WW. Cholinergic agonists suppress play fighting in juvenile rats. Pharmacol Biochem Behav 1986; 24:1157-1159. **[CrossRef]**
12. Rudissaar R, Pruus K, Skrebuhhova-Malmros T, Allikmets L, Matto V. Involvement of GABAergic neurotransmission in the neurobiology of the apomorphine-induced aggressive behavior paradigm, a model of psychotic behavior in rats. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2000; 22:637-640. **[CrossRef]**
13. Gendreau PL, Petitto JM, Petrova A, Gariepy J, Lewis MH. D3 and D2 dopamine receptor agonists differentially modulate isolation-induced social-emotional reactivity in mice. Behav Brain Res 2000; 114:107-117. **[CrossRef]**
14. Tanaka M. Emotional stress and characteristics of brain noradrenaline release in the rat. Ind Health 1999; 37:143-156. **[CrossRef]**
15. Kindlundh AM, Lindblom J, Bergstrom L, Nyberg F. The anabolic-androgenic steroid nandrolone induces alterations in the density of serotonergic 5HT1B and 5HT2 receptors in the male rat brain. Neuroscience 2003; 119:113-120. **[CrossRef]**
16. Van der Vegt BJ, Lieuwes N, van de Wall EH, Kato K, Moya-Albiol L, Martinez-Sanchis S, de Boer SF, Koolhaas JM. Activation of serotonergic neurotransmission during the performance of aggressive behavior in rats. Behav Neurosci 2003; 117:667-674. **[CrossRef]**
17. Centonze D, Palmieri MG, Boffa L, Pierantozzi M, Stanzione P, Brusa L, Marciani M, Siracusano A, Bernardi G, Caramia M. Cortical hyperexcitability in post-traumatic stress disorder secondary to minor accidental head trauma: a neurophysiologic study. J Psychiatry Neurosci 2005; 30:127-132.
18. Rossi S, De Capua A, Tavanti M, Calossi S, Polizzotto NR, Mantovani A, Falzarano V, Bossini L, Passero S, Bartalini S, Ulivelli M. Dysfunctions of cortical excitability in drug-naive posttraumatic stress disorder patients. Biol Psychiatry 2009; 66:54-61. **[CrossRef]**
19. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. SCID'in Türkiye İçin Uyarlama ve Güvenirlilik çalışması. Hekimler Yayın Birliği. Ankara 1999.
20. Can S. "Aggression Questionnaire" Adlı ölçeğin Türk Popülasyonunda Geçerlilik ve Güvenirlilik Çalışması, Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi, İstanbul 2002.
21. Caramia MD, Palmieri MG, Desiato MT, Iani C, Scalise A, Telera S, Bernardi G. Pharmacological reversal of cortical hyperexcitability in patients with ALS. Neurology 2000; 54:58-64. **[CrossRef]**
22. Ricker JH, Zafonte RD. Functional neuroimaging and quantitative electroencephalography in adult traumatic head injury: clinical applications and interpretive cautions. J Head Trauma Rehab 2000; 15:859-868. **[CrossRef]**
23. Chistyakov AV, Soustiel JF, Hafner H, Trubnik M, Levy G, Feinsod M. Excitatory and inhibitory corticospinal responses to transcranial magnetic stimulation in patients with minor to moderate brain injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70:580-587. **[CrossRef]**
24. Greenberg BD, Ziemann U, Cora-Locatelli G, Harmon A, Murphy DL, Keel JC, Wassermann EM. Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. Neurology 2000; 54:142-147. **[CrossRef]**
25. Orth M, Rothwell JC. Motor cortex excitability and comorbidity in Gilles de la Tourette syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80:29-34. **[CrossRef]**
26. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. Exp Brain Res 1996; 109:127-135. **[CrossRef]**
27. Ziemann U. TMS and drugs. Clin Neurophysiol 2004; 115:1717-1729. **[CrossRef]**
28. Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, Magistris MR, Mills K, Rösler KM, Triggs WJ, Ugawa Y, Ziemann U. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. Clin Neurophysiology 2008; 119:504-532. **[CrossRef]**
29. Inghilleri M, Berardelli A, Marchetti P, Manfredi M. Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. Exp Brain Res 1996; 109:467-472. **[CrossRef]**
30. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. J Phsyiol 1999; 517:591-597. **[CrossRef]**
31. Rasmusson AM, Pinna G, Paliwal P, Weisman D, Gottschalk C, Charney D, Krystal J, Guidotti A. Decreased cerebrospinal fluid allopregnanolone levels in women with posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 2006; 60:704-713. **[CrossRef]**
32. Vaiva G, Thomas P, Ducrocq F, Fontaine M, Boss V, Devos P, Rascle C, Cottencin O, Brunet A, Laffargue P, Goudemand M. Low posttrauma GABA plasma levels as a predictive factor in the development of acute posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 2004; 55:250-254. **[CrossRef]**
33. Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. Muscle Nerve 1998; 21:1209-1212. **[CrossRef]**
34. Abarbanel JM, Lemberg T, Yaroslavski U, Grisaru N, Belmaker RH. Electrophysiological responses to transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. Biol Psychiatry 1996; 40:148-150. **[CrossRef]**
35. Perdeci Z, Özmenler KN, Doğruer EA, Özdağ F, Türkbay T. Electrophysiological Analysis of Cortical Excitability and Inhibition Using Transcranial Magnetic Stimulation for Understanding Aggressive Behaviors in Antisocial Personality Disorder. Arch Neuropsychiatr 2009; 46:44-48.
36. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. J Abnorm Psychol 2002; 111:279-289. **[CrossRef]**
37. Claus D, Waddy HM, Harding AE, Murray NM, Thomas PK. Hereditary motor and sensory neuropathies and hereditary spastic paraplegia: a magnetic stimulation study. Ann Neurol 1990; 28:43-49. **[CrossRef]**