
Depresyon Etiyolojisinde Nöropeptidler

Doç. Dr. Asena AKDEMİR*, Uz. Dr. Sibel ÖRSEL*,
Dr. Akfer KARAOĞLAN*

Ruhsal bozuklukların biyolojik düzeneklerine ilişkin kuramlar beyin nörotransmitter sistemleri üzerine odaklanırlar. Depresyon da bu grup hastalıklar içinde ön sıralarda yer almaktadır. Nörotransmitterler santral sinir sistemleri arasındaki iletişimi sağlayan moleküllerdir (Kuczenski ve Knapp 1990). Nörotransmitterlerin içinde önemli yer tutan peptidler yapılarında yüzden az aminoasit bulunduran kısa zincirli proteinlerdir. Nöropeptidler büyük ölçüde nöromodülatör ve nörohormon olarak görev yapar. Bu işlevleri yanında lokal olarak nörotransmitter işlevleri de vardır (Yüksel 1998). Peptidler sinir hücresinin bedeni içinde, DNA tarafından taşınan kalıtsal bilgi ile yapılırlar. Bu yapım olayı, sinir terminalinde birtakım enzimlerin kimyasal maddelere etkisi ile yapılan diğer biyojenik amin ve aminoasit nörotransmitterlerinkinden oldukça farklıdır (Birsöz ve Turgay 1994). Peptidlerin işlevi peptidazla sonlandırılmaktadır. Aynı nöronda peptidler ve basit nörotransmitterler aynı anda bulunabilmektedir (Yüksel 1998). Tablo 1'de bilinen bazı peptidlerin doku lokalizasyonuna göre sınıflandırması yer almaktadır (Schwartz 1991, Owens ve ark. 2000).

Sentez edildikten sonra peptid nörotransmitterler sinir hücresi aksonları boyunca ilerleyip akson terminalinde depo edilirler. Kalsiyum kullanan mekaniz-

malarla açığa çıkarılırlar ve peptidler için özel olan reseptörlerce tutulurlar. Peptid reseptörleri biyojenik aminlerin reseptörleri gibi davranırlar. Diğer sinir hücresinin uyarımı görevini bitirerek reseptörlerden ayrıldıktan sonra peptidler sinaps aralığında yıkıma uğrarlar.

Şimdiye kadar tesbit edilen nöroaktif peptidlerin sayısı yüzden fazladır. Araştırmacılar MSS'de belki de üçyüzden fazla peptid olabileceğini varsaymaktadırlar. Beynin tümünde yer almakla birlikte en fazla limbik sistemde yer alırlar.

Peptid nörotransmitterlerin en önemlileri endojen opiyoidler, hipotalamik hormonlar, kolesistokinin, norotensin, somatostatin, P maddesi ve vazopressin olarak sayılabilir.

Hipotalamik hormonlar, hipotalamus dışındaki beyin alanlarında da bulunmuştur. Bu, hipotalamus dışı sinir hücrelerinde de peptidlerin nörotransmitter olarak görev yaptığının göstergesi olabilir. Bu yazıda depresyon etiyolojisinde en çok sözü edilen nöropeptidlerden söz edilecektir.

Somatostatin

Duygulanım bozukluklarında rolü olduğu sanılmaktadır. Diğer nöropeptidlerin bazılarında olduğu gibi somatostatin de GRF'nin izole edilmesi girişimleri sırasında beklenmedik bir şekilde bulunmuştur. Somatostatin bir tetradekapeptiddir. Somatostatin aminerjik ve kolinerjik nörotransmitterlerin turnover'ni artırmaktadır. Pek çok nöropeptid transmitterde

* SSK Ankara Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği, ANKARA

Tablo 1. Nöroaktif peptidler: Doku lokalizasyonuna göre sınıflanan beyin peptidleri

Hipotalamik salgılatıcı hormonlar	Diğer peptidler
Somatostatin	Gastrointestinal peptidler
Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)	Kolesistokinin
Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GhRH)	Gastrin
	Nörotensin
Nörohipofizyal hormonlar	Pankreatik polipeptid
Vazopresin	P maddesi
Oksitosin	Vazoaktif intestinal peptidler
	Metionin-enkefalin
Pituiter peptidler	Lösın-enkefalin
Adrenokortikotropik hormon	İnsülin
β - endorfin	Glukagon
α - melanosit stimule edici hormon	Bombesin
Prolaktin	Sekretin
Luteinize edici hormon	Somatostatin
Büyüme hormonu	Tirotropin releasing hormon
Tirotropin	Motilin
	Kalp - atrial natriüretik peptidler
	Diğerleri
	Anjiotensin II
	Badikinin
	Uyku peptidleri
	Kalsitonin
	Nöropeptid Y
	Galanin
	K maddesi (nörokinin)

olduğu gibi somatostatinin merkezi sinir sistemine uygulanması ile çeşitli psikolojik etkiler ve davranışlar ortaya çıkar. Somatostatin insanda ve hayvanlarda analjezi sağlamanın yanında uyku paterni, lokomotor aktivite, bellek işlemleri üzerine de etkilidir. Depresyonlu hastalardaki, değişmiş uyku yeme alışkanlıkları ve psikomotor aktivite nedeniyle bu peptid ilgi konusu olmuştur. Depresyonlu hastalarda BOS somatostatin konsantrasyonlarında belirgin bir düşüş gösterilmiştir. Ölümü takiben ilk 6 saat içinde beyin somatostatin düzeylerinin çok hızlı bir şekilde azalması postmortem çalışmaları zorlaştırmaktadır. Somatostatin düzeyi ile depresyonun ciddiyeti arasında bir korelasyon saptanmamasına rağmen klinik düzelleme gösteren depresyon hastalarında BOS somatostatin düzeylerini normal konsantrasyonlara doğru bir yükseliş sergilemektedir. 9 hastadan oluşan

bipolar I bozukluğu olan bir grup hastanın takibinde BOS somatostatin konsantrasyonları depresif dönem sırasında belirgin olarak düşük gözlenirken manik sırasında düzelmıştır. Ancak bu bulguların diagnostik bir yararlılığı yoktur çünkü benzer değişiklikler bir dizi nörolojik bozuklukta da psikiyatrik komorbidite olmaksızın gözlenmektedir (Owens ve ark. 2000).

Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH)

1981 yılında izole edilen 41 aminoasitli bir peptid olan CRH SSS'deki stratejik dağılımı nedeni ile memelilerin strese yanıtında otonomik, endokrin, immun ve davranışsal komponentlerin major koordinatörü olarak görülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır. CRF1 ve CRF2 (kortikotropin salgılatıcı faktör 1 ve 2) reseptör anormalliklerinin anksiyete, depresyon, yeme bozukluklarıyla birlikte kardiyak ve inflamatuvar

hastalıkların patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir (Dautzenberg ve Hauger 2002).

CRH'nin major depresif bozukluktaki rolü ile ilgili yapılan çalışmalarda CRH hipersekresyonu olduğu saptanmaktadır. CRH deney hayvanlarına verildiği zaman hiperkortizolizm ve major depresyonla ilişkili anoreksi, azalmış libido gibi olaylara neden olduğu gösterilmiştir (Gold ve ark. 1988, Modell ve ark. 1997). Major depresif bozuklukta hipotalamik-pituitar-adrenal aksta aktivite artışı olmaktadır. Bu aksadaki değişiklikler sonucu; hiperkortizolemi, BOS CRH konsantrasyonunda artış, deksametazon supresyon testinde kortizol supresyonuna direnç ortaya çıkmaktadır. Bir çalışmada İV veya SC CRH verilmesi sonucu, normal denekte ACTH, β -endorfin, β -lipotropin ve kortizol artışı şeklinde bir yanıt alınırken, depresyon ölçütlerini karşılayan denekte kortizol artarken ACTH ve beta-endorfin seviyelerinde artış olmadığı gözlenmiştir. Klinik düzelme ile birlikte ACTH yanıtı düzelmektedir. Depresyondaki bu CRH'ye karşı azalmış olan ACTH yanıtı için iki kuram geliştirilmiştir; ilkinde göre hipotalamik CRH hipersekresyonuna bağlı olarak pituitar CRH reseptörlerinde down-regülasyon olmaktadır. İkinci hipoteze göre ise hipofizin glukokortikoid negatif geri bildirimine karşı duyarlılığı değişmiştir (Owens ve ark. 2000).

Fluoksetin ile yapılan bir çalışmada depresyonun fluoksetin ile tedavisinde BOS CRH ve BOS arginin vazopressin konsantrasyonlarında belirgin azalma olduğu gözlenmiştir (De Bellis ve ark. 1993). Yine başka bir çalışmada etkin bir antidepresan etkinlik sağlayan EKT'den sonra BOS CRH düzeylerinde düşüş bulunmuştur (Nemeroff ve ark. 1991).

Başka bir çalışmada antidepresan tedaviden 6 ay sonra depresyon gözlenmeyen 15 kadın hastanın BOS CRH düzeyleri, 6 aylık dönemde relaps gösteren 9 hasta ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bu, antidepresan tedavi sırasında BOS CRH düzeylerindeki artışın erken semptomatik gelişmeye rağmen zayıf yanıtın habercisi olabileceğini göstermektedir (Owens ve ark. 2000).

Preklinik çalışmalarda CRH hipersekresyonu CRH-reseptörlerinde down-regülasyonla ilişkili görülmüştür. Bununla ilgili olarak yapılan bir çalışmada da intihar sonucu yaşamını yitirmiş kurbanların frontal kortekslerinde CRH reseptörlerinde uyumsuz bir down regülasyon bulunmuştur (Nemeroff ve ark. 1988).

Gonadal Düzenleyici Steroidler

GnRH primer olarak hipotalamusta bulunur. Postsinaptik hücrelerde hem inhibitör hem eksitator etkileri vardır ve bir nöromodulator gibi işlev görür. Primer etkisi seksüel davranış üzerinedir; ancak SSS'nin gelişimine katkıda bulunduğu gibi uyarılabilirlik ve anksiyetenin genel kontrolüne de katkıda bulunmakta olduğu düşünülmektedir. Hipotalamik-pituitar-gonadal aksdaki düzensizliklerin peri ve post menapozdaki kadınların endojen depresyonu ve postpartum depresyon üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bunu destekler şekilde bazı kadınlarda östrojenin antidepresan etkisi gözlenmiştir (Goldman ve ark. 1985).

Depresyon etiyolojisinde ayrıca triptofan uygulamasına azalmış prolaktin salınımı, FSH, LH ve erkeklerde testosteron düzeylerinde azalma bildirilmiştir (Hu ve Reus 2000).

Vazopressin-Oksitosin

Bu iki nöropeptid de 9 aminoasitten oluşur ve hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nükleuslarında sentezlenirler. Her ikisi de iyi bilinen periferik etkilerine ek olarak SSS'de nörotransmitter olarak tanımlanmışlardır ve davranış üzerine çeşitli etkileri olabileceği düşünülmektedir.

Vazopressin norepinefrinin etkilerinin ayarlanmasında rolü olması nedeniyle duygulanım bozukluklarının patofizyolojisinde rolü olabilecek bir hormondur. Vazopressinin dikkatte, bellekte ve öğrenmede rol oynadığı düşünülmektedir. Vazopressinin salınımı stresle, ağrıyla, egzersiz, morfin ve nikotin kullanımı ile ve barbitüratlarla artmakta; alkol alımı ile düşmektedir. Uyumsuz vazopressin salınımı açık olmayan nedenlerle psikiyatrik bazı hastalıklarda da spontan olarak ortaya çıkabilmektedir. Santral vazopressin düzeyindeki yükselmeler insanlarda agresif davranış öyküsü ile ilişkilidir (Hu ve Reus 2000).

Depresyonlu hastalarda sirkadien ritm bozukluklarının sık olması nedeni ile sirkadien ritmin düzenlenmesinde önemli rolü olan suprakiazmatik nükleus ve major nöropeptidlerinden olan vazopressin bu konuda ilgi odağı olmuştur. Bu konuda yapılan ve kontrollü (11 hasta -8 depresyon, 3 bipolar- 11 kontrol) bir çalışmada suprakiazmatik nükleusta depresyondaki hastalarda AVP-immunreaktif nöronların azalması gerektiği hipotez edilmiş ancak çalışma sonrasında bu nöronların azalmadığı hatta arttığı görülmüştür. Bunun

yanında hipotezi destekler biçimde depresif olgularda AVP'nin sentez ve salınmasında bozukluk olduğu görülmüştür (Zhou ve ark. 2001).

Tiroid Hormonları

Tiroid sisteminin düzenleyici hormonlarının ve peptidlerinin SSS'deki β -adrenerjik reseptörleri etkileyebilmesi nedeni ile geleneksel endokrin işlevlerine ek olarak duygudurum düzenlenmesinde de rol oynadığı düşünülmüştür. Perinatal dönemdeki tiroid patolojilerinin neden olduğu nörolojik belirtilerden yola çıkılarak tiroid düzenleyici sisteminin SSS'nin gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu düzenleyici sistemde yer alan T3, T4, TSH ve TRH'den TRH SSS'ye geniş olarak yayılmıştır ve genellikle postsinaptik hücrelerde inhibitör etki gösterir. Bu peptidlerin duygudurum ve davranışların düzenlenmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Örneğin hipotiroidi depresyon, kognitif bozulma, konfüzyon ve psikotik semptomlarla; hipertiroidizm ise anksiyete, huzursuzluk, ve irritabilite ile karakterizedir. Depresyondaki hastaların üçte birinde TRH'ye karşı TSH yanıtı bozulmuştur. Ancak TSH yanıtı körleşmiş hastalarda klinik özellikler konusundaki veriler kısıtlıdır. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda depresyonlu hastaların %10'unda tiroid antikorları saptanmıştır. Yine antidepresan tedavinin yetersiz kaldığı bazı depresif hastalarda tiroid hormonu (T3, T4) verilmesinin tedaviye yanıtı hızlandırdığı ve artırdığı gözlenmiştir. Bazı ilaçlarla yapılan çalışmalar tedaviye yanıt vermeyen olgularda saptanan tiroid patolojilerinin normale dönmesinden sonra antidepresan tedaviye yanıt alındığını belirtmektedirler (Owens ve ark. 2000).

Depresyonda TSH körleşmesinin anlamı klinisyenler için önemli sorulardan biri olmuştur. Çünkü körelmiş TSH yanıtı alkol bağımlılığı olan erkeklerde, borderline olgularda da görülebilmektedir. Depresyondaki hastalarda %26 olan körleşme oranı normal kişilerde de %4 civarındadır (Ceylan ve Çetin 1991).

P Maddesi

Asetilkolin ve serotonin ile birlikte bulunmaktadır. Bir çok primer, çevreden merkeze doğru gelen sensorial sinir hücresi iletiminde temel nörotransmitter olarak çalıştığı keşfedilmiştir. Hem ağrı iletiminde hem de hareket bozukluklarında ve özellikle de Huntington korede sorumluluğu olabilecek bir peptid olarak görülmektedir. Duygulanım bozukluklarında da bir rolü olabileceği düşünülmektedir.

P maddesi ve üzerinden etki ettiği neurokinin-1 reseptörlerinin (NK1) ağrının algılanmasında etkili olduğu ve NK1 reseptör antagonistlerinin potansiyel analjezik olduğu bilinmektedir. Ancak buna ek olarak P maddesi ve agonistlerinin anksiyete ile ilişkili olabileceği (Aguiar ve Brandao 1996) ve "sıçanlarda" yapılan bir çalışma sonucu NK1 blokajının anksiyolitik etkilerinin olabileceği söylenmektedir (File 1997) Kramer ve arkadaşlarının 1998'de yaptıkları bir hayvan modeli çalışmasında NK1 reseptör antagonistlerinin antidepresan ve anksiyolitik etkisi olabileceği öne sürülmüştür. Bu antagonistlerle ilgili böyle bir etki gösterilememesine rağmen NK1 reseptörlerinin mood bozukluklarındaki rolü gündemdedir (Kramer ve ark. 1998). 1999 yılında yapılan bir çalışmada duygudurum bozukluklarında Substans P'nin etkisinin araştırılması için 13 bipolar, 13 unipolar depresyon, 14 şizofreni ve 14 kontrol olgusu ile post-mortem anterior singulat girus NK1 reseptör dansitesi araştırılmış ancak gruplar arasında miktar olarak önemli bir fark bulunamamıştır. Ancak unipolar depresyonda reseptörlerin diğer gruplara göre katlar arasında farklı dağılım gösterdiği gözlenmiştir. Bu konuda daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır (Burnet ve Harrison, 1999).

Endojen Opioidler

Nöropeptidler içinde en kapsamlı incelenmiş olanı opioidlerdir. Endojen opioidler peptid nörotransmitterlerin en büyük gruplarından biridir. Enkefalin ve endorfinlerden oluşur. Enkefalinler beyin sapında, amigdala, serebral korteks, korpus striatum, talamus ve periakvaduktal gri bölgelerde yüksek oranda bulunur. β endorfinler pituitar, ön hipotalamus, septal alan ve periakvaduktal gri bölgelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur (Yüksel 1998). Bu peptidlerin ağrının algılanmasında, davranış ve çeşitli psikolojik tepkiler üzerinde etkileri olduğu düşünülmektedir. Duygulanımın düzenlenmesinde ve dengeli tutulmasında rol oynayabilecekleri belirtilmiştir.

Genel olarak ağrı regülasyonu, anksiyete ve bellek üzerinde etkisi vardır. Bunun yanında cinsel işlev, beslenme, ısı ve kan basıncı regülasyonunda da yer alırlar. Affektif bozuklukta, şizofrenide ve yeme bozukluklarında bildirilen bir dizi endojen opioid anomalisi vardır. Kortizol ve pineal bez - melatonin aksına katılan hormonlarla prekürsörlerinin aynı olması nedeni ile opioidların da ağrı, anksiyete ve bellek üzerinde etkili olduğu varsayılmaktadır (Hu ve Reus 2000).

Endorfinler strese yanıt olarak salınmaktadır. Depresif hastalarda β endorfin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu yanıt depresyona özgü olabileceği gibi depresyonla ilişkisiz bir şekilde stres düzeylerinin yüksek olmasına bağlı olabilir (Pickar ve ark. 1981).

Kolesistokinin

Kolesistokinin GABA ve dopaminle birlikte bulunabilir. Şizofrenide, yeme ve hareket bozukluklarının, depresyonda ise iştah bozukluğunun patofizyolojisinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Dopamin ile birlikte bulunması dopaminin sorumlu olduğu bazı psikiyatrik hastalıkların etiolojisinde yer alabileceğini düşündürmüştür (Ceylan ve Oral 2001).

Nörotensin

Dopamin ve norepinefrin ile birlikte bulunmaktadır. Bu peptidin dopaminerjik sinir iletiminde kolaylaştırıcı bir rolü olduğu sanılmaktadır.

Melatonin

Diurnal, noktürnal veya mevsimsel davranış değişiklikleri, çevrede olan değişikliklere pasif olarak ortaya çıkmaktan çok endojen sirkadyen pacemaker tarafından ayarlanmaktadır. Sirkadyen saat mekanizmaları hipotalamik, suprakiazmatik nükleusda yerleşen üst

yapı tarafından senkronize edilmektedir. Melatonin sirkadyen ritm düzenleyen mekanizmaların prototipidir ve sirkadyen ritm ve uyku davranışları üzerinde güçlü etkileri olan bir hormondur. Melanosit stimüle edici hormonun bellek ve öğrenme üzerinde rolü olabileceği ve antidepresan etkilerinin olduğuna dair çalışmalar vardır.

Diğer hormonların aksine anormal melatonin salgılanmasının patofizyolojideki rolü yeterince anlaşılamamıştır (Cardinali 2000, Kayumov ve ark. 2000). Sonbahar veya kış mevsimlerinde tekrarlayan depresyonlarla giden mevsimsel duygudurum bozukluğu parlak ışıkla tedavi edilebilmektedir. Depresyonda melatoninin rolü ve salgılanma düzeyleriyle ilgili yapılan çalışmalarda melatonin düzeyinin düşüklüğü saptanmaktadır (Ceylan ve Oral 2001.) Bunun yanında depresyonu olanlarda belli saatlerde melatonin düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu, fakat bu durumun depresyonun klinik özellikleriyle bağıntılı olmadığı belirtilmektedir (Szymanska ve ark. 2001). Uyku bozukluğu olanlarda melatoninin rolü üzerine kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada, melatoninin düzeylerinin farklı olmadığı belirtilmektedir (Basket ve ark. 2001).

KAYNAKLAR

- Aguiar MS, Brandao ML (1996) Effects of microinjections of the neuropeptide substance P in the dorsal periaqueductal grey on the behavior of rats in the plus maze test. *Physiol Behav*, 60:1183-1186.
- Basket JJ, Wood PC, Broad JB ve ark. (2001) Melatonin in older people with age-related sleep maintenance problems: A comparison with age matched normal sleepers. *Sleep*, 24(4):418-424.
- Birsöz S, Turgay A (1994) Psikiyatride İlaç Tedavisi. Ankara, Medikomat, s.47-81.
- Burnet PWJ, Harrison PJ (1999) Substance P (NK1) Receptors in the cingulate cortex in unipolar and bipolar mood disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 47:80-83.
- Cardinali DP (2000) The human body circadian: How the biologic clock influences sleep and emotion. *Neuroendocrinol Lett*, 21(1):9-15.
- Ceylan ME, Çetin M (1991) Depresyon spektrum bozukluklarında TRH'ye karşı TSH yanıtının değerlendirilmesi. *Klinik Gelişim*, 4:1598-1599.
- Ceylan ME, Oral TE (2001) Etiyoloji, Araştırmada ve Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. *Duygudurum Bozuklukları*, İstanbul, s.73-99.
- De Bellis MD, Gold PW, Geraciotti TD ve ark. (1993) Association of fluoksetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression. *Am J Psychiatry*, 150:456-457.
- Dautzenberg FM, Hauger RL (2002) The CRF peptide family and their receptors: Yet more partners discovered. *Trends Pharmacol Sci*, 23:71-77.
- File SE (1997) Anxiolytic action of neurokinin 1 receptor antagonist in social interaction test. *Pharmacol Biochem Behav*, 58:747-752.
- Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP (1988) Clinical and biochemical manifestations of depression: Relation to the neurobiology of stress. *N Engl J Med*, 319:413-420.
- Goldman J, Wachtenberg BL, Liberman B ve ark. (1985) Contrast analysis for the evaluation of the circadian rhythms of plasma cortisol, androstenedione, and testosterone in normal men and the possible influence of meal. *J Clin Endocrinol Metab*, 60:164-167.
- Hu RJ, Reus VI (2000) Neurochemistry in psychiatry, Review of Gen Psychiatry. HH Goldman (Ed), 5. Baskı New York The McGraw- Hill Companies, s.78-95.
- Kayumov L, Zhdanova IV, Shapiro CM (2000) Melatonin, sleep

- and circadian rhythm disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 5(1):44-55.
- Kramer MS, Cutler N, Feigler J ve ark. (1998) Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science*, 281:1640-1645.
- Kuczenski R, Knapp S (1990) Neurochemistry of drug. Neurotransmitter interactions. R Michels (Ed), *Psychiatry*, Philadelphia: JB Lipincott Company, Bölüm 48.
- Modell S, Yassouridis A, Huber J ve ark. (1997) Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology*, 65:216-222.
- Nemeroff CB, Bissette G, Akil H ve ark. (1991) Neuropeptide concentrations in the cerebrospinal fluid of patients treated with electroconvulsive therapy: Corticotropin-releasing factor, Betaendorfin and somatostatin. *Br J Psychiatry*, 158:59-63.
- Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G ve ark. (1988) Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*, 45:577-579.
- Pickard D, Dewis GC, Schultz SC (1981) Behavioral and biological effects of acute beta endorfin injection in depressed and schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 138:160-166.
- Owens MJ, Nemeroff CB, Bissette G (2000) Neuropeptides: Biology and Regulations. Kaplan ve Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. BJ Sadock, VA Sadock (Ed), 7. Baskı, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, s.68-69.
- Schwartz HJ (1991) Chemical messengers: Small molecules and peptides, Principles of Neural Science. ER Kandel, HJ Schwartz, TM Jessell (Ed), 3. Baskı, New York, Elsevier Science Publishing Co., Inc., s.214-234.
- Yüksel N (1998) Beyin biyokimyası ve davranış, Psikofarmakoloji. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, s.55-56.
- Zhou JN, Rimmersma RF, Unmchopa UA ve ark. (2001) Alterations in arginin vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 58:655-662.