

DEPRESYONUN ETYOPATOGENEZİ

Prof. Dr. İbrahim Balcıoğlu

İnsanlık tarihi kadar eski olan depresif bozukluğun etiyojisini açıklamaya yönelik görüşler Hippocrates'a (M.Ö. 460-357) kadar gider. O dönemde "Kora Safra"ya bağlanan depresyonla ilgili çalışmalar günümüzde özellikle moleküler biyoloji ve beyin görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler sayesinde oldukça yol katetmiştir. Binlerce yıldır tanınan depresyonla ilgili bilgiler arttıkça, etiyojisi ile ilgili çeşitli görüşler ortaya çıkmış, çok çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu konu ile ilgili çalışmalar 20. yüzyılda ve II. yarısında yoğunlaşmıştır. Bunların amacı depresyonun patogenezini aydınlatmak, klinik belirtilerle aralarında bağ kurmak, depresyonun tedavisi için yeni imkanlar ortaya koymaktadır.

Ancak depresyon etiyojisi halen tam olarak aydınlatılmamıştır. Bunun sebepleri depresyonun belirli bir hastalık olmaktan çok bir sendrom olması, farklı alt gruplarının var oluşu ve oluşumunda çoğul etkenlerin rol alması olabilir.

Depresyonun oluş sebeplerini 3 ana başlık altında toplamak mümkündür; psikososyal, biyolojik ve genetik etkenler (Yemez B. 1998).

GENETİK

Psikiyatrik hastaların etiyojenezinde genetik geçişin de rol oynaması, bugün tartışılmaz bir konudur. Özellikle monozigot ikizlerde bu psikiyatrik tabloya daha sık rastlanması; aile prevalansının, popülasyon prevalansından daha yüksek değerler göstermesi bu düşünceyi desteklemektedir.

Affektif bozukluklarda genetik monozigot ikizlerde %50-100 arasında değişmekte iken, dizigot ikizlerde %25 oranlarında görülmektedir.

Evlatlık çalışmalarında; depresyonu olan evlatlıkların biyolojik anne-babalarında depresyona yakalanma ihtimali veya depresyon öyküsü, depresyonu olmayan evlatlıkların biyolojik anne-babalarından daha yüksek bulunmuştur.

Genetik belirleyiciler olarak; ABO kan grubu, HLA antijeni, Xg (X'e bağlı dominant marker), trombosit MAO aktivitesi, G-G-PDH, membran transport özelliği ve renk körlüğü çalışılmıştır.

Sonuçlara dayanarak depresyonda ailesel bir gidiş olduğu kabul edilmektedir. Depresyonda genetik etkenlerin önemli olduğu kabul edilirken, geçişin nasıl olduğu tam olarak bilinmiyor. X'e bağlı otozomal dominant bir geçişin olabileceği öne sürülmekle birlikte, buna uymayan bulgular da elde edilmiştir. Genel olarak kabul edilen görüş, depresyonda genetik geçişin tam olmayan bir penetrasyonla poligenetik ve heterojen olduğudur (Tarhan N. 1993).

DEPRESYONDA BİYOKİMYASAL ETKENLER

20. yüzyılın ikinci yarısında biyolojik psikiyatride önemli gelişmeler olmuştur. Monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) ve trisiklik antidepressan (TCA)'ların bulunmasından sonra dikkatler beyin nörokimyasına çevrilmiştir. Nörotransmitterler ve reseptörlerle ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olup halen bu alandaki çalışmalar sürdürülmektedir (Bayraktar E. 1993).

Biyojenik aminler: 1960'lı yıllarda öne sürülen katekolamin ve daha sonra serotonin (5-HT) hipotezleri mizaç bozukluklarında biyojenik aminlerdeki değişikliklere odaklanmayı sağlamıştır. Depresyon etiyojisinde özellikle norepinefrin (NE) ve 5-HT etkinliğinde azalma olduğu en çok kabul gören bulgulardan biridir.

Norepinefrin

Biyojenik aminlerden NE, mizaç bozukluklarının patofizyolojisinde üzerinde en çok durulan nörotransmitterlerden biridir. Hem NE hem de 5-HT tesirini arttıran trisiklik antidepressanların yanısıra oldukça özgün nöadrenerjik antidepressan ilaçların (örnek desipramin) klinik olarak yararlılığı NE'nin önemini göstermektedir. β -adrenerjik reseptörlerin down-regülasyonu ile klinik olarak antidepressanlara verilen cevaplar arasındaki paralellik bu görüşü destekleyen bir başka bulgudur.

Çeşitli çalışmalar depresyonda nöropinefrinin BOS'da NE'nin major metaboliti olan MHPG düzeyinin idrarda çok düşük veya yüksek olduğunu gös-

termiştir. Norepinefrin depolarını boşaltan ve düzeyini azaltan rezerpin, tetra-benazin, metildopa, propranolol gibi ilaçların depresyona yol açtığı tespit edilmiştir. Öte yandan reseptör duyarlılığında bir azalma olduğu öne sürülerek noradrenerjik işlev yetersizliğinden de söz edilmektedir. Lityum, NE geri alımını potansiyalize ederek antidepresanların etkinliğini artırır.

Rezerpinin herkeste depresyon meydana getirmemesi, amfetamin ve kokainin NE nöronal iletimini potansiyalize etmesine rağmen, antidepresif etki göstermemesi, monoamino oksidaz inhibitörü (MAOI) veya NE geri alım inhibitörü olmayan İprindol'ün antidepresif etki göstermesi yukarıdaki açıklamaların depresyonun etiyolojisini aydınlatmada yetersiz kaldığını göstermektedir. NE işlev bozukluğu depresyon için özgül değildir.

Serotonin (5-HT)

Serotoninle ilgili ilk bulgular, major metaboliti olan 5-HIAA düzeyinin BOS'ta düşük bulunmasıdır. Depresyonu 5-HT yetersizlik sendromu olarak görenler olduğu gibi, depresyonda serotonin işlevinde artma olduğunu öne sürenler de vardır.

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri antidepresif etki gösterir. 5-HT prekürsörü olan triptofan antidepresif etki göstermekzen, 5-HT'e daha yakın 5H: triptofan antidepresiflerin etkisini artırır. Lityum serotonerjik nöronal iletimi artırarak antidepresif tedaviye yardım eder. 5-HT işlevini artıran ajanlar 5-HT denetiminde olan prolaktin salgılanmasını artırır, growth hormon (GH) salgılanmasını azaltır.

Serotonerjik sistem noradrenerjik ve dopaminerjik sistemle ilişkilidir. Birindeki değişme diğerlerini de etkiler. 5-HT anormallikleri şizofreni, anksiyete, dikkat eksikliği gibi bozukluklarda da görüldüğü için depresyona özgü değildir.

İntihar sonucu ölen kişilerde yapılan incelemelerde beyindeki 5-HT ve 5-HİAA (5-hidroksi indol asetik asit) düzeylerinin düşüklüğü 5-HT'nin depresyon patogenezinde rolü olduğunu desteklemiştir. TCA'lardan sonra geliştirilen seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRİ) depresyondaki klinik yararlılığı ise 5-HT'nin önemini ve değerinin artırmıştır (Ceylan E. 1998).

Dopamin (DA)

Depresyonlu hastalarda BOS homovalinik asit (HVA) düzeyi düşük bulunmuştur. DA döngüsünün (turnover) azaldığı öne sürülmektedir. Psikotik belirtili depresyonlarda ise, DA döngüsü ve HVA düzeyi düşük bulunmuştur.

Rezerpin ve tetrabenazin DA depolarını boşaltır, DA azalması retarde depresyona ve öğrenme yetersizliğine yol açar. DA agonistlerinin ise, antidepresif etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Dopamin düzeyini yükselten tyrasine, amfetamin gibi maddeler depresif belirtileri azaltırlar. Ayrıca dopaminerjik aktiviteyi arttıran antidepresif ilaçların (örnek Bu propion, amineptin) klinik yararlılığı bilinmektedir (Işık I. 1991).

Asetilkolin

Depresyonda kolinerjik etkinliğin arttığı, kolinerjik ilaçların (rezerpin, metildopa, propranolol, antipsikotikler) depresyon ortaya çıkardıkları bulunmuştur. Bu görüşe göre, kolinerjik/adrenerjik etkinlik oranı kolinerjik etkinlik lehine bozulmuştur. Kolinerjik aktiviteyi arttıran bazı ilaçların depresif belirtiler ortaya çıkarması ve TCA'lerdeki antikolinerjik etki bu hipotezi destekler.

GABA

Bir inhibitör nörotransmitter olan GABA depresyonda düşük bulunmuştur. GABA agonistleri NE ve serotonerjik nöronların ateşlenmesini artırır. DA döngüsünü azaltır. Plazma GABA seviyesi, mizaç bozukluğu olan bazı hastalarda düşük bulunmuştur. Ancak bulguya manik hastalarda da rastlanmıştır. Ayrıca GABA düzeyinin düşüklüğü depresyon düzeldikten sonra da devam eder. Bu da GABA'nın sınırlı bir değerini ifade eder.

Nöropeptidler

Bunlar limbik sistemde fazladır ve nöronal iletimde rol oynarlar. En çok bilinenleri opioidlerdir. Endorfinler hem depresyonda, hem de stres yaratan durumlarda yükseldikleri için depresyona özgül değildir.

Somatostatin

Hipofizde bir nörohormon, merkezi sinir sisteminde bir nörotransmitter, periferde bir hormon olarak etkinlik gösteren tetradekapeptiddir. Depresyonda BOS somatostatin düzeyi düşük bulunmuştur. Aminerjik ve kolinerjik nörotransmitterlerin döngüsünü arttırır.

Trombosit MAO aktivitesi

Trombosit MAO aktivitesi dışa dönük kişilerde düşük, içe dönük kişilerde yüksek bulunmuştur.

Elektrolit bozuklukları

Bu alandaki çalışmalar özellikle Na ile ilgilidir; depresyonda intraselüler sodyumun arttığı öne sürülmektedir.

NÖROFİZYOLOJİK ÇALIŞMALAR

Bu alandaki çalışmalar arasında EEG, uyku, biyoritm bozuklukları, elektrodermal aktivite, uyarılmış potansiyel çalışmaları vardır.

EEG

Depresyonlularda EEG bozukluğu normalden çok ve %40 oranındadır. Bu hastaların EEG'lerinde α dominansı ve fokal temporal lob anormalliği görülür. Uykuya dalma süresinde uzama, REM latensinde azalma, ilk REM periyodunda uzama ve anormal delta uykusu görülür. Ayrıca uyku sürekliliğinde bozulma sıkça görülür.

Uyku çalışmaları

Depresyonda uyku sürekliliğinde bozulmalar, REM dansitesinde artma, REM latensinde azalma vardır.

Biyoritm

Depresyonda bedendeki sirkadiyan ritimde bozulma görülür. Bu alanda kortizol ve melatonin salgılanmasında bozukluk, uyku fazında kaymanın olması önemlidir.

Depresyonlularda elektrodermal aktivitede azalma tespit edilmiştir.

Evoked potansiyel çalışmaları depresyonlularda sağlıklılar arasında çeşitli uyaranlara kardiyak cevapla, cevap süresinde farklılıklar olduğunu göstermiştir.

NÖROENDOKRİNOLOJİK ÇALIŞMALAR

Özellikle son yirmi yılda adrenal ve tiroid sistemlerine artan bir ilgi ve buna paralel olarak çok sayıda çalışma vardır.

Hipotalamik-pituiter-adrenal aksı

Bu alandaki çalışmalar CRH'ye ACTH cevabının azaldığını, CRH'nin fazla salgılandığını ve sonuç olarak kortizol düzeyinin arttığını göstermektedir. Ayrıca, depresyonda kortizolün sirkadiyan ritminin de bozulduğu bulunmuştur. CRH NE, 5-HT ve asetilkolin denetimindedir.

Depresyonlu hastaların bir bölümünde deksametazon supresyon testi (DST) pozitifdir. Ancak bu test başka bozukluklarda yanlış pozitif veya negatif sonuçlar verebildiği için özgül bir test değildir. Depresyonlularda HPA aksının aktivasyonunun immün sistem işlevlerindeki olası değişikliklere bağlı olabileceği öne sürülmektedir.

Hipotalamik-pituiter-tiroid aksı (HPT)

Bu alandaki çalışmalar TRH'ye TSH'nin cevabının azaldığını göstermiştir. T4 artışı olduğunu bulanlar da vardır. Özellikle kronik depresyonda düşük gradeli hipotiroidizm ihtimali yüksektir.

Melatonin

NE'nin denetiminde 5-HT'den sentezlenen bu hormon ışığa duyarlı olarak çalışır. Depresyonda salgılanması bozuktur. Bazı hastalarda (özellikle DST'si pozitif olanlarda) düşük noktürnal melatonin düzeyi bulunmuştur. Bu bozukluk, noradrenerjik veya hipotalamik bir lezyonla ilgili olabilir.

- Growth hormon salgılanmasında azalma,
- Prolaktin düzeyi;
- NE'nin kortizol salgılanmasını stimüle etmesi (Gadde KM, 1994).

NÖROANATOMİK VE NÖROFONKSİYONEL ÇALIŞMALAR

Beynin yapı ve işlevlerini değerlendirmede CT, MRI, MRS, PET, SPECT gibi araçlar önemlidir. Depresyonun nöroanatomik ve nörofonksiyonel yönlerden anlaşılmasında bu araçlar kullanılmış ve önemli bilgiler elde edilmiştir.

CT ile yapılan çalışmalarda depresyonlularda ventrikül genişlemesi ve buna bağlı olarak ventrikül/beyin oranında artma bulunmuştur. Ancak bu bulgu, başka bozukluklarda da görüldüğü için, özgül değildir. MRI'da özellikle yaşlı depresiflerde subkortikal beyaz cevherde fokal hiperdansite bulunmuş, ancak özgül bir bulgu olarak kabul edilmemiştir. PET ile yapılan çalışmalarda serebral glukoz metabolizmasında azalma, SPECT incelemelerinde frontal hipoperfüzyon bulunmuş, bunlar tedavi sonrasında normale dönmüştür.

Nöroanatomik çalışmalar sonunda, depresyonla ilgili olduğu düşünülen beyin alanları amigdala, prefrontal korteks, hipokampus, bazal ganglia, talamus, kortekste ki konuşma alanı, hipotalamus, beyin sapıdır.

İLAÇLAR

Rezerpin, metildopa, siteroidler, alkol, barbitüratlar, oral kontraseptifler, çok uzun süre kullanılan amfetamin gibi ilaçlar ve maddeler depresyon ortaya çıkarabilmektedir.

HASTALIKLAR

Tiroid hastalıkları, diabetes mellitus, Addison hastalığı, Cushing hastalığı, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus, multiple sklerozis, parkinson hastalığı, demans, enfeksiyonlar, travmalar, intrakranial urlar, karsinomlar, depresyona neden olur (Doğan O. 1995).

PSIKODİNAMİK GÖRÜŞLER

İnsanlar her şeye hem libido, hem de agresyonla yatırım yapar. Bir nesne kaybı YASI başlatır. Depresyondaki kayıp ise, gerçek veya gelişimsel nitelikte olabilir. Depresyonda suçluluk duygusu bulunurken, yasta bulunmaz. Depresyonun psikodinamik açıklamalarına katkısı olanlar aşağıda gösterilmiştir.

S. Freud: Klasik psikanalitik görüşün depresyon dinamiğinin formülasyonunu şöyledir:

- Bireyde oral dönemde saplanma, buna bağlı olarak güçlü bağımlılık duyguları, sevgi isteği, ayrılığa karşı aşırı duyarlılık vardır.

Bireyin ilişkilerinde karşıt değerli (ambivalent) duygular egemendir. Bu duygular depresyonda sevgi-nefret ikilidir. Sevgi bilinçli iken, nefret bilinçdışıdır. Depresyonda içe atılmış bir sevgi nesnesi vardır ve bu nesneye karşı da aynı duygular yaşanır (Çevik A. 1993).

- Üstbenlik katı ve güçlüdür.

- Bireyde gerçek veya imgesel bir kayıp duygusu vardır ve bu duygu bilinçdışı kin ve nefreti canlandırır.

- Katı üstbenlik sebebiyle bilinçdışı kin ve nefret duyguları dışa yansıtılmaz, bireyin kendisine yönelir.

- Bireyde sevilme, beğenilme, onay görme için özveriye dayalı bir çaba vardır.

- Olumsuz duyguların bireyin kendisine yönelmesi benlik saygısını düşürür, diğer depresyon belirtileri ortaya çıkar. Benlik güçsüzdür.

Klasik psikanalitik görüşün depresyon formülasyonunda saldırganlık, ruhsal aygıtın altbenlik, benlik, üstbenlik yapıları arasındaki çatışma önemlidir.

E. Bibring: Bibring benlik psikolojisinin görüşlerini yansıtır. Depresyona yol açan çatışmanın salt benlik içinde de olabileceğini vurgular. Bireyin benliğin özsever emel ve beklentilerinin gerçekleşmediği durumlarda çaresizlik ve benlik saygısında düşmeyle karşı karşıya kaldığını ve benliğin sanki felç olarak işlevlerini yerine getiremediğini öne sürer.

K. Horney, J. Bowlby, H. Kohut, E. Zetzel, M. Klein: Depresyonun ortaya çıkmasında anne ve çocuk ilişkisinin niteliğinin ve anne-çocuk ayrılığının önemini vurgularlar.

Kernberg, Hartmann, Fairbain, Volkan: Depresyonu dürtüler yerine nesne ilişkileri çerçevesinde formüle etmişlerdir.

Jacobson: Depresyonda temel sorunun benlik saygısındaki düşme olduğunu öne sürmüştür.

Öğrenilmiş çaresizlik görüşü

Seligman yaptığı deneylerde köpeklere elektrik akımı verirken, aynı zamanda onların kaçma girişimlerini engellediğinde, köpeklerin bir süre sonra kaçma girişimlerini bıraktıklarını, durgun ve üzüntülü bir duruma girdiklerini görmüş ve bu durumu insanlardaki depresyona benzetmiştir. Buna göre, erken yaşlardan itibaren olumsuz hayat olayları ile karşılaşan, sürekli engellenen ve bu durumlarla başedemeyen kişiler depresyona girebilir. Öğrenilmiş çaresizlik görüşü özellikle reaktif depresyonların açıklanmasında önemlidir. Böyle bir durum NE aktivitesinde azalma yaratmakta, NE eksikliği giderildiğinde durum düzelme göstermektedir (Köknel Ö. 1989).

Bilişe ait (kognitif) kuram

Beck depresyonu anlamada psikonalitik, davranışçı, biyolojik yaklaşımların yeterli olmadığını öne sürerek depresyonda bilişe ait (kognitif) işlev bozukluğunun temel önemde olduğunu belirtmiştir. Beck'e göre, depresif hastalarda bilişe ait bir yatkınlık vardır ve bu yatkınlık çocukluk yıllarında gelişir. Bilişe ait görüşe göre depresyonun formülasyonu şöyledir:

- Çocukluk çağındaki yaşantılar öğrenme yolu ile bazı temel düşünce, değer yargıları ortaya çıkarır. Bunlar *şema* olarak adlandırılır.

- Bu şemalar katı, değişmeye dirençliyse, birey yeterli işlev düzeyine ulaşamaz. Depresyonda görülen şemalar yeterlilikler, değersizlikler, başarısızlıklar ve sevilmemelerdir (Öztürk O. 1990).

- Herhangi bir hayat döneminde yaşanan bu şemalarla uyumlu bir olay şemaları etkin duruma getirip algılamada ve anlamlandırmada bozukluklar ortaya çıkar, bilgiler yanlış işlenir.

- Bunların sonucunda “olumsuz otomatik düşünceler” ortaya çıkar. Bunlar bireyin kendisine, dış dünyaya, geleceğine olumsuz bakışını kapsar.

- Sonuçta depresyon gelişir.

Bilişe ait görüşe karşı bazı eleştiriler yapılmakla birlikte, genel olarak kabul görmektedir. Beck daha sonra görüşlerine depresyon geliştirebilecek kişilik yapıları olarak “otonom” ve “sosyotrop” kişilikleri eklemiştir.

Hayat olayları

Stresli hayat olayları ile depresyon ortaya çıkması arasında önemli ilişki olduğunu savunanlar olduğu gibi, bunların ancak depresyonu ortaya çıkarıcı bir etkilerinin olabileceğini öne sürenler de vardır. Stresli yaşam olayları reaktif depresyonda önemli olabilir. Burada önemli olan, stresli yaşam olayının bireyce nasıl algılanıp değerlendirildiği, bu olayla başetme gücünün ne kadar ve nasıl olduğudur. A. Meyer depresyonu bozuk yaşam olaylarına bir tepki olarak görür.

Kronik stres, hiyerarşideki bir düşme depresyona sebep olabilmekte, hatta ödül olarak algılanan olaylar bile depresyona yol açabilmektedir. Burada sosyo kültürel özellikler, toplumsal değer yargılama da önemli olabilmektedir. HS. Sullivan depresyon gelişmesinde kişilerarası ilişkinin önemini vurgulamaktadır.

Kişilik yapısı ile depresyon arasında ilişki kurmaya çalışan araştırmacılar olduğu gibi, böyle olmadığını öne sürenler de vardır. Depresyonun obsesif kompulsif, bağımlı, histrionik, borderline, özsever kişilik yapısında olgularda daha sık görüldüğü belirtilmektedir; ancak depresyon her kişilik yapısında görülebilir. Depresyonluların hastalık öncesi kişilik özellikleri ile ilgili yeterli çalışma yoktur. İyileştikten sonra yapılan kişilik yapısı değerlendirmeleri ise, hastalık öncesi kişilik yapısını tam olarak yansıtmaz. Yine de depresyon ortaya çıkan kişilerde obsesif özellikler, güvensizlik, bağımlılık, eleştirilere dayanaklılık, duygu ve düşüncelerini dışa vurmada yetersizlik, stresle başetme kifayetsizliği, duygusal dengenin kolayla bozulması daha çok görülmektedir. (Öztürk O. 1990).

Psikoimmünoloji

Depresyonla değişen immünite arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüş, fakat özgül bir sebep olarak görülmemiştir. Depresyondaki endokrinolojik değişikliklerin immün sistemdeki muhtemel değişikliklere bağlı olabileceği gibi, mitojen stimülasyonuna in vitro lenfosit cevabının azaldığı öne sürülmüştür (Akiskal HS. 1995).

SONUÇ

Depresyonun etyopatogenezi ile ilgili çok sayıda hipotez ileri sürülmüş, çeşitli bulgular tespit edilmiştir. Çoklu belirtiler gösteren depresyon olgularında çokey etiyolojik etkenler düşünülmelidir. Çoğu olguda genetik, biyolojik ve psikososyal etkenlerin biribiri ile etkileşmesi muhtemeldir. Çok yönlü bakış hastayı ele almada ve çoklu tedavi imkanlarını kullanmada yol gösterici olacaktır. Tıptaki hızlı gelişmelere paralel olarak, umarız, depresyon etiyojisi yakın bir tarihte daha iyi bir şekilde aydınlanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Akiskal HS. Mood Disorders: Introduction and Overview. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 6. Baskı, Cilt HI-Kaplan, BJ Sadack (Eds.). Williams-Wilkins, Baltimore, 1995; 1067-1079.
2. Bayraktar E, Saygılı R. Depresyonun Biyokimyası-Depresyon Monografaları Serisi 4. E. Köroğlu (Ed). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1993; 157-174.
3. Ceylan E, Albay E. Nörotransmitterler ve Depresyon. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1988.
4. Çevik A, Vokan V. Depresyonun Psikodanımik Etiyolojisi. Depresyon Monografaları Serisi 3. E. Köroğlu (Ed). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1993; 109-122.
5. Doğan O. Depresyonun Etiyolojisi. Depresyon. M. Bekaroğlu (Ed). İnkilap Matbaacılık, Trabzon, 1995.
6. Gadde KM, Krishnan KRR. Endocrine Factors in Depression. *Psychiatric Annals* 1994; 10: 521-524.
7. Işık E. Duygulanım Bozuklukları-Depresyon ve Mani. Boğaziçi Matbaası, İstanbul, 1991.
8. Köknel Ö. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 1. baskı. Altın Kitaplar, İstanbul, 1989.
9. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 3. baskı. Evrim, İstanbul, 1990.
10. Tarhan N, Çetin M. Depresyonda Biyolojik Göstergeler. Depresyon Monografaları Serisi 4. E. Köroğlu (Ed). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1993; 175-200.
11. Yemez B, Alptekin K. Depresyon Etiyolojisi. *Psikiyatri dünyası*. Depresyon 1. Cilt: 2, Sayı: 1 Yıl: 1998.