

BEYİN SEROTONİNİ VE FİZYOLOJİK FONKSİYONLAR *

Dr. Baria ÖZTAŞ**

ÖZET

Serotonin merkez sinir sisteminin en önemli nörotransmitterlerinden biridir. Uyku, ağır iletilmesi, ısı regülasyonu, seksüel davranış, beyin kan akımının regülasyonu, kan-beyin bariyeri permeabilitesi ve agresif davranış gibi pek çok fizyolojik mekanizmada çok önemli rolü vardır.

Serotonin kan-beyin bariyerinden geçemez ve sentezi triptofan aminoasidinden beyinde yapılır. Triptofan aminoasidi beyne yarışmalı taşıma sistemi ile taşınır. Beyne geçen triptofan, triptofan hidroksilaz ve aminoasit dekarboksilaz enzimleri ile serotonine sentezlenir. Sentezlenen serotonin sinir uçlarındaki depo granüllerde depolanır ve sinirden gelen uyan ile sinaptik aralığa boşalır. Çok çeşitli serotonin reseptörleri vardır ve bu reseptörlerin beyinde dağılımı ve fizyolojik fonksiyonları farklıdır.

Beyinde serotonin konsantrasyonu ve reseptörleri yaşlılıkta, hamilelikte ve cinsiyete bağlı olarak değişir. Kadınların beyin omurilik sıvısında serotonin yıkım ürünü 5-HIAA konsantrasyonu erkeklerin BOS'dan önemli derecede yüksektir. Ayrıca serotonin dağılımı serebral asimetri gösterir. Beyinde serotonin nöronları en fazla Cafe nukleusunda bulunur ve buradan başlayan yoğun serotonerjik innervasyon, frontal korteks, striatum, nukleus akumbens, substansia nigra, talamus, pons ve medulla spinalisin gri maddesine projekte olur.

Anahtar Kelimeler: Serotonin, Reseptör, 5-HIAA.

Klinik Psikofarm. Bül. 3: 1-2 (21-25), 1993

GİRİŞ

1953 yılında Twarog ve Page (1) memeli beyinde serotonin varlığını gösterdikten sonra, 1954 yılında beyinde serotoninin bölgesel dağılımı saptandı (2). Serotoninin beyinde bir nörotransmitter olarak rol oynadığı gösterildikten sonra da, serotonin konusundaki araştırmalar çok hızlı bir şekilde arttı. 1984 yılında, serotonin anahtar kelimesi kullanılarak yapılan Medline taramasında 1910 yayın, 1989 yılındaki taramada 2521 yayın tespit edilmiştir (3).

(*) Bu makale, Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler-III "Serotonin ve Davranış" Uluslararası Katılımlı Sempozyum (21-22 Nisan 1993, GATA İstanbul) da sunulmuştur.

(**) Fizyoloji Profesörü, İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD.

SUMMARY

The Effect of Brain Serotonin on the Physiological Function

Serotonin (5-HT) is one of the newer neurotransmitters to be recognized for physiological importance. 5-HT is involved in a variety of central nervous system function, such as control of the cardiovascular system, emotional behaviour, cerebral blood flow, eating disorders, blood brain barrier permeability, sexual behavior, thermo regulation, by way of serotonergic neurons projecting to several brain areas and spinal cord from, mainly, the raphe nuclei. The concentrations of 5-HIAA are lower in men than in women. There is also significant inter-hemispheric asymmetry in both sexes. Since 5-HT does not cross the blood brain barrier, the neurotransmitter has to be synthesized within the brain. The active uptake of the essential amino acid tryptophan from dietary sources by the neuron from the blood is followed by hydroxylation to 5-HTP via the enzyme tryptophan hydroxylase. Once 5-HTP is synthesized, it is almost immediately decarboxylated to serotonin by aromatic L-amino decarboxylase. After serotonin is formed, it will be transported either into storage granules or broken down via mitochondrial MAO, and transported out of the cell as 5-HIAA.

There is strong evidence to suggest an important role for central serotonergic neurotransmission in the many physiological roles.

Keywords: Serotonine, 5-HIAA, Receptor.

Bull. Clin. Psychopharm. 3:1-2 (21-25), 1993.

Serotonin merkez sinir sisteminde pek çok fonksiyona katılan ve çeşitli davranış biçimlerinde önemli rolü olan bir nörotransmitterdir. Uyku mekanizmasında, ağır iletilmesinde, ısı regülasyonunda, seksüel davranışta, beyin kan akımının regülasyonunda, agresif davranışta, kan-beyin bariyeri permeabilitesi üzerinde ve beyin yaşlanmasında çok önemli fonksiyonları vardır (1, 2). Ayrıca Alzheimer's hastalığı, depresyon, migren gibi pekçok patolojik koşulun nedeninde de serotonin metabolizması bozuklukları ve serotonin reseptörlerinin özellikleri yatmaktadır (4, 5, 6).

Serotoninin Beyinde Dağılımı:

Beyinde serotonin nöronlarının hücre gövdeleri büyük oranda beyin sapında lokalize olmuştur. Bu hücrelerin aksonları, merkez sinir sisteminin hemen hemen bütün bölgelerine projekte olurlar (3, 6). Serotonin nöronlarını beyinde en fazla ihtiva eden 3 nukleus vardır. Bunlar Dorsal rafe nukleus (B6, B7 hücre grubu) Median rafe nukleus (B8 hücre grubu). Bu nöronlardan yoğun serotonerjik innervasyonu alan beyin bölgeleri ise: Frontal korteks, striatum, nukleus akumbens, substansia nigra, septum, hippokampus, amygdala, hipotalamus ve pons (6,7). İnen aksonlarda medulla spinalisin gri maddesine projekte olurlar. Serotonin için spesifik bağlama yerleri de, beynin pek çok bölgesinde gösterilmiştir (6).

Serotonin Sentezi:

Serotonin, kan-beyin bariyerinden beyne geçmez ve serotonin sentezi beyinde triptofan aminoasidinden yapılır (7, 8). Triptofan, vücutta yapılamaz ve besinlerle alınır, kanda proteinlere bağlı veya serbest olarak bulunur (8). Plazma triptofanının %10-20'si serbest olarak dolaşır, geri kalanı ise serum albuminine bağlanır. Triptofan beyne yarışmalı taşıma sistemi ile taşınır. Triptofan, bu taşıma sisteminde, tirosin, fenilalanin, lösin, isolösin ve valin gibi nötral aminoasitler ile yarışır (8, 10, 11). Plazmada bu aminoasitlerin fizyolojik değişimleri triptofanın beyne alınmasını değiştirir (9, 11). Triptofanın beyne taşınması da, beyin triptofan düzeyi ve serotonin sentezi de etkilidir. Gıda alınması, plazma nötral aminoasit seviyesine etki ederek, beyine triptofan transportunu ve beyinde serotonin sentezine direkt etkilidir. Pek çok farmakolojik delil, Anoreksiya nervosa, Bilimia nervosa gibi yeme hastalıklarına beyin serotonin fonksiyonunun bozulduğunu göstermektedir (9, 10, 11). Yapılan pekçok deneysel araştırmada da, gelişme sırasında, yeterli beslenemeyen deney hayvanlarının beyinlerinde triptofan ve serotonin konsantrasyonunun artmış olduğu tespit edilmiştir (12). Yetersiz beslenmeye bağlı olarak azalan plazma albumini, triptofanı bağlayamadığı için, serbest kalan triptofanın kan-beyin bariyerinden geçişi artmaktadır (12). Eğer doğuştan itibaren deney hayvanları yeterli beslenmezse ve bu, erişkinlik çağına kadar devam ederse, erişkin beyinde de beyin serotonin miktarı ve serotonin metabolizmasının da arttığını göstermektedir. Beyne geçen triptofan, Triptofan hidroksilaz enzimi tarafından 5-hidroksi triptofana çevrilir (6, 14). Triptofan hidroksilaz, serotonin sentezinde hız sınırlayan enzimdir. Triptofan hidroksilazın etkisi, paraklorofenil alanin ile durdurulursa, serotonin sentezi durur. Triptofandan oluşan, 5- hidroksitriptofanda, Aminoasid dekarboksilaz etkisiyle serotonine dönüşür.

Sentezlenen serotonin sinir uçlarındaki granüllerde depo edilir. Depo granüllerdeki serotonin, sinirden gelen uyan ile sinaptik aralığa boşalır. Sinaptik aralıkta da: a) post sinaptik membrandaki reseptörlere birleşir, b) aktif olarak presinaptik nörona geri alınır, c)

presinaptik nörondaki serotonin reseptörleriyle birleşir bu reseptörle birleşme sonucu serotonin sentezi ve salgılanması kontrol edilir, d) serotonin MAO ile parçalanır (13). Hücre gövdesinde de, presinaptik terminalde olduğu gibi otoreseptör vardır. Bu otoreseptörler serotonerjik nöronda, serotonin sentezini ve serbestlemesini azaltır (13). Fakat bu reseptörler hakkındaki bilgiler azdır.

Serotonin Reseptörleri:

Serotonin keşfedilip, yapısı aydınlatıldıktan sonra, serotonin reseptörleri belirlendi (3, 14). Daha sonra serotonin agonistleri ve antagonistleri ile yapılan araştırmalarda 5-HT1 ve 5-HT2 alt grupları ortaya çıktı (14, 15) ve farmakolojik ve biokimyasal yöntemlerle de serotonin reseptörlerinin alt tipleri keşfedildi.

1987 yılında Avusturalya'da yapılan bir toplantıda da bu reseptörlerin sınıflanması yapıldı (15). Buna göre serotonin reseptörlerini: 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1V, 5-HT1D, 5-HT2, 5-HT3, 5-HTIP gibi farklı alt alt gruba ayırdı. Bu ayırmada, spesifik serotonin agonistleri ve antagonistleri kullanıldı (13, 14). O serotonin reseptörlerin bazı alt tiplerinin insan beyinde henüz belirlenemediği göstermiştir (16, 17). Serotonin reseptörleri alt gruplarına göre farklı ikincil mesenjer yoluyla etki eder ve fonksiyonları farklıdır. Örneğin, 5-HT1a reseptörü adenilat siklazı inhibe ederek, ısı regülasyonu, seksüel davranış ve tansiyon üzerine etki ederken, 5-HT4 reseptörü ise adenilat siklaz aktive eder (3).

Serotonin reseptörlerinin merkez sinir sisteminde dağılımı da farklıdır. 5-HT1A,rafe nukleusu ve hippokampusun dental giv substansia nigrada daha yoğun dur (3). 5HT2 reseptörleri de en yoğun olarak serebral kortekste ve nukleus kaudatusta bulunurlar ve fonksiyonlarının halusinasyonla ilgili olduğu gösterilmiştir (3).

Beyin Serotoninin Fonksiyonel Önemi ve Beyin Serotonin Düzeyine Etki Eden Fizyolojik Faktörler:

Nörotransmitter olarak beyinde serotonin keşfedildikten sonra, araştırmalar, serotoninin beyindeki fizyolojik fonksiyonu ve onun hastalıklarla ilişkisine yönelmiştir (5, 6). Başlangıçta da belirttiğimiz gibi, Serotonin merkez sinir sisteminde pekçok fizyolojik fonksiyonda rol oynar. Uyku, gıda alınması, ısı regülasyonu, agresif davranış, ağrı iletilmesi, sexual davranış, kan-beyin bariyeri permeabilitesinde önemli role sahiptir. Burada ilginç bir nokta da kadın ve erkek beyinde serotonin metabolizma hızının farklı olmasıdır. 1987 yılında Odink ve arkadaşları, 176 erkek, 124 kadın üzerinde yaptıkları araştırmada, kadın ve erkeğin beyin omurilik sıvılarında serotonin yıkım ürünü 5-hidroksi indol asetikasit konsantrasyonunu tayin etmişler ve 5-HIA konsantrasyonunun kadınlarda daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (18). Migren etiopatogenezi ile serotonin arasında sıkı bir ilişki vardır.

Belki de kadınlarda migren sıklığında bu farklı serotonin konsantrasyonu önemli role sahip olabilir. Bu konuda son yıllarda yapılan bir araştırmada ise 6 erkek, 6 kadın beyinde postmortem serotonerjik incelemede, erkek ve kadın arasında özellikle kadınların sağ hemisferinde önemli oranda serotonerjik mekanizma ile ilgili olan imipramin bağlama bölgelerinde fazlalık bulunmuştur. Aynı zamanda her iki cinstede sağ ve sol asimetrisinin varlığı tespit edilmiştir (19). Hem hemisferler arasında, hem de kadın erkek beyinde serotonerjik mekanizmanın farklı olması, kadın ve erkek davranış farklılıklarını yönünden de ilginçtir. Çünkü, Dişi steroid hormonları merkez sinir sistemine direkt etki etmektedir. Menapoz, hamilelik, doğum sonrası ve menstrüel sıklıta bu etkiden dolayı değişik davranış biçimleri ortaya çıkabilir. Bu değişmelerin steroidlerin beyin monoamin sistemine etkisiyle olduğu ileri sürülmektedir. Deneysel olarak ovariectomy hayvanlar östrojen ile tedavi edilirse, serotonin S1 reseptörlerinin yoğunluğunun, çeşitli beyin bölgelerinde azaldığı tespit edilmiştir. Deney hayvanlarının östrus fazında, kan östrojen düzeyi çok yükselir ve bu dönemde beyin 5-hidroksi indolasetik asit konsantrasyonu artar (20). Bu da beyin monoamin metabolizması üzerine seks hormonlarının etkisini göstermektedir. Bu konuda ilginç bir araştırma hamile sıçanlarda yapılmıştır (20). Hamileliğin 15 gününde (ki bu insana çevrilirse 3. trimestere tekabül etmektedir) ve 2 gününde (doğum öncesi) farklı beyin bölgesinde serotonin konsantrasyonunu tayin etmişlerdir. Deney sonuçlarına göre, bazı beyin bölgelerinde serotonin miktarının, kontrol değerlere göre önemli ölçüde düşük olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar, hamilelikte ve doğum sonrası limbik sistemdeki serotonin miktarındaki değişmelerin, bu dönemlerdeki mood değişiklikleri ile bağlantılı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Arato ve ark. söylediği gibi, kadın beyindeki yüksek serotonin potansiyeli, daha iyi impuls iletilmesi için bir fizyolojik temeldir. Kadın beyinde daha iyi impuls iletilmesiyle de, kadının agresyonunu, seksüel davranışını erkeğe göre daha iyi kontrol ettiği ileri sürülebilir.

Beyin Yaşlanması ve Serotonin:

Beyin yaşlanması ile serotonin düzeyi ve serotonin reseptörleri arasındaki ilişki çelişkili sonuçları içermektedir (15). Seifert ve ark. beyin omurilik sıvısı 5-hidroksi indolasetik asit konsantrasyonunu yenidoğan ile 45 yaş arasındaki kişilerde incelemişler ve BOS 5-HIAA konsantrasyonunun yaşla, lineer olarak azaldığını tespit etmişlerdir (21). Buna karşılık Buch ve ark (22), İnsan beyinde yaptıkları araştırmada, beyin sapı ve mezensefalonda yaş ile beyin serotonin konsantrasyonunun arttığını göstermişlerdir. Wester ve ark. yaşları 17-100 arasında değişen 17 erkekte yaptıkları araştırmada, 7 farklı beyin bölgesinde serotonin konsantrasyonunu ve S1, S2 serotonin reseptörlerini incelemişlerdir. Araştırma sonuçlarına göre inceledikleri beyin bölgelerinde yaşla beyin serotonin konsantras-

yonu ve reseptör sayılarının önemli ölçüde değişmediği tespit etmişlerdir (23). Bu konuda yapılan ilginç bir araştırmada, yaşlı kişilerin beyin omurilik sıvısında 5-hidroksi indolasetik asit konsantrasyonu tayin edilerek yapılmıştır. Bu araştırmada, yaş ortalaması 65 olan 28 kişide intihara teşebbüs edenlerin BOS 5-HIAA'leri ile, intihara teşebbüs etmeyen kişiler ve kontrol BOS 5-HIAA'ları karşılaştırılınca, intihara teşebbüs edenleri BOS 5-konsantrasyonlarının anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur (24).

Isı Düzenlemesi ve Serotonin:

Serotonin sıcak kanlı hayvanlarda ısı düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Tavşanlara intrasistemal olarak serotonin enjekte edildiği zaman vücut ısılarının arttığı tespit edilmiştir (13). Aynı sonuç kedilerde de elde edilince serotoninin ısı regülasyonundaki rolü önem kazanmıştır. Tam zıt etkiyi Noradrenalin nörotransmitterinde elde edilmesi, merkezi ısı düzenlenmesinde serotonin ve noradrenalin arasındaki dengeyi önemini ortaya çıkarmıştır. Serotoninin insanda ısı regülasyonundaki rolü tam olarak bilinmiyor ve bu konudaki araştırmalar çok çeşitli deney hayvan gruplarında devam etmektedir (13).

Serotoninin Kan-Beyin Bariyeri ve Beyin Kan Akımına Etkisi:

Kan-beyin bariyeri permeabilitesi üzerinde serotoninin etkisi vardır. Bilindiği gibi beyin kapiller endotel hücreleri periferik kapillerden farklı yapıya sahiptir. Serebral endotel hücreleri birbirlerine sıkı bağlantılarla bağlanmış ve devamlı bir bazal membran içerirler (25, 126, 27). Kan-beyin bariyerini oluşturan bu yapının geçirgenliği üzerine pekçok nörotransmitter etkilidir (28). Bu nörotransmitterlerin başında serotonin gelmektedir. Serotonin, normal koşullarda kan-beyin bariyerinde çok az olan pinositotik transportu stimüle eder ve plazma proteinlerinin beyine geçmesine neden olur. Pek çok patolojik koşulda, kan-beyin bariyeri permeabilitesinin artmasından, serotonin sorumlu tutulmaktadır.

Serotonin, beyin kan akımı ve beyin metabolizması üzerine de etkilidir. Düz kasta bulunan 5-HT2 reseptörleri ile vazokonstrüksiyon, endotelial 5-HT1 reseptörleri ile de vazodilatasyon meydana geldiği gösterilmiştir (8). Çeşitli türlerde yapılan deneysel araştırmalarda serebrovasküler sinir liflerinden serotonin salgılandığı bulunmuştur. Bu serebrovasküler serotonin liflerinin tabiatı ve orijini tartışmalıdır (29). Bazı araştırma gruplarına göre, orijini superior servikal gangliondur. Fakat araştırmacıların çoğu, bu liflerin kaynağının beyin sapındaki Rafe nükleusu olduğunu ileri sürmektedir (30). Rafe nükleusundan orijini alan bu serotonerjik innervasyon, kapillerler, intraserebral arterioller ve pial arteriollerine içine alır (30). Migren etiyopatogenezinde serebral damarların bu serotonerjik innervasyonunun önemli rolü vardır. Migrenin aura fazında, serebral vazokonstrüksiyon ile beyin kan akımı

önemli ölçüde azalır. Migrenin nörojenik hipotezine göre de, 5-HT₃ reseptörlerinin uyarılması ile de serebral damarlarda vazodilatasyon gelişir (3). 5-HT₃ antagonisti MDL-77222 verilmesinin akut migrenin tedavisinde kullanılması, bu görüşü desteklemektedir(3).

Uyku ve Serotonin:

Uyku ile serotonin ve serotonin reseptörleri arasındaki ilişki uzun zamandan beri bilinmektedir. Fakat bu konudaki literatürlerde çelişkilidir. Uykunun detaylı nörofarmakolojisi bugün tam olarak ortaya konmamıştır. Fakat normal uykuda, iki alternatif nörotransmitterin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bunlardan biri serotonin, diğeri noradrenalin/dopamin oranıdır. Serotonerjik nöronların aktivasyonu, netikuler formasyonu baskılar ve bu şekilde, REM ve NREM fazlarını kapsayan hipersomnia gelişir. Retikuler formasyonun baskılanmasının farmakolojik antagonistlerle ortadan kaldırılması rem ve NREM azaltarak insomnia halini yaratır (3).

Gıda Alınması ve Serotonin:

Beyin serotoninin fizyolojik fonksiyonlarından biri de iştah üzerine olan etkisidir (10). Serotoninin iştah üzerine etkisinde en önemli delil, serotoninin sentral serotonerjik mekanizmalarla iştahı düzenlemesidir (31). Serotonin, hem gıda alımını kontrol eder, hem de gıda alımı arasındaki zaman aralıklarını düzenler. Yeme üzerine sirkadiyan bir düzenleme etkisine sahiptir (10). Serotonin agonistleri ve antogonistleri, yani serotonin salgılanmasını arttıran veya blok eden ilaçlar yeme alışkanlığı üzerinde önemli etkiye sahiptir. Serotoninin Anorektik etkisi 5-HT_{1b} reseptörleriyle meydana geldiği halde, 5-HT_{1a} reseptörleri zıt etki yapar ve serotoninin sekresyonunu module ederek hiperfajiye neden olur. Serotoninin geri alınmasını inhibe eden fenfluramin ve fluoxetine, obez kişilerde, vücut ağırlığını azaltmıştır (32). Tersine 5-HT antogonistleri, anoreksiya nervosa hastalarında, iştah stimulanı olarak çok başarılı olmuştur (53). İştah üzerinde serotoninin etkisinin direk mi olduğu yoksa indirekt olarak kortikotropin serbestleten hormonu aktive ederek mi olduğu tartışmalıdır. Çünkü bu hormon gıda alımında çok kuvvetli bir etkiye sahiptir. Antidepressanlar gibi psikotropik ilaçların büyük çoğunluğu serotonin metabolizmasını etkiler (31).

Böylece serotonin metabolizmasına etki eden herhangi bir ilaçta iştah ve yeme alışkanlıkları üzerinde etkili olmaktadır (10). Serotoninin fonksiyonundaki bir bozuklukta yeme hastalıklarına neden olabilmektedir (10).

Nikotin ve Beyin Serotonini Arasındaki İlişki:

Deneyssel olarak sıçanlara nikotin verildiği zaman, hippokampusta hem serotonin konsantrasyonunun, hem de onun metaboliti 5-hidroksi indolasetik asit konsantrasyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Nikotin kesildikten 24 saat sonra da bu etkinin ortadan kalkmadığı izlenmiştir (33). Akut ve kronik olarak nikotin verilen sıçanlarda da hipokampustan elde edilen sinaptazomlarda, L-tryptofan amino asidini taşıyan sistemin down regülasyona uğradığı tespit edilmiştir (33). Bu konuda insanda yapılan postmortem çalışmalarda da, bölgesel olarak hipokampusta, sigara içenlerin, serotonin ve 5-HIAA konsantrasyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Ölmeden ewel 2 yıl süreye günde 7-15 aralında sigara içen kişilerin beyinlerinde yapılan araştırma bu sonuca götürmüştür (34). Bu çalışmada sigaranın rafe nükleusunda da 5-HIAA konsantrasyonunun azalttığı gösterilmiştir. Sigara diğer beyin bölgeleindeki serotonin konsantrasyonuna etkili değildir.

Egzersiz ve Serotonin:

Yapılan araştırmalarda egzersizde beyin serotonin düzeyinin değiştiği tespit edilmiştir. Bu konuda en detaylı araştırma Chaouloff ve ark. tarafından sıçanlarda yapılmıştır (35). Bu çalışmada bir hafta veya 8 hafta süreyle fiziksel egzersiz yaptırılan sıçanlarda hem egzersiz sırasında, hem de dinlenme aralarında beyin serotonin miktarları ölçülmüştür (35). Araştırma sonuçlarına göre:

a) Serotonin yapım maddesi triptofan, egzersizden sonra beyinde artar. Bu artış kısa süreli egzersiz de çok daha fazladır.

b) Kısa süreli egzersizde, beyin serotonin miktarı değişmez.

c) Tersine olarak, uzun süreli egzersizde, beyin 5-hidroksiindolasetik asit seviyesi artar, Fakat serotonin miktarı azalır.

Bu sonuçlar uzun süreli egzersizde beyin serotonin kullanımının arttığını göstermektedir.

Bugün egzersizde beyin serotonin metabolizmasının değişmesinin nedenlerini tam olarak bilmiyoruz. Belki egzersizin, uyku, davranış, stres giderme üzerine etkisi, beyin serotonin metabolizması yoluyla olmaktadır.

Sonuç olarak beyin serotoninin pekçok fizyolojik olayda önemli role sahiptir. Fakat fizyolojik mekanizmaları tek bir nörotransmitterle izah etmek mümkün değildir. Beyindeki pekçok nörotransmitterler, bir denge içinde fizyolojik fonksiyonlarda önemli role sahiptir. Bu önemli rolde de serotonin başta gelen nörotransmitterlerden biridir.

KAYNAKLAR

1. Twarog BM, Page J.H. Serotonin conten of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *J. Physiol* 1957, 175: 157-161.
2. Amin A. H., Crawgord T.B.B., Gadcum J.H. The distribution of substance P and 5- hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog. *J. Physiol* 1954, 126: 596-618.
3. Bonate P.L. Serotonin receptor subtypes: functional, physiological, and clinical correlates *Clinical Neuropharmacol.* 191, 14: 1-16.
4. Hartig P.R. and Lever J. Serotonin Receptors. In *Quantitative Imaging Neuroreceptors, Neurotransmitter and Enzymes.* Eds. James Froom and Harry N. Wagner Raven Press, New York, 1990, 153-165.
5. Heninger, G.R., Charney D.S., Sternberg D.E. Serotonergic function in depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1984, 41: 388-402.
6. Eriksson E. Humble M. Serotonin in Psychiatric pathophysiology. In the *Biological Basis of Psychiatric Treatment* Eds Pohl R, Gershon S., Basel Karger 1990, 3: 66-119.
7. Molliver M. Serotonergic neuronal systems. What their anatomic organizations tell us about function. *J.Clin Psychopharmacol* 1987, 7: 32-235
8. Baumann P. Transport mechanism of tryptophan in blood cells, Nerve cells, and at the blood-brain barrier. *J. Neurol. Transmission* 1987, Springer-Verlag Wein, New York, suppl.15.
9. Garattini S., Mennini T. and samarin R. Deduction of food intake b, manipulation of central serotonin. *British J. Psychiatry.* 1989, 155 (suppl. 8), 41-51.
10. Leibowitz S.F. The role of serotonin in eating disorders. *Dugs.* 1990, 39 (suppl 3) 33-48.
11. Femstrom J.D. Aromatic acids and monoamine synthesis in the central nervous system: Influence of diet *J. Nutr. Biochem.* 1990, 1:508-517.
12. Wiggins R.C., Gregory F. and Enna S.J. Undernutrition and the development of brain neurotransmitter systems. *Life Sci.* 1984, 35: 2085-2094.
13. Hillegaart V. Functional topography of brain serotonergic pathways in the rat. *Acta Physiol. Scand.* 1991, 142 (suppl) 1-54.
14. Andrade R. and Chaput Y. The electrophysiology of serotonin receptor subtypes. In: *Basic and Clinical Aspects* Wiley Liss Inc. 1991, lpp 103-124.
15. Yamauchi T., Yamagata A. Serotonergic Ligand binding in aging brain of experimental animals. *Neurochem Res.* 1991, 16: 469-473.
16. Hager D., Pazas A., Probst A. and Palacios J.M. Serotonin receptors in human brain: II. Characterization and autoradiographic Localization of 5-HT_{1c} and 5-HT_{1d} and 5-HT₂ recognition sites. *Brain Res.* 1986, 376 97-107.
17. Hager, D., Pazos A., Probst A. and Palacios J.M. Serotonin receptors in the human brain. I. Characterization and autoradiographic localization of 5-HT_{1A} recognition sites. Apparent absence of 5-HT_{1B} recognition sites. *Brain Res.* 1986, 376: 85-96.
18. Odink J., Korthals H. and Vette G. M. Sex and Age dependency on the concentration of the major biogenic amin metabolites in human cerebrospinal fluid as determined with isocratic reversed phase high performance liquid chromatography and electrochemical detection. *Biogenic Amines.* 1987, 4: 317-328.
19. Arato M., Frecska E., Tekes K., MacCrimmon D.J. Serotonergic inter-hemispheric asymetry: gender difference in the orbital cortex. *Acta Psychiatr Scand.* 1991, 84: 110-111.
20. Glaser J., Rusell V.A., Villiers A.S. et al. Rat brain monoamine and serotonin S2 receptor changes during pregnancy. *Neurochem Rs.* 1990, 15:949-956.
21. Seferit W.E., Fox J.C. and Butler L.J. Age effect of dopamin an serotonin metabolite levels in cerebrospinal fluid. *Ann. Neurol.* 1980, 8: 38-42.
22. Buch G., Adolfsson R., Gotries G. and et al. Distribution of 5-Hydroxytryptamine and 5-Hydroxyindolacetic acid in human brain in relation to age, drug influence, agonal status and circadian variation. *J. Neurol Transmis.* 1981, 51: 185-203.
23. Wester P., Hard J.A., Marcusson J. et al. Serotonin concentration in normal aging human brains. Relation to serotonin receptors. *Neurobiol Aging.* 1984, 5: 199-203.
24. Jones J.S., Stanley B., Mann J.J. et al. CSF 5-HIAA and HVA concentration in elderly depressed patient who attempted suicide. *A.J. Psychiatry.* 1990, 147 1225-1227.
25. Westergaard E., Enhanced vesicular transport of exogenous peroxidase across cerebral vessel induced by serotonin. *Acta Neuropathologica.* 1975, 32:27-42.
26. Bradbury M. *The Concept of a Blood Brain Barrier.* New York Wiley 1979.
27. Westergaard E. The effect of serotonin on the blood brain barrier to proteins. *J. Neural Transmission (suppl. 4),* 1978, 9-15.
28. Hardebo J.E., Owman C.H., Wiklund L. Influence of neuro-transmitter monoamines and neurotoxic analogues on morphologic blood brain barrier function In: *Cerebral Microcirculation and metabolism.* Eds by Navarro J.C. and Frluchka E. Raven Press, 1981, pp.177-180.
29. Chang J.Y., Hardebo J.E. and Owman C.h. Kinetic studies on uptake of serotonin and noradrenaline into pial arteries of rats. *J. Cereb. Blood Flow and Metab.* 1990, 10: 22-31.
30. Young A.R., Hamel E. and MacKenzi E.T. Recent studies on the serotonergic innervation of the cerebral circulation: review. In *Neural Regulation of Brain circulation.* Eds. by C. Owman and J.E. Hardebo Elsevier Science publ. 1986, 195-217.
31. Blundell J.E. Serotonin and Appetite. *Neuropharmacology,* 1984 23: 1537-1551.
32. Ferguson J.M., Feighner J.P. Fluoxetine-induced weight loss in overweight non depressed humans. *Int. J. Obes,* 1987, (Suppl. 3), 163-170.
33. Benwell M.E.M. and Balfour D.J.K. Effect of nicotine administration on the uptake and biosynthesis of 5-HT in rat brain synaptosomes. *Eur. J. Pharmacol.* 1982, 84: 71-77.
34. Balfour D.J.K. Influence of nicotine on the release of monoamines in the brain. In *progress in Brain Research* Eds. A. Nordberg and et al Publ Elsevier Sci. 1989, 79: 165-172.
35. Chaoulouff F., Laude D., Serrurier B. et al. Brain serotonin response to exercise in the rat The influence of training duration. *Biogenic Amines,* 1987, 4: 99-106.