

## AKUT FAZ PROTEİNLERİ, İMMÜNİTE VE DEPRESYON İLİŞKİSİ ÜZERİNE KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA

Dr. Neşe KOCABAŞOĞLU\*, Numan KONUK\*, Semra ÖZTÜRK\*\*, Reha BAYAR\*

### ÖZET

Teknolojideki baş döndürücü gelişmelerden insanın beden ve ruh sağlığı da değişerek payını almaktadır. Çevredeki olumsuz uyarılar psişik yapıyı bozmakta, bu da kişide fizyolojik değişikliklere yol açmaktadır. Diğer yandan fiziksel rahatsızlıkların da kişide psikiyatrik hastalıklara sebep olabileceği bilinir. Depresyonun insanda bozduğu sistemlerden biri de immün sistemdir. Acaba immün sistemdeki bozukluklar psikiyatrik yapıyı değiştirmekte midir? Yakın yıllardaki bazı çalışmalarda major depresyonda akut faz proteinlerinin normalden yüksek kan düzeyi gösterebileceğine ilişkin bilgiler vardır. Ancak hücrel immün cevap ile major depresyonun ciddiyeti arasında belirgin bir korelasyon bildirilse de literatürde doyurucu çalışma yoktur. Bu çalışma da yukarıdaki bilgilere katkıda bulunabilmek amacıyla planlanmıştır.

Çalışma Ocak 1999 ile Ocak 2000 tarihleri arasında sürdürülmüştür. Araştırmaya DSM-IV kriterlerine göre major depresyon tanısı alan, yaşları 20 ile 45 arasında değişen 30 gönüllü denek, kontrol grubuna ise aynı yaş grubundan 18 sağlıklı, gönüllü denek alınmıştır. Denekler herhangi bir psikiyatrik ilaç kullanmamaktadırlar. Her iki grupta da lökosit, transferrin, seruloplazmin, IgG, IgM, IgE, IgA, haptoglobulin, ferritin, alfa 1 antitripsin kan düzeyleri ölçülmüş, depresyonlu grup ile kontrol grubunun değerleri birbirleriyle istatistiksel olarak karşılaştırılmış (ANOVA) ancak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ayrıca major depresyonlu grupta saptanan Hamilton depresyon skorları ile yine aynı gruptaki akut faz proteinlerinin kan düzeyleri arasındaki korelasyon da istatistiksel olarak değerlendirilmiş ancak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmacılar protein plazma seviyelerindeki sirkadiyen ritimlerin, yaşın, cinsiyetin, sigara kullanımının, kullanılan diğer ilaçların ve major depresyonun klinik özelliklerinin sonucu etkileyebileceğini düşünmüşlerdir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut faz proteinleri, immünite, major depresyon.

### SUMMARY

#### A CONTROLLED TRIAL ON THE ASSOCIATIONS BETWEEN DEPRESSION AND ACUTE PHASE REACTANTS, IMMUNITY

Modern life has a major impact on body and psychological wellbeing. Negative stimulus in the environment results in the derangement in psychologic aspect of human and this inturn will lead to physiologic changes in body. On the other hand we also know that some physical disturbances in body may result in psychiatric diseases. Immunity is one of the many physiological system that are affected by depression. May the disturbance in immunity has effect on psychiatric state? Recent study has shown that major depression has associated with elevated acute phase reactant levels. Although there is some reports stating that there is a correlation between the severity of major depression and cellular immunity, they are not statisfatory and issue remained to be solved. For these reason, aim of the study is planned to augment our understanding on this topic.

The study was performed between Jan. 1999 - Jan. 2000, 30 volunteers-age between 20-45, with diagnosis of Major depression according to DSM-IV is included. Control group consist of age matched 18 healthy volunteers who was not using pschoactive drugs. In both groups lokosit, transferrin, ceruloplasmin, IgG, IgA, IgM, IgE, haptoglobulin, ferritin, alfa-1-antitripsin blood levels measured, and results are compared sta-

(\*) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı

(\*\*) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

**Teşekkür:** Yazarlar veri değerlendirme ve istatistiksel analiz aşamasındaki katkısından ötürü Dr. H. Cemal Kocabaşoğlu'na teşekkür ederler.

tistically by using ANOVA. No statistically significant difference is found between depression group and control. Further there was no correlation between blood levels of acute phase reactant and Hamilton Depression Scales scores in Major depression groups. Besides this results we also think that age, sex, smoking, drugs other than psychoactives and clinical features of Major depression may have effects on blood levels of acute phase reactants.

**Key Words:** Acute phase proteins, major depressive disorders, immunity.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllara kadar immün sistemin bir seri karmaşık feed back mekanizmaları yoluyla primer olarak otoregüle olduğu düşünülüyordu. Bu kompleks intrensek olayları araştırmak için geniş çapta in vitro çalışmalar yapılmış olup, bunlar immün regülasyonu anlamamızda önemli bir rol oynamıştır. Ancak immün hücrelerin nöral kaynaklı moleküller için reseptörlerinin olduğu ve sempatik sinir lifleriyle innerve olduğunun anlaşılmasıyla ekstrensek faktörlerin immün cevaplar üzerinde oldukça etkili olabileceği ortaya konulmuştur. Benzer olarak immün hücrelerin fonksiyonel biçimde nörohormonlar gibi çözülebilir faktörler üretebilmelerinden dolayı immün cevapların sinir sistemi fonksiyonu üzerinde önemli etkileri olabileceği açıklık kazanmıştır (Ader 1985).

Beyin-İmmün sistem ilişkisine girmeden önce immün sistemin organizasyonuna bakmak gerekir.

**“Lenfoid organlar ve dokular”;** Omurgalı hayvanlarda immün cevaplardan sorumlu olan hücreler, bütün olarak lenfoid sistem olarak adlandırılan organ ve dokularda organize olmuşlardır. Bu sistem, kapsüllü lenfoid organlar ve lenfositler, epitel hücreleri ve stoma hücrelerinden meydana gelmiş, diffüz, kapsülsüz lenfoid dokudan ibarettir (Ader 1981). Memelilerde hücre üretiminden ve olgunlaşmasından sorumlu primer lenfoid dokular kemik iliği ve timustur. T lenfositleri, antijen-spesifik reseptörlerden oluşan yapısını ve kendinden olanı olmayandan ayırma yeteneğini timusta kazanırlar. Antijenler, sıklıkla yüzey proteini olan maddeler olup işgalci organizmalar veya tümör hücrelerinden meydana gelmişlerdir. Hem humoral hem de hücrel immün cevapları uyarmaya yeteneğine sahiptirler. Sekonder lenfoid dokular, dalak, lenf düğümleri, tonsiller, adenoidler ve barsağın Peyer plakları gibi mukozal yapılardır. Sekonder lenfoid dokular, makrofajlar, antijen sunan dendritik hücreler ve olgun T, B lenfositlerinin konsantrasyonunu belirleyen bir araya gelmesiyle oluşurlar. Bu

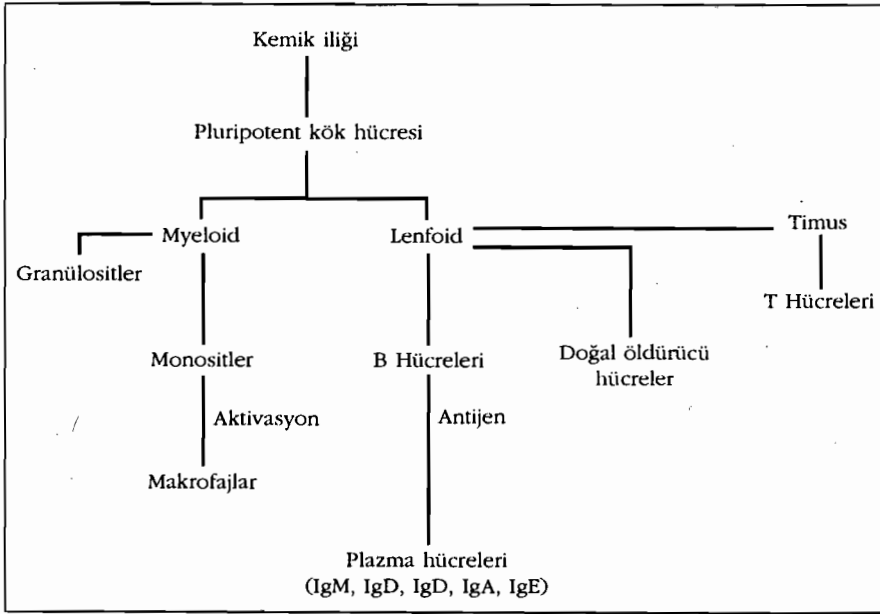
düzenleniş, antijen etkisiyle hücreler arası iletişim için bir ortam sağlar, lokal immün reaksiyonların yayılımına zemin hazırlar.

**“Lenfosit sirkülasyonu”;** Normal şartlarda olgun lenfositlerin periferik dokular ve lenfoid sistem arasında sürekli bir migrasyonu vardır. Periferik kan lenfositleri büyük oranda yüksek endotelial venül olarak adlandırılan postkapiller venüllerin özelleşmiş bir bölümünü geçerek vücut dokularına girerler. Yabancı antijen küçük miktarda ise makrofajlar veya dendritik hücreler aracılığı ile T hücrelerine verilir ve periferde elimine edilir. Buna karşılık bir enfeksiyonda olduğu gibi yabancı antijen büyük miktarda ise afferent lenfatik damarlarla süzücü lenf noduna geçer. Burada immün cevap başlar. Efferent lenfatik damarlar, lenfositlerin lenf nodlarından venöz dolaşıma geçişini duktus torasikus yoluyla sağlarlar. Bu da periferik dokulara bir dönüştür. Lenfosit total havuzunun hemen hemen %1-2 kadarı bu şekilde saatte bir yeniden dolaşım yapar. İmmün hücrelerin antijenle mücadele yerlerinde birikimi, antijen-spesifik lenfositlerin bölgeye gelmesi, nonspesifik etkenlerin (sitokinler) salınımı lenfosit sirkülasyonu ile iç içedir.

**“İmmün cevapların, hücrel komponentleri”;** İmmün cevaplarda rol oynayan hücreler kemik iliği ve fetal karaciğerdeki pluripotent hematopoetik kök hücrelerinden kaynaklanmaktadır (Şekil 1).

**“Lenfoid hücreler”;** Lenfositler, antijene verilen spesifik cevapta rol alırlar. Çeşitli mekanizmalarla regülasyon ve efektör fonksiyonu görürler.

Beyin, davranış, immünite arasındaki etkileşimi basitleştirici yaklaşımlar oluşturabilmek için bu karmaşık yapı dikkatle ele alınmalıdır. Sinir sistemi, endokrin sistem, immün sistem, yüksek organizmaların çevresel değişikliklere cevabının belli başlı bölümlerini oluşturmaktadır. Nöroendokrin sistem, fizik ve kimyasal uyarılara cevap vermek için farklılaşmışken, immün sistem patojen organizmalara, bakteri ve tümör gibi hücrelere cevap vermek için farklılaşmıştır. Düzenleyici moleküller, yani bu sistemlerin li-



**Şekil 1:** İmmün cevapların hüresel komponentleri.

gandları ve hücre yüzey reseptörleri birbirleriyle iç içe girmiştir, bu da ortak bir progenitorleri olduğunu düşündürmektedir.

Bu yüzden immün sistem ile nöroendokrin sistem arasındaki etkileşimleri özellikle çapraz-reaktif reseptör ligandları arasında yer alması şaşırtıcı değildir. İmmün cevabın spesifite ve hafıza gibi iki ayrı özelliği, reseptör-ligand etkileşimleri (örneğin antijen-antikor) ile belirgindir. Lenfosit ve nöronlar, nörotransmitterler, peptidler ve hormonlar gibi bir çok moleküle özgü reseptörleri ortak olarak kullandıklarından lenfosit reseptör pozisyonu, santral sinir sisteminde sinir hücresi reseptör pozisyonunu yansıtabilir. Bu yüzden periferik kandan elde edilen immün hücreler, beyne açılan önemli bir pencere olarak düşünülebilir. Ek olarak immün cevabın ürünleri, merkezi sinir sisteminde bazı fonksiyonları regüle edebilir ve depresyon gibi santral sinir sistemi fonksiyonu değişikliklerinde rol oynayabilir. Beyin ve immünite etkileşimi üzerinde toplanabilecek enformasyon, depresif bozukluklardaki disfonksiyonu anlamakta ve incelemekte katkıda bulunabilir (Hatterer ve ark 1993).

Merkezi sinir sistemi ve immün sistem arasında belirgin bir ilişkinin varsayılabilmesi için, iki sistem arasında anatomik bir yakınlığın gösterilebilmesi gerekir. Lenfoid dokuların çoğunun otonomik sinir sistemi innervasyonunun bariz olması böyle bir ispatı

oluşturuyor. Lenfoid dokunun parankiminde noradrenerjik sinir uçlarının bulunması, bu alanlarda noradrenalin salımının komşu hücrelerdeki nörotransmitter reseptörü ile etkileşebileceğini ve fonksiyonlarını etkileyebileceğini düşündürür. Fare dalağı GOH (dopamin hidro bromit) ile kimyasal olarak sempatik ablasyona uğradıktan sonra koyun eritrositi antijenine karşı antikor oluşturacak lenfosit cevabında %70 artış bulunmuştur. Splenik sempa- tektomi, aynı zamanda lenfositlerdeki beta adre-

nerjik reseptörlerin upregülasyonuna ve supresör lenfosit fonksiyonunda azalmaya yol açar (Berretini ve ark 1987b).

Yapılan araştırmalarda noradrenalin dahil katekolaminlerin, düşük konsantrasyonlarda immün fonksiyon üzerinde stimüle edici, yüksek konsantrasyonlarda ise inhibe edici etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Katekolaminin lokal konsantrasyonlarına bağlı olarak immünite üzerinde farklı sempatik sinir sistemi etkileri meydana gelebilir. Bu durumlarda lenfoid dokunun sempatik sinir sistemi innervasyonu immü- nomodülatör öneme sahiptir. İlk olarak sempatik sinir sisteminin vasküler tonusu kan akımını değiştirerek major lenfoid dokularında immüno- sit trafğini etkiler. İkinci olarak katekolaminlerin mast hücreleri, eozinofiller ve barsaktaki enterokromaffin hücreleri gibi lokal salgı hücreleri ile etkileşimi, immüno- sit fonksiyonu üzerinde etkili olabilecek histamin, serotonin ve prostaglandin gibi ikincil mesajcıların üretimini indükler. Üçüncü olarak katekolaminler çeşitli peptidlere bağlanarak, peptidlerin kimyasal konfigürasyonunu değiştirerek ve hedef hücrede ligand- reseptör etkileşiminde değişimlere yol açarak direkt kimyasal etkide bulunabilirler (Kanof ve ark. 1986).

Lökosit subgruplarının incelenmesiyle yapılan bir çok yayınlanmış çalışmada immün aktivasyonun göstergesi olabilecek bir immün hücre profili tanımlanmıştır. Mutlak lökositöz nötrofili T Helper / T

Suppressor oranının artması, T Helper indükleyici hücre sayısında artış depresyon vakalarında bildirilmiştir (Kronfol ve ark. 1983).

Yakın yıllardaki birkaç yayında akut faz proteinlerinin major depresyonda normalden yüksek kan düzeyi gösterdiğine ilişkin bilgiler vardır. Ciddi depresyonlarda haptoglobulin, seruloplazmin, kompleman C<sub>3</sub> gibi pozitif akut faz proteinlerinin yüksek düzeyde olabileceği retinol binding protein (RBP) gibi visseral proteinlerin ise düşük düzeyde olabileceği hipotezini savunun tıp adamları mevcuttur. Akut faz proteinleri visseral proteinler, psikonöroimmüno- loji, depresyon, inflamasyon kelimelerine bir arada olarak, psikiyatri literatüründe sıkça rastlanacak gibi gözükmektedir.

## YÖNTEM VE BULGULAR

Çalışma Ocak 1999 ile Ocak 2000 tarihleri arasında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD'nda yürütülmüş, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fikret Biyal Laboratuvarının desteği alınmıştır. Araştırmaya DSM-IV kriterlerine göre major depresyon tanısı olan, yaşları 20-45 arasında değişen 30 gönüllü denek katılmıştır. Kontrol grubu ise aynı yaş grubundan 18 sağlıklı gönüllü denek oluşturmuştur. Major depresyonlu grubun 20 kişisi kadın, 10 kişisi ise erkektir. Kontrol grubunun 10 kişisi etkileşebilecek herhangi bir tedavi almıyordu. Major depresyonlu grupta Hamilton depresyon skalası skoru  $24,13 \pm 6,20$ 'dir. Hamilton depresyon skalası her zaman aynı kişi tarafından uygulanmıştır. Akut faz proteinlerinin kan değerlerinin

saptanması için Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fikret Biyal Merkez laboratuvarı ile iş birliğine gidildi. Vakaların kan örnekleri saat 09:00 da alındı. Bakılan parametrelerin referans değerleri; Lökosit: 6-10  $10^3/mm^3$ , IgA: 70-400 mg/dl, IgE: 0-100 IU/ml, IgG: 700-1660 mg/dl, IgM: 40-230 mg/dl, Haptoglobulin: 50-320 Seruloplazmin: 20-55 mg/dl, Ferritin kadınlarda: 9-12 ng/ml, erkeklerde: 18-370 ng/ml, Alfa 1 antitripsin: 120-200 mg/dl, Transferrin: 230-430 mg/dl'dir.

Her iki grupta da lökosit, transferrin, seruloplazmin, IgG, IgM, IgE, IgA, haptoglobulin, Alfa1Antitripsin kan düzeyleri birbirleriyle istatistiki olarak (Anova) karşılaştırılmış ancak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca major depresyonlu grupta saptanan Hamilton depresyon skorları ile yine aynı gruptaki akut faz proteinlerinin kan düzeyleri arasındaki korelasyon da istatistiksel olarak değerlendirilmiş, ancak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

İmmünite değişikliği ve depresyon arasında yakın bir ilişki olduğu düşünülmüşse de bu durum henüz tutarlı bir biçimde gösterilememiştir. Schleifer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada unipolar major depresyonda sadece depresyon şiddetinin ve sadece hospitalizasyon esnasındaki ciddi tablonun immünite ile ilişkisi olduğunu bildirmiştir. Böylece immünite değişikliklerinin major depresif hastalıkla korele spesifik biyolojik bir durum olarak görülmesi de depresyonun sub gruplarında bazı farklılıkların olabileceği kanaatine vardılar (Schleifer ve ark. 1985).

Tablo 1. Depresyon ve kontrol gruplarında kan değerleri ve istatistiksel karşılaştırma

		Lökosit	IgA	IgE	IgG	IgM	Hapto globullin	Serulo plasmin	Ferritin	Alfa 1 Antitripsin	Transferrin
Depresyon	m	7006	207,3	165,4	1229	146,7	126,6	31,0	43,78	155,3	274,1
	± SD	2004	73,04	262,3	313,1	62,6	50,3	6,86	38,51	25,2	48,2
Kontrol	m	7344	211,0	82,45	1136	134,1	118,9	28,4	37,07	150,3	269,5
	± SD	1517	62,55	110,4	260,5	64,1	48,2	6,17	25,91	20,6	54,0
İstatistiksel sonuçlar	T/U' P	0,615 AD	0,176 AD	U'=215 AD	1,063 AD	0,667 AD	0,520 AD	1,315 AD	U'=290 AD	0,713 AD	0,310 AD

**Tablo 2. Depresyon skorları ile kan değerlerinin korelasyon açısından karşılaştırılması**

Karşılaştırma	r	Sonuç
Depresyon skorları - Lökosit değerleri	-0,275	AD
Depresyon skorları - IgA değerleri	-0,276	AD
Depresyon skorları - IgE değerleri	-0,409	AD
Depresyon skorları - IgG değerleri	-0,156	AD
Depresyon skorları - IgM değerleri	-0,452	AD
Depresyon skorları - Haptoglobulin değerleri	-0,087	AD
Depresyon skorları - Seruloplazmin değerleri	-0,215	AD
Depresyon skorları - Ferritin değerleri	0,226	AD
Depresyon skorları - Alfa 1 antitripsin değerleri	0,1230	AD
Depresyon skorları - Transferrin değerleri	-0,113	AD

Jung ve Irwin ise bir çalışmalarında major depresyonlu hastaların sigara içenleri ve içmeyenleri arasında beyaz kan hücreleri total sayımının anlamlı derecede farklı olduğunu gördüler. Onlara göre major depresyon ve sigara içiciliği karşılıklı etkileşmekte ve total beyaz kan hücresi sayısının artışına yol açmaktadır.

Literatür incelendiğinde major depresyonda immünite değişikliklerinin sürekli ve tutarlı olmadığı görülmektedir. Protein plazma seviyelerindeki sirkadiyen ritimler cinsiyet, yaş, malnutrisyon, depresyonda kilo kaybı, kullanılan ilaçlar, sigara (tütün) kullanımı gibi bir çok değişken etkili olabilir.

Bazı çalışmalarda melankoliklerin yaklaşık %45'inde dolaşan kanda haptoglobulin düzeylerinin referans sınırlarında olduğu görülür. Bozulmuş homeostazın potansiyel olarak kullanışlı biyolojik belirleyicileri olmasına rağmen mitojene bağlı lenfosit proliferasyonu, doğal öldürücü hücre aktivitesi (NK: Natural Killer) ve/veya lökositlerde oluşan strese bağlı değişiklikler "immün cevabın karmaşık dizgesi" düşünüldüğünde sınırlı bulunmaktadır.

Serdel ve arkadaşları 33 hastanede yatan depresyon hastası ve 44 sağlıklı kontrol vakasında 6 hafta süreyle lökosit ve lenfosit alt gruplarını izlediler. Kötü koşulları olan hastanelerdeki hastaların monositlerinin, konforlu hastanelerdeki depresyonlu hastaların

monosit sayılarına göre yüksek olduğunu gördüler. Bu durumda deneysel bilgiler yanıltıcı sonuçlar verebilir.

Ayrılık, sınav korkusu, uzay uçuşları, boşanma, yalnızlık, uyku yoksunluğu gibi supressörlerle çalışıldığında, longitudinal çalışmalarda immün cevabın başlangıçta akut bir supressörle baskılandığı ancak stres kronikleştikçe immün cevabın bazal seviyeye döndüğü görülmüştür. Tüm bu nedenlerle immünite ve depresyon ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda kötü beslenme, düzensiz uyku, sigara içimi, fiziksel aktivitede azalma, drog kullanımı bir problemdir. Bu faktörlerin hepsi immün fonksiyon üzerinde negatif bir etki oluşturabilir (Locke ve ark. 1984).

İmmün sistem ve major depresyon arasında varolabilecek çift yönlü etkileşimden sorumlu biyokimyasal mekanizma tam bilinmediği için bu alanda yeni sorular ve yeni çalışmalar gündeme gelecektir.

## KAYNAKLAR

- Ader R (1985). Behaviorally conditioned modulation of immunity, in Neural Modulation of Immunity. Edited by Guillemin R, Cohn M, Melnechuck T. New York, Raven, s. 55-69.
- Ader R (1981). Psychoneuroimmunology. New York Academic Press, s. 32-37.
- Berretini WH, Bardakjan J, Cappelari CB ve ark (1987b) Skin fibroblast betaadrenerjik function in manic-depressive illness. Biol Psychiatry, 150: 813-815.
- Hatterer JA, Herbert J, Hidaka CBA ve ark (1993) CSF and depression. Am J Psychiatry, 150: 813-815.
- Kanof PD, Johns C, Davidson M ve ark (1986). Prostaglandin receptor sensitivity in psychiatric disorders. Arch Gen Psychiatry, 43: 987-993.
- Kronfol Z, Silva J, Greeden J ve ark (1983). Impaired lymphocyte function in depressive illness. Life Scie, 33: 214-247.
- Locke SE, Kraus L, Lesserman J ve ark (1984). Life change stress, psychitaric symptoms and natural killer cell activity. Psychosom Med, 46: 441-453.
- Schleifer SJ, Keller SE, Siris SG ve ark (1985). Depression and immunity. Arch Gen Psychiatry, 42: 129-133.