

Majör Depresyon Hastalarında Atak Sayısı ile Serum Haptoglobulin ve Neopterin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Abdullah Bolu¹, Murat Erdem¹, Adem Balıkcı¹, Ali Emrah Bilgen¹, Emin Özgür Akgül², Özcan Uzun¹, Muzaffer Öztosun³

ÖZET:

Majör depresyon hastalarında atak sayısı ile serum haptoglobulin ve neopterin düzeyleri arasındaki ilişki

Amaç: Depresyon ile immün sistem arasındaki ilişkinin açıklanmasında pro-inflamatuar sitokinler ön plana çıkmakta ve özellikle hücrel immün yanıtta artışta görülmektedir. Halen özgül işlevi tam olarak bilinmeyen neopterin ölçümleri hücrel immün yanıtın izlenmesini sağlar. Aynı şekilde pozitif bir akut faz proteini olan haptoglobulin (Hp) üzerinde de durulmaktadır. Bu çalışmada ilk atakta olan depresyon hastaları ile tekrarlayan ataklar geçiren depresyon hastalarının serum neopterin ve haptoglobulin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubu ve birbirleri ile karşılaştırılması yoluyla depresif atakların neopterin ve Hp düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Psikiyatri polikliniğine başvuran 80 hasta alındı. 44 hasta ilk atak depresyon tanısı ile takip edilmekteydi. Tekrarlayan ataklar geçiren grupta ise 36 hasta vardı. Sağlıklı kontrol grubu ise 41 kişiden oluşuyordu. Tekrarlayan majör depresyon (MD) grubunda 22 hasta ikinci, 16 hasta üçüncü atakında, 6 hasta ise dört ya da daha fazla atak geçirmiş durumdaydı. Depresyon şiddeti 17 maddelik Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) ile değerlendirildi. Tam kan, rutin biyokimya, serum neopterin ve haptoglobulin düzeylerinin saptanması için katılımcılardan periferik venöz kan örnekleri alındı. Serum neopterin and haptoglobulin düzeyleri katılımcılar gece boyunca 12 saat aç kaldıktan sonra sabah 8:00 ve 11:00 saatleri arasında ölçüldü.

Bulgular: Yaş, eğitim düzeyi, sigara kullanımı ve cinsiyet açısından her üç grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu. İlk atak MD ve tekrarlayan MD grupları arasında da HDÖ skorları açısından anlamlı bir farklılık yoktu. İlk atak MD grubu ile kontrol grubu arasında serum Hp ve neopterin açısından fark saptanmadı. Tekrarlayan MD grubunda serum Hp ve neopterin seviyesi ilk atak MD grubuna ve kontrol grubuna göre yüksek bulundu. MD hastalarının (hem ilk atak MD hem de tekrarlayan MD grubunda) HDÖ skorları ile serum Hp seviyeleri arasında ilişki vardı, ancak HDÖ skorları ile serum neopterin seviyeleri arasında herhangi bir ilişki yoktu.

Sonuç: MD hastalarının neopterin ve Hp seviyelerini etkileyen bağımsız etken depresyon atak sayısı olarak bulundu. Tekrarlayan ataklar ilk atak hastalarından farklı olarak her iki belirtecin düzeylerinin artması ile sonuçlanmıştır. Bu bulgunun önemli olduğunu düşünüyoruz. Bulgularımız MD'de hastalığın genellikle yaygın inflamatuvar reaksiyon ile ilişkili olduğu ve depresif belirtilerin şiddetinin inflamatuvar belirteçler ile pozitif bir şekilde ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Hem tek atak geçiren hem de birden fazla atak geçiren hastaların serum Hp seviyeleri depresyonun ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur. Aynı ilişki neopterin için bulunamamıştır. Her iki belirteç arasında gözlenen bu farklılığın öneminin saptanması ve bu belirteçlerin etyolojik öneminin kesin olarak saptanması için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: depresyon, neopterin, haptoglobulinler

Journal of Mood Disorders 2013;3(1):1-7

ABSTRACT:

The relationship between serum levels of haptoglobin and neopterin and the number of episodes in patients with major depression

Objective: In explaining the association between depression and immune system pro-inflammatory cytokines have come to the fore and there appears to be an increase in particular at the cellular immune response. Neopterin measurements enable monitoring of the cellular immune response although its specific function is still not fully described. Similarly, haptoglobin (Hp), a positive acute phase protein, has been mentioned as well. In this study, we aimed to investigate the effects of depressive episodes on serum levels of neopterin and Hp by comparing serum haptoglobin and neopterin levels of the depressive patients in their first attack with those of depression patients suffering from recurrent attacks, and with the healthy control group.

Method: Eighty patients who admitted to the outpatient psychiatry clinic of Ankara Gulhane Military Medical Academy (GMMF) were included in the study. Forty-four individuals were being followed up with a diagnosis of first episode depression. There were 36 patients in the recurrent major depression (MD) group. The control group consisted of 41 healthy individuals. Of recurrent MD patients, 22 patients were in their second episode, 16 patients were in their third attack and 6 patients had four episodes or more. Severity of depression was evaluated with 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). Peripheral venous blood samples were collected from participants to determine complete blood count, routine biochemistry, serum neopterin, and haptoglobin measurements. The levels of serum neopterin and haptoglobin were measured by using the samples that were collected between the hours of 8:00 am and 11:00 am after 12 hour fasting during the previous night.

Results: There was no significant difference between the three groups in terms of gender, age, educational level, and smoking. There was also no significant difference between the first episode MD and recurrent MD groups for HAM-D scores. No significance was detected between the first episode MD and control groups in terms of serum Hp and neopterin levels. In the recurrent MD group serum Hp and neopterin levels were higher than those of the first episode MD patients and the control subjects. HAM-D scores of MD patients (both first-episode MD and recurrent MD group) were correlated with serum levels of Hp, but there was no correlation between serum neopterin levels and HAM-D scores.

Conclusion: The independent factor affecting the neopterin and Hp levels in patients with MD was found as the number of episodes of depression. Recurrent episodes have resulted with increased levels of both markers. We believe that this finding is important. Our findings support the hypothesis that major depressive disorder is generally associated with widespread inflammatory reaction and severity of depressive symptoms are positively correlated with the increase in inflammatory markers. Serum levels of Hp were associated with depression severity in patients who had a single episode as well as patients with multiple episodes. The same relationship was not found for neopterin. Further studies are needed to determine the importance of this difference observed between the two markers and also etiological significance of them.

Key words: depression, neopterin, haptoglobins

Journal of Mood Disorders 2013;3(1):1-7

¹MD, GATA Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye

²GATA Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara - Türkiye

³TSK Sağlık Komutanlığı Sağlık Hizmetleri, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Abdullah Bolu, GATA Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-304-4501

Elektronik posta adresi / E-mail address: abduallah_bolu@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 8 Şubat 2012 / February 8, 2012

Bağıntı beyanı:

A.B., M.E., A.B., A.E.B., E.Ö.A., Ö.U., M.Ö.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Declaration of interest:

A.B., M.E., A.B., A.E.B., E.Ö.A., Ö.U., M.Ö.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Depresyonu açıklamaya çalışan immün sistem ile ilgili hipotezde; immün sisteminin etkilenmesinin ve pro-inflamatuar sitokinlerin artmış üretimini depresyonun etiyopatogenez ve semptomatolojisinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (1,2). Majör Depresyon (MD) ile inflammatuar sistem arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda; proinflammatuar sitokin düzeylerinde (IL-6, TNF- α) ve pozitif akut faz proteinlerinde (CRP, haptoglobulin vb.) artma, negatif akut faz proteinlerinde (albümin, transferin) azalma gösterilmiştir. Özellikle hücrel immün yanıtta artma gözlenmektedir. T hücre aktivasyonu göstergeleri olan serum IFN- γ düzeyinde artma, çözünür IL-2 reseptör ve CD8 de artma, makrofaj ve monosit aktivasyonu göstergeleri olan neopterin ve IL-12 düzeyinde artma tespit edilmiştir (3,4).

Neopterin, hücrel immün sisteminin aktivasyonu sonucu primer olarak IFN- γ uyarımı ile T hücrelerinden üretilen bir pteridin derivativesidir (5). Halen özgül işlevi tam olarak bilinmeyen neopterin ölçümleri hücrel immün yanıtının izlenmesini sağlar. Neopterin hücre içi sinyal ileti yollarını etkileyebileceği ya da apoptozisi tetikleyebileceği bildirilmiştir (6). Serotonin öncülü olan triptofan, indolamin 2-3 deoksijenaz (IDO) ve triptofan deoksijenaz aracılığıyla yıkılmaktadır. Bu işlem IDO, IFN- γ gibi pro-inflamatuar sitokinler tarafından tetiklenmektedir. Aynı zamanda IFN- γ gibi pro-inflamatuar sitokinlerin etkisiyle guanosin trifosfattan neopterin oluşumu artarken triptofan hidroksilaz enziminin koenzimi olan tetrahidrobioplerin (TH4) oluşumu ise azalmaktadır (3,7). Serotonin öncülü olan triptofanın yıkımının artması ve serotonin sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan triptofan hidroksilaz aktivitesinin azalması sonucu serotonin oluşumunda ve serotonerjik işlevlerde azalma ortaya çıkmaktadır. Bu da depresif belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (7). Depresyon ile neopterin düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Majör depresyonda (8-10) ve postpartum depresyonda (11) serum neopterin düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre farklı olmadığını bildiren çalışmalar olduğu gibi, depresif bozukluk (7,12,13) ve mevsimsel mizaç bozukluk (14) olgularında serum neopterin düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Birden fazla depresif atak geçiren MD hastalarının serum neopterin seviyelerinin tek depresif atak geçiren

hastalara ve kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (15).

Depresyon ile immün sistem arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda neopterin üzerinde durulduğu gibi pozitif bir akut faz proteini olan haptoglobulin (Hp) üzerinde de durulmaktadır. Hp, hemoglobin bağlanma kapasitesine sahip bir glikoprotein yapıdır. İşlevi ise hemoliz sırasında hemoglobini bağlayarak demir kaybını önlemek ve böbrek hasarını engellemektir (16). Yapılmış olan çalışmalar depresyonda Hp'nin yüksek olduğu yönündedir (17,18). Özellikle bazı çalışmalarda depresyon hastalarındaki Hp düzeyi genetik özelliklerle ilişkilendirilmiştir (19). Yine melankolik depresyonda Hp seviyeleri, melankolik olmayan gruba ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (20,21).

Son yıllarda bulgular birden fazla MD atağı geçiren hastalarda nörodejeneratif değişiklikler ve hipotalamus-hipofiz eksenine ait değişiklikleri düşündürmektedir (22-25). Depresif ataklar, hipokampus ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini gibi beynin stresle ilgili yapıları üzerinde olumsuz etkiler sonrası strese uygunsuz yanıtlar oluşturmaya neden olabilir. Bu etkiler her depresif atak sonrası tekrarlama olasılığını arttırmakta ve kalıcı bilişsel sorunlara neden olabilmektedir (25). Kortizol tarafından sentezi azaltılan beyin kökenli nörotrofik faktör (brain derived neurotrophic factor-BDNF) gibi nörotrofik faktörler nöronal tamir mekanizmalarında baskılanmaya neden olabilmektedir (26). Tekrarlayan MD atakları ile ilgili yapılan çalışmalarda immün sistemin etkili olabileceği, immün sistemin her atakla birlikte daha fazla aktive olmasının nörodejeneratif süreçler üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmalar tekrarlayan MD olan hastalarda IL-6 seviyesi ile azalmış bilişsel performans arasında ilişki olduğunu göstermektedir (27). İmmün sistemin süregelen aktivasyonu azalmış nöral uyarılabilirliğe, bilişsel sorunlara ve nörodejenerasyona neden olabilmektedir (27,28). Tekrarlayan MD atakları olan hastaların astrosit sayısında azalma, prefrontal kortekste ve striatumda nöral kayıp ve hipokampal hacimde azalma tespit edilmiştir. Proinflammatuar sitokin seviyesinde artma ve sitokinler tarafından sentezi aktiflenen nitrik oksit ve PGE2 gibi mediyatörlerin bu değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir (23,24,29).

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda neopterin ve Hp düzeyleri incelenmiş olmasına rağmen bu çalışmalar farklı örneklemelerde yapılmıştır. Her iki belirteci aynı

örnekleme inceleme ve ikisinin arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada ilk atakta olan depresyon hastaları ile tekrarlayan ataklar geçiren depresyon hastalarının serum neopterin ve haptoglobulin seviyelerinin araştırılması ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Depresif atakların neopterin ve Hp düzeylerini birlikte arttıracak ve bu artışın tekrarlayan depresif ataklarla daha da belirginleşeceği hipotezi test edilmeye çalışılmıştır.

YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Psikiyatri polikliniğine başvuran 106 hasta alındı. Hastaların 24'ü kadın 82'si ise erkekti. Bu hastalara klinik görüşme ve DSM-IV Eksen I bozukluklar için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) uygulanarak MD Bozukluk (DSM IV 296.2 ve 296.3) tanısı kondu. SCID-I iki eğitimli psikiyatrist tarafından uygulandı. Başka bir tıbbi hastalığı olan ve son 6 hafta içerisinde psikotrop ilaç veya alkol/madde kullanımı olan 17 hasta çalışmadan dışlandı. Ek olarak, psikotik, katatonik, atipik özellikleri olan ve postpartum depresyon tanısı konan 9 hasta da çalışmadan dışlandı. Sonuç olarak çalışmaya 15 kadın ve 65 erkek hasta alındı. Hastalardan 44 tanesi (9 kadın, 35 erkek) ilk atak depresyon tanısı ile takip edilmekteydi. Tekrarlayan ataklar geçiren grupta ise 36 hasta (6 kadın, 30 erkek) vardı. Sağlıklı kontrol grubu GATA personelinden oluşturuldu. Kontrol grubunun yaşam boyu herhangi bir psikiyatrik tanı veya psikiyatrik tedavi öyküsü yoktu.

Tüm katılımcıların tıbbi öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Ateşi ölçülerek, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, idrar tahlili ve idrar kültürü tetkikleri yapılarak akut enfeksiyöz hastalıklar yönünden taramaları yapıldı.

Dışlama kriterleri; ek bir eksen I veya eksen II DSM-IV tanısı, gebelik, son bir ay içerisinde geçirilen akut veya süregelen enfeksiyonlar, otoimmün, allerjik, neoplastik veya endokrin hastalıklar (tiroid veya diğer endokrin disfonksiyonlar) ve son 3 ay içerisinde kalp damar cerrahisi veya beyin cerrahisi tarafından ameliyet edilmesi veya infarktüs geçirilmesi de dahil olmak üzere diğer akut fiziksel hastalıkları içeriyordu. Son altı ay içerisinde nonsteroid antiinflatuar ilaçları içeren herhangi bir ilaç veya oral kontraseptif kullanan hastalar çalışmaya kabul edilmedi. Sağlıklı gönüllülerle de görüşmeler yapıldı ve yukarıdaki dışlama kriterlerine ek olarak, yaşam boyu herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı olmayanlar kontrol grubu olarak alındı. Tüm hastalar çalışmadan önceki en az altı hafta boyunca herhangi bir psikoaktif ilaç almamışlardı.

Katılımcıların sosyodemografik (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve evlilik durumu) ve klinik özellikleri bir veri toplama formu aracılığıyla kaydedildi. MD atak tanısı SCID-I formu uygulanarak kondu. SCID-I, First ve ark. (1997) tarafından DSM-IV Eksen I Bozuklukların tanısı için geliştirilmiş yapılandırılmış bir klinik görüşme formudur. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Özkürküçügil ve ark. (1999) tarafından yapılmıştır. Depresyon şiddeti 17 maddelik Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) ile değerlendirilmiştir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. (1996) tarafından yapılmıştır.

Tam kan, rutin biyokimya ve serum neopterin ve haptoglobulin düzeylerinin saptanması için katılımcılardan periferik venöz kan örnekleri alındı. Tüm analizler Gülhane Askeri Tıp Akademisi Biyokimya Bölümünün laboratuvarında yapıldı. Serum neopterin ve haptoglobulin düzeyleri katılımcılar gece boyunca 12 saat aç kaldıktan sonra sabah 8:00 ve 11:00 saatleri arasında ölçüldü. Tam kan örnekleri antikoagülsüz tüplere alındı (serum hazırlan-

Tablo 1: Sosyodemografik özellikler, Hamilton depresyon skorları (HDRS) ve serum neopterin ve haptoglobulin konsantrasyonlarının karşılaştırılması.

Değişken	İlk atak MD (n=44)	Rekürren MD (n= 36)	Kontrol (n=41)	İstatistik
Yaş (yıl)	27.8±5.5	31.2±7.6	32.2±7.3	F=1.5 p=0.22
Sigara içme (%)	18	20	12	$\chi^2=0.932$ p=0.78
Eğitim düzeyi (yıl)	9.9±3.3	10.2±3.4	11.5±3.4	F=1.89 p=0.15
Cinsiyet (n, %)				
Kadın	9 (20.4)	6 (16.7)	13 (31.7)	$\chi^2=2.71$
Erkek	35 (79.6)	30 (83.3)	28 (68.3)	p=0.76
Serum neopterin (nmol/L)	3.86±1.25	6.39±1.97	3.21±1.28	$\chi^2=34.5$ p<0.001
Serum haptoglobulin (nmol/L)	115.7±30.6	172.3±68.6	101.3±28.2	$\chi^2=24.2$ p<0.001
HDÖ Skoru	25.9±6.1	28.7±6.2	-----	t=1.27 p=0.211

Tüm veriler ortalama ± SS ve % olarak sunulmuştur. F: ANOVA test değeri. χ^2 : Ki-kare test değeri. χ^2 : Kruskal Wallis test değeri. t: Mann Whitney U.

ması için). Tam kan oda sıcaklığında bir saat tutulduktan sonra serum fraksiyonu santrifüj ile (2000×g, 10 dk, 4°C) elde edildi. Alrashed ve ark. (2002) tarafından tanımlanan florometri (Hewlett-Packard 1050, USA) ve yüksek performans likit kromatografi (HPLC) yöntemi ile serum neopterin düzeyleri ölçülene kadar serum -80°C'de saklandı. Serum haptoglobulin konsantrasyonları Beckman Array® sistem reaktanları kullanılarak Beckman-Array 360 Nefelometre (Beckman Instruments, Brea, CA, USA) ile ölçüldü. Sonuçlar nmol/L olarak tanımlandı. Çalışma GATA yerel etik kurulu tarafından onaylandı ve tüm katılımcılardan yazılı onam formu alındı.

Sonuçlar ortalama ± standart sapma (SS) olarak belirtildi. Veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra SPSS 15.0 paket programı ile analizleri yapıldı. Kantitatif verilerin karşılaştırılması için eğer parametrik koşullar karşılanıyorsa Student t testi ve parametrik koşullar karşılanmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kalitatif verilerin karşılaştırılması için χ^2 (Ki kare) testi kullanıldı. Bağımsız grup sayısının ikiden fazla olduğu durumlarda Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ya da Kruskal Wallis testi kullanıldı. İki değişken arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Oran $\alpha=0.05$ olarak ayarlandı ve bu değer altında veya ona eşit olan p-değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Hem MD hem de kontrol grubunda, tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal analiz sonuçları normal referans aralığı içerisindeydi. Tüm gruplara ait sosyodemografik veriler tablo'da sunuldu. Yaş (p= 0.22), eğitim düzeyi (p= 0.15), sigara kullanımı (p= 0.78) ve cinsiyet (p= 0.76) açısından ilk atak MD ve tekrarlayan MD ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. İlk atak MD ve tekrarlayan MD grupları arasında HDÖ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p= 0.211). Tekrarlayan MD grubunda hastalardan 22 hasta (%50) ikinci atağında, 16 hasta (%36) üç atağında, 6 hasta (%14) ise dördüncü atağında veya daha fazla atak geçirmiş durumdaydı.

Tekrarlayan MD grubunda serum Hp ve neopterin seviyesi ilk atak MD grubuna ve kontrol grubuna göre yüksekti (Tablo). İlk atak MD grubu ile kontrol grubu arasında serum Hp ve neopterin açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05). Ancak tekrarlayan MD grubu ile hem ilk atak

MD grubu hem de kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı (p<0.05). MD hastalarında serum neopterin seviyesi ile Hp seviyesi arasında (r= 0.389, p= 0.005), hastaların atak sayıları ile serum neopterin seviyeleri (r= 0.578, p= 0.004) ve Hp seviyeleri (r= 0.436, p= 0.002) arasında anlamlı bir ilişki vardı. MD hastalarının (hem ilk atak MD hem de tekrarlayan MD grubunda) HDÖ skorları ile serum Hp seviyeleri arasında ilişki (r= 0.473, p=0.005) vardı, ancak HDÖ skorları ile serum neopterin seviyeleri arasında herhangi bir ilişki yoktu.

MD hastalarının neopterin ve Hp seviyelerini etkileyen bağımsız etken depresyon atak sayısıydı. Sigara içme Hp seviyesini etkileyen (p=0.02) başka bir bağımsız faktör olarak tespit edildi. Normal serum Hp düzeyi olan 150 ng/dl seviyesini ilk atak MD grubunda 6 hastanın (%13), tekrarlayan MD grubunda 18 hastanın (%50), sağlıklı grupta ise 2 gönüllünün (%4) aştığı tespit edildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, birden fazla atak geçiren MD hastalarının neopterin ve Hp düzeyleri tek bir depresif atak geçiren hastaların yanı sıra sağlıklı kontrollere göre de yüksek bulunmuştur. Hem tek atak geçiren hem de birden fazla atak geçiren hastaların serum Hp seviyeleri depresyonun ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda MD grubunda önceki depresif atakların sayısının serum neopterin ve serum Hp düzeyleri üzerinde bağımsız bir etkisi olduğu da saptanmıştır. Bulgular MD etyolojisinde immün yanıtın önemli bir yer tuttuğu, özellikle tekrarlayan MD hastalarında immün yanıtın hastalığın tekrarlamasına zemin hazırlayan bir etken olabileceğini göstermektedir. İmmün yanıtta önemli bir yer işgal ettiğine inanılan Hp gibi akut faz proteinlerinin depresyonun şiddetini belirleyebileceği düşünülmektedir.

Literatür incelendiğinde MD olgularında serum neopterin seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi (12,13,30), bunun aksini bildiren çalışmalar da vardır (31). Depresyon tipinin, atak sayısının, intihar davranışının ve somatik yakınmaların serum neopterin düzeyi ile ilişkisini inceleyen çalışmalara da rastlanmaktadır (32,33).

Maes ve ark. yaptığı çalışmalarda, depresif bireylerin plazma neopterin düzeyleri normal kontrollere göre yüksek olduğu ve %90 özgüllükle melankolik hasta grubunun %61'inin artmış neopterin düzeyleri tespit edilmiştir

(12,30). Maes ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasında depresyon hastalarında 5-HT antikor pozitifliğinin serum neopterin seviyesinin bir göstergesi olduğu, hastalardaki 5-HT otoimmün aktivitesi ile depresyon atak sayısı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (32). Başka bir çalışmada depresyon hastalarının ve özellikle melankolik alt grubunun serum neopterin seviyesinin anlamlı şekilde yüksek olduğu, serum neopterin seviyesinin depresif atak sayısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (33). Diğer bir çalışmada süregelen yorgunluk sendromu ve MD'si olan hastalarda serum neopterin düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (13). Kliniğimizde neopterin ile ilgili yapılan bir önceki çalışmada, iki veya daha fazla atak geçiren hastaların neopterin düzeyleri ilk atak depresif grup ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti. Önceki depresif atakların ve MD vakalarının yaşlarının da serum neopterin düzeyleri üzerinde bağımsız bir etkisi olduğu da bulunmuştu (15). Tiemeier ve ark. depresif bozukluk olan hastaların serum neopterin düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını göstermişlerdir. Ancak, bu çalışmanın MD, minör depresyon ve distimisi olan heterojen bir hasta grubundan oluştuğunu belirtmek gereklidir (31).

Serum Hp düzeyi yaş, cinsiyet, beslenme, sirkadiyen ritim, Hp fenotipi gibi faktörlerden etkilenebilmektedir (34). Yapılmış olan birçok çalışmada depresyon hastalarında serum Hp seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir (17,34-36). Maes ve ark. majör depresyonun vejetatif belirtilerinin yüksek haptoglobulin düzeyleri ile ilişkili olduğunu fakat duygudurum ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır (34). MD hastalarında atak sayısı ile immün yanıt arasındaki ilişki incelenmiş ve MD'li hastalarda hücrel ve akut faz cevabının depresif atakların sayısından etkilenebileceği bildirilmiştir (7,37). Serum Hp ve MD arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda daha çok depresyon hastaları ile kontrol grupları ve melankolik ve melankolik olmayan MD grupları arasındaki ilişki incelenmiştir. Karşıt bulguların olduğu çalışmalar da olmakla birlikte (35,36,38), melankolik MD hastalarında melanko-

lik olmayan MD hastalarına ve kontrol grubuna göre yükselmiş serum Hp seviyeleri bulunmuştur (20). Bazı çalışmalarda, immün sistemdeki değişikliklerin MD hastalarında depresyon şiddeti ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (36,39,40). MD'deki inflamasyon hipotezine göre hastalık genellikle yaygın inflamatuvar reaksiyon ile ilişkilidir ve depresif belirtilerin şiddeti inflamatuvar belirteçler ile pozitif bir şekilde ilişkilidir (41). Bulgularımız bu hipotezi desteklemektedir ve hastalığın şiddeti akut faz cevabı ile ilişkili bulunmuştur.

Bu artışın ilk atak hastalarında gösterilmemiş olması da araştırılması gereken bir konudur. Nedensellik açısından da (depresyonun mu immüniteyi aktive ettiği yoksa immün aktivasyonun mu depresyon şiddetini artırdığı açısından) bu bulgu önemli olabilir. Bu belirteçler etiyolojik olarak düşünülmekle birlikte tekrarlayan ataklarla birlikte düzeylerinin artması ve ilk atakta bu artışın henüz ortaya çıkmamış olduğu da düşünülebilir. Tekrarlayan ataklarda immün sistemin gerek hücrel gerekse akut faz yanıtı yönünden aşırı duyarlılık kazandığı ve aktive olduğu değerlendirilebilir. Bu ayrımın kesin olarak yapılabilmesi için farklı tasarımı olan çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi örneklem küçüklüğü önemli bir kısıtlılıktı. İkinci olarak önceki çalışmalarda sıklıkla vurgulanan melankolik veya atipik özellikler gibi depresyon alt grupları değerlendirilmemişti. Hp dışında diğer akut faz reaktanlarının (örn, CRP) değerlendirilmemesi de bir başka kısıtlılıktı.

Sonuç olarak bu çalışmanın bulguları tekrarlayan depresyonu olan hastalarda neopterin ve Hp düzeylerindeki eş zamanlı artışı göstermesi açısından önemlidir. Önceden sağlıklı olan bir grupta hastalık öncesi belirteç düzeylerinin belirlenmesi ve takip sürecinde depresif bulgular gelişen ve gelişmeyen hastalarda tasarlanabilecek daha kapsamlı bir çalışma bu farklılığı aydınlatabilecektir. Yine farklı belirteçler ve daha geniş hasta örneklemini ile depresyon alt gruplarını da ayrı ayrı değerlendirecek şekilde yapılacak ileri çalışmalara da gereksinim vardır.

Kaynaklar:

1. Kenis G, Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002;5:401-12.
2. Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res.* 1996;64:161-7.
3. Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R. The new '5-HT' hypothesis of depression: Cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;5:702-21.

4. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27:24-31.
5. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immun system activation associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res.* 2003;52:313-21.
6. Widner B, Laich A, Sperner-Unterweger B, Ledochowski M, Fuchs D. Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression--what is the link? *Brain Behav Immun.* 2002;16:590-5.
7. Çelik C, Erdem M, Özdemir B, Çaycı T, Türker T, Özgen F. Treatment of major depression with sertraline: Relationship between serum neopterin levels and respond to the treatment. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology.* 2010;20:134-9.
8. Landmann R, Schaub B, Link S, Wacker HR. Unaltered monocyte function in patients with major depression before and after three months of antidepressive therapy. *Biol Psychiatry.* 1997;41:675-81.
9. O'Toole SM, Chiappelli F, Rubin RT. Plasma neopterin in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. *Psychiatry Res.* 1998;79:21-9.
10. Hoekstra R, van den Broek WW, Fekkes D, Bruijn JA, Mulder PG, Pepplinkhuizen L. Effect of electroconvulsive therapy on biopterin and large neutral amino acids in severe, medication-resistant depression. *Psychiatry Res.* 2001;103:115-23.
11. Kohl C, Walch T, Huber R, Kemmler G, Neurauter G, Fuchs D, Solder E, Schrocksnadel H, Sperner-Unterweger B. Measurement of tryptophan, kynurenine and neopterin in women with and without postpartum blues. *J Affect Disord.* 2005;86:135-42.
12. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Okayli G, Bosmans E, D'Hondt P, Vanden Bossche BV, Cosyns P. Increased neopterin and interferongamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response. *Psychiatry Res.* 1994;54:143-60.
13. Matsuda J, Gohchi K, Gotoh N. Serum concentrations of 2',5'-oligoadenylate synthetase, neopterin, and beta-glucan in patients with chronic fatigue syndrome and in patients with major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57:1015-21.
14. Hoekstra R, Fekkes D, van de Wetering BJ, Pepplinkhuizen L, Verhoeven WM. Effect of light therapy on biopterin, neopterin and tryptophan in patients with seasonal affective disorder. *Psychiatry Res.* 2003;120:37-42.
15. Celik C, Erdem M, Caycı T, Ozdemir B, Akgül EÖ, Kurt YG, Yaman H, Isintaş M, Ozgen F, Ozsahin A. The association between serum levels of neopterin and number of depressive episodes of major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2010;34:372-5.
16. Bowman BH. Haptoglobin. In: Bowman BH, editors. *Hepatic plasma proteins.* San Diego: Academic Press;1993:159-67.
17. Maes M, Scharpe S, Bosmans E, Vandewoude M, Suy E, Uyttenbroeck W, Cooreman W, Vandervorst, Raus J. Disturbances in acute phase plasma proteins during melancholia: additional evidence for the presence of an inflammatory process during that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1992;16:501-15.
18. Joyce PR, Hawes CR, Mulder RT, Sellman JD, Wilson DA, Boswell DR. Elevated levels of acute phase proteins in major depression. *Biol Psychiatry.* 1992;32:1035-41.
19. Maes M, Delanghe J, Scharpé S, Meltzer HY, Cosyns P, Suy E, et al. Haptoglobin phenotypes and gene frequencies in unipolar major depression. *Am J Psychiatry.* 1994;151:112-16.
20. Erdem M, Çelik C, Çaycı T, Özdemir B, Kurt YG, Akgül EÖ, Yaman H, Balıkcı A, Uzun Ö. Serum haptoglobin levels in patients with melancholic and nonmelancholic major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2011;35:944-7.
21. Maes M, Scharpe S, Cosyns P, Meltzer H. Relationships between basal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and plasma haptoglobin levels in depression. *J Psychiatr Res.* 1994;28:123-34.
22. Hurwitz EL, Morgenstern H. Cross-sectional associations of asthma, hay fever and other allergies with major depression and low back pain among adults aged 20–39. *Am J Epidemiol.* 1999;150:1107-16.
23. Ongur D, Katz IR, Meyers BS, Schneider LS, Lebowitz BD. Glia reduction in subgenual pre frontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:13290-5.
24. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY. Morphometric evidence for neuronal and glia pre-frontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry.* 1999;45:1085-98.
25. Maes M, Yirmiya R, Norberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metabolic brain disease.* 2009;24:27-53.
26. Aydemir O, Deveci A, Taskin OE, Taneli F, Danaci-Esen A. Serum brain-derived neurotrophic factor level in dysthymia: A comparative study with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2007;31:1023-6.
27. Rodrigo Grassi-Oliveira, Moises Evandro Bauer, Julio Carlos Pezzi, Antonio Lucio Teixeira, Elisa Brietzke. Interleukin-6 and verbal memory in recurrent major depressive disorder. *Activitas Nervosa Superior Rediviva.* 2011;53:134-8.
28. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain behavior and immunity.* 2001;25:181-213.
29. Nibuya M, Takahashi M, Russell DS, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroshock seizures in rat hippocampus. *Neurosci Lett.* 1999;267:81-4.
30. Maes M, Twisk FN, Ringel K. Inflammatory and cell-mediated immune biomarkers in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and depression: inflammatory markers are higher in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome than in depression. *Psychother Psychosom.* 2012;81:286-95.
31. Tiemeier H, Fekkes D, Hofman A, Van Tuijl HR, Kiliaan AJ, Breteler MM. Plasma pterins and folate in late life depression: the Rotterdam Study. *Psychiatry Res.* 2006;145:199-206.
32. Maes M, Ringel K, Kubera M, Berk M, Rybakowski J. Increased autoimmune activity against 5-HT: a key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression. *J Affect Disord.* 2012;136:386-92.

33. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Ringel K. Activation of cell-mediated immunity in depression: association with inflammation, melancholia, clinical staging and the fatigue and somatic symptom cluster of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;36:169-75.
34. Maes M, Meltzer HY, Scharpe S, Cooreman W, Uyttenbroeck W, Suy E. Psychosomatic retardation, anorexia, weight loss, sleep disturbances, and loss of energy: psychopathological correlates of hyperhaptoglobulinemia during major depression. *Psychiatry Res*. 1993;47:229-41.
35. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E, Calabrese J, Cosyns P. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res*. 1993;49:11-27.
36. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Cosyns P. Relationships between increased haptoglobin plasma levels and activation of cell-mediated immunity in depression. *Biol Psychiatry*. 1993;34:690-701.
37. Danner M, Kasl SV, Abramson JL, Vaccarino V. Association between depression and elevated C-reactive protein. *Psychosom Med*. 2003;65:347-56.
38. Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M, Kirchner H. Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;251:90-7.
39. Stein M, Schleifer SJ, Keller SE. Psychoimmunology in clinical psychiatry. *Psychiatric update: The American psychiatric association annual review 1987*.
40. Maes M, Bosman E, Suy E, Minner B, Raus J. A further exploration of the relationships between immune parameters and the HPA-axis activity in depressed patients. *Psychol Med*. 1991;21:313-20.
41. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995;19:11-38.