

# İlaç Kullanmayan Duygudurum Bozukluğu Hastalarında Hücresel Humoral İmmünitinin İncelenmesi

T. Tulga ŞATIR\*, E. Timuçin ORAL\*, Arif VERİMLİ\*, M. ARASLI\*\*, G. DENİZ\*\*

## ÖZET

Bu çalışmada merkezi sinir sistemi, immün düzenekler ve hormonal tablo arasındaki etkileşim ve teorileri esas alınarak, duygudurum bozukluğu hastalarının normal kontrollere göre immünolojik açıdan olası farklarının araştırılması hedef alınmıştır. Tanılar DSM IV kriterlerine göre konulmuştur. Depresif ve manik hecme içerisindeki hastalarda kontrol grubuna kıyasla hücresel ve humoral bağışıklık düzeyi ölçüldü. Sonuçlar, kortizol değerleri karşısında değerlendirildi. Depresif hastalarda, T3, T4, T8 lenfosit sayılarında anlamlı derecede düşüklük saptanırken, B lenfosit sayılarında anlamlı değişiklik bulunmaksızın IgM değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük ve IgG değerleri ise anlamlı derecede yüksek bulundu. Manik hastalarda, T3 ve T4 lenfosit sayıları kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunurken B lenfosit sayılarında anlamlı değişiklik olmasızın IgG ve IgM değerleri yüksek bulundu. Tüm hastalarda immün değişkenlerin kortizol değerlerinden etkilenmediği gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Psikoimmünoloji, immün sistem, duygudurum bozuklukları

Düşünen Adam; 1996, 9 (4): 18-22

## SUMMARY

there has recently been evidence of a close association between the central nervous system and immune system but, not many drug-free studies exist. We have studied lymphocytes, immunoglobulins and cortisol levels in 40 drug free patients with depression and mania, and in the control group consisting of 20 healthy volunteers matching in sex and age to the study group. We found a significant decrease in T cell population (CD3) and CD4 proportion in both patient groups compared to the control group. Significant decrease in CD8 proportion of T lymphocytes was found only in depressed patients while there was not a statistically significant difference between B (CD19) cell percentages in both patient groups compared to the control group. IgG levels were significantly high in both patient groups, but there was no difference in IgA levels amongst all. IgM levels were significantly high in patients with mania and were significantly low in depressed group compared to the control group. There was not a statistically significant difference in cortisol levels and no relationship was found between the cortisol levels and immune parameters. These data provide evidence for a direct pathway through which mood disorders may cause alterations in immunity.

Key words: Psychoimmunology, immun system, affective disorders

## GİRİŞ

İmmün sistem genel olarak, vücudu gözetim altında tutan ve kendinden olmayanı kendinden olandan

ayırarak kompleks bir aygıttır. İmmün tepki, vücudun homeostazı sağlayabilmesi için, yabancı bir antijenle karşılaştığında verdiği cevap tarafından etkinleştirilir. İmmün cevaplar, özgül olmayan (Fagositöz ve

\* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 5. Psikiyatri Birimi \*\* İ.Ü. Çapa Tıp Fakültesi DETAM İmmünoloji Birimi

enflamatuvar reaksiyonlar) veya özgül (humoral ve hücrel immünite) olarak ayrılır (10). Özgül olmayan immün işlevler, nötrofiller, monositler, makrofajlar gibi fagositik hücreler ve kompleman sistem tarafından devam ettirilir. Özgül immün cevaplar adı altında, humoral immünite denince, antijen-antikor ilişkileri, hücrel immüniteden bahsedildiğinde ise vücuda giren antijenler üzerine olan direkt lenfosit etkileri anlaşılır. Lenfositler, immün sisteme ait iki tür hücre serisini kaplar. Hücrel immünitede T lenfositler, humoral immünitede B lenfositler görevlidir. bazı B lenfositler plazma hücrelerine dönüşürler. Bu plazma hücreleri IgG, IgM, IgA, IgE, IgD olarak isimlendirilen beş tip antikor veya diğer adıyla immünglobulinleri üretirler. B lenfositler, antikor üretimi yoluyla, vücudun kapsüllü bakteriler ve bakteri toksinleri tarafından invazyonunu engeller (4).

İmmüniteye dolaylı yoldan katkısı olan B lenfositlerin aksine T lenfositler, hücrel etkileşme yoluyla immüniteye direkt olarak katkıda bulunurlar. Viral ve fungal enfeksiyonları gözetim altında tutar, yabancı dokudan alınan grafların reddinde, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonlarında ve neoplasmlarla savaşmada rol oynarlar. T lenfositlerin alt grupları vardır ve yüzeyel antijenleri yoluyla ayrılırlar. Bu altgruplar, yardımcı T lenfositler (Ty), baskılayıcı T lenfositler (Tb), teşvik edici T lenfositler (Tt), öldürücü T lenfositler (Tö), bellek T lenfositler (Tb) ve gecikmiş tip hipersensitivite lenfositlerdir (Tg)(3).

T lenfositlerin önemli işlevlerinden birisi de interlökin salgılanmasıdır. Daha doğrusu lenfokin olarak da anılan bu moleküllerin büyük bir bölümü T lenfositler tarafından salgılanır. İnterlökinler immün sistemde çeşitli görevler üstlenirler.

Merkezi sinir sistemi önündeki kan-beyin bariyeri bu iki sistemin hücrelerinin karşılaşmasını engeller. Fakat lenfokinler ve çeşitli nöromedyatörler aracılığıyla birbirlerini etkilerler: lenfositlerin üzerinde, beta adrenerjik, alfa adrenerjik, serotonerjik, kolinerjik, histaminerjik, prostaglandine ve endorfinlere hassas reseptörler saptanmıştır ve bu hücrelerin belli bir nörotransmittere özgül duyarlılığı mevcuttur. Lenfositler üzerinde, nörotransmitterler için olanların dışında merkezi sinir sistemi tarafından kontrol edilen hormonların reseptörleri de bulunmaktadır.

Kortikosteroidler, insülin, testosteron, östrojenler, histamin, asetilkolin ve büyüme hormonu için de reseptörler bulunmuştur (9). Hipotalamo-pituiter-adrenal eksen hormonları spesifik reseptör üzerinden olan mekanizmaları kullanarak lenfositlerin mitojene karşı olan cevabını baskırlarlar.

### **Sinir sistemiyle immün sistem arasında olabilecek bağlantılar**

*Sinir sisteminin immünsistemi etkileyebileceği düzenekler:*

- Adrenal korteksten salgılanan glukokortikoidler.
- Sempatik sinir terminalleri ve adrenal medulladan salgılanan katekolaminler.
- Hipofiz, adrenal medulla ve sempatik sinir terminallerinden salgılanan endorfinler.
- Hipofiz ve diğer gonadlardan salgılanan diğer hormonlar.

*İmmün sistemin sinir sistemini etkileyebileceği düzenekler:*

- İmmün hücrelerden salgılanan lenfokinler

Psikoimmünoloji alanındaki en çarpıcı bulgular depresyon ve immünite ilişkisi üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda üretilmiştir. Darko ve ark. çalışmalarında Concanavalin-a stimülasyonuna karşı T lenfosit proliferasyonunun kontrol grubuna göre düşük olduğunu saptamışlardır (2). Bu bulgular, Schleifer ve arkadaşları tarafından 18 tedavi almayan ağır derecede Major Depresif epizod içindeki hasta üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda da desteklenmiştir (13). İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu hastalarında yapılan diğer bir araştırmada ise Kronfol ve Hause, manik hastalarda şizofrenik hastalar ve normal kontrollere göre mitojene karşı cevapta düşme tespit etmişlerdir (8).

Bununla beraber diğer tüm çalışmaların Kronfol'un çalışmaları ve benzerlerini destekledikleri söylenemez. Albrecht ve arkadaşları ilaç tedavisi almayan 27 deprese hasta üzerinde yaptığı çalışmada lenfositlerin mitojene karşı cevabında herhangi bir değişiklik saptayamamışlardır (1).

### **GEREÇ VE YÖNTEM**

18 ve 65 yaşları arasında DSM IV ölçütlerine göre

Majör Depresyon tanısı almış ve İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Manik epizod tanısı almış 20 şer hasta çalışmaya alındı. Hastalar, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Ayaktan Tedavi Ünitesi ve Acil Ünitesi'ne başvuran ve hastaneye yatışı uygun görülen, Duygudurum Bozukluğu dışında Şizoaftif Bozukluk, Şizofrenik Bozukluk ya da herhangi bir tıbbi durum ve madde kullanımına bağlı duygudurum bozukluğu olmayan, başvuru sırasında herhangi bir tıbbi öyküsünde immünolojik sorun saptanmayan, bayan hastalar söz konusu olduğunda gebelik saptanmayan, son altı ay içinde aktif ya da pasif immünizasyon almamış, kan tranfüzyonu yapılmamış, transfüzyon amacıyla kan vermemiş, HIV testi olumsuz sonuçlanmış ve son üç hafta içinde psikoaktif veya endokrin sistemi etkileyebilecek ilaç kullanmamış kişilerden seçildi.

Kontrol grubu, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi çalışanları arasından, çalışmaya alındığı sırada herhangi bir tıbbi ve öyküsünde immünolojik bir sorun saptanmayan, son altı ay içinde aktif ya da pasif immünizasyon almamış, herhangi bir şekilde devamlı ilaç kullanmayan ve geçmişinde, HIV testi olumsuz sonuçlanmış, bayanlar söz konusu olduğunda gebelik saptanmayan bireyler seçildi.

Tedaviye başlamadan önce hastalara iki ayrı görüşmecisi tarafından Kısa Psikiyatrik Görüşme Ölçeği, Choinard Mani Ölçeği ve Hamilton Depresyon Ölçeği uygulandı. İmmünoglobulin tayinleri immünodiffüzyon plate, kortizol tayini ise Floresan Polarizasyon İmmünoassay yöntemiyle ve sabah saat 8 de alınan kan ile yapıldı.

Anti-CD3 antikorları ile total erişkin T lenfosit, anti-CD4 antikorları ile yardımcı (Ty) ve uyarıcı (Tü) T lenfosit, anti-CD8 antikorları ile baskılayıcı (Tb) ve öldürücü (Tö) T lenfosit, anti-CD19 ile total B lenfosit sayıları saptandı.

## BULGULAR

Hasta ve kontrol grupları yaş, cinsiyet bakımından türdeş bulundu. Çalışmamızda, hem Major Depresyon hecmesi içinde hem de manik hecme içindeki hasta grubunda toplam T lenfosit (T3) yüzdesi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.001$ ;  $p<0,01$ ). T

lenfosit tiplerine bakıldığında: Aynı şekilde, hem manik hem de depresif hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yardımcı ve teşvik edici T lenfosit (T4) yüzdelinde düşüklük saptanmıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ). Sitotoksik ve baskılayıcı T lenfositler (T8) açısından bakıldığında ise depresif hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüzdelerde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük gözlenmekteken ( $p<0.001$ ), manik hastalarda sağlıklı kontrol grubuyla T8 lenfosit yüzdeleri bakımından fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Depresyon grubu ile kontrol grubu arasında T8 hücre sayıları açısından gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı (M-W-U  $z=-5,30$   $p<0.001$ ), mani grubu ile kontrol grubu arasındaki fark ise lenfositlerde manik hastalardan depresif hastalara doğru daha fazla belirginleşen sayısal anlamda hafif bir düşüklük olmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmamasıdır (Tablo 1).

B lenfositlerle birlikte immünoglobulinlere baktığımızda, araştırmamızda, serum IgA açısından hasta gruplarının kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grubuyla aralarında göze çarpan bir fark bulunamazken, IgM değerlerinde sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında depresif hecme içerisindeki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı azalma ( $p<0.001$ ), manik hecme içerisindeki hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı artma gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). IgG değerlerine bakarsak: Hem defresif hecme içerisindeki hastalarda hem de manik hecme içerisindeki hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla birbirlerine yakın derecede istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ) yükselme gözlenmiştir.

Hasta grupları ve sağlıklı kontrol gruplarının kortizol değerlerinde göze çarpan herhangi bir fark saptanmamıştır. Bu şekilde, araştırmamızda elde edilen kortizol seviyeleriyle immün parametreler arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun T ve B lenfosit değerleri

	T3	T4	T8	B
Depresyon	57.685	35.415	13.670	10.535
Mani	70.275	40.155	31.365	12.065
Kontrol	78.805	45.155	32.090	16.775
f	52.44	21.65	38.30	3.09
p	<0.001	<0.001	<0.001	AD

Grup sayıları 30'un altında olduğu için ANOVA Kruskal-Wallis ile yapıldı.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun immünoglobulin ve kortizol değerleri

	IgA	IgM	IgG	K
Depresyon	226.95	142.15	1427	15.12
Mani	249.15	306.30	1437	17.43
Kontrol	234.08	246.75	1133	15.44
f	2.07	32.35	32.66	0.35
p	AD	<0.001	<0.001	AD

Grup sayıları 30'un altında olduğu için ANOVA Kruskal-Wallis ile yapıldı.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda, hem Major Depresyon hecmesi içinde hem de manik hecme içindeki hasta grubunda toplam T lenfosit (T3) yüzdesi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.001$ ;  $p<0.01$ ). Darko (2), Schleifer (13), Söylemezoğlu (14) ve Murphy (11) de ilaç almayan depresif hastalarla yaptıkları çalışmalarda benzer sonuçlara ulaşmışlardır. Kronofol ve Hause İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Manik hecme içindeki hastalarda mitojene karşı T lenfosit cevabında, Şizofren ve normal kontrol grubuna kıyasla düşme olduğunu tespit etmişlerdir (8).

Araştırmamızda, T lenfosit tiplerine bakıldığında: aynı şekilde, hem manik hem de depresif hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yardımcı ve teşvik edici T lenfosit (T4) yüzdelerinde düşüklük saptanmıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ). Sitotoksik ve baskılayıcı T lenfositler (T8) açısından bakıldığında ise depresif hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüzdelerde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük gözlenmektedirken ( $p<0.001$ ), manik hastalarda sağlıklı kontrol grubuyla T8 lenfosit yüzdeleri bakımından fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Literatürde, hem depresif hem manik hastaları T lenfositleri açısından karşılaştırılan ve T lenfosit alttiplerini bu şekilde kıyaslayan bir başka çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu nedenle, eldeki sonuçları bir başka araştırmayla karşılaştırarak yorumlamak ve tartışmak güçleşmektedir. T4 lenfositler salgıladıkları lenfokinlerle diğer T lenfositlerin çoğalması ve etkinleşmesine katkıda bulunmaktadır. Özellikle salgılanan IL4 ve IL10 diğer T lenfositlerin sayısını etkileyebilmektedir. Bu, T4 lenfosit sayı ve işlevlerindeki azalmanın an-

lamına gelir. Depresif hastalar açısından bakıldığında çalışmamızda elde edilen bulgular bunu desteklemektedir. T4 lenfosit sayısındaki azalma T8 lenfosit sayısında da gözlenmektedir.

Manik hecme içerisindeki hastalarda ise T4 sayısındaki düşme T8 lenfosit sayısına aynı oranda yansımamaktadır. Bu durum ancak, manik hecme içerisindeki hastalarda T4 lenfosit sayısındaki düşmenin istatistiksel olarak anlamlı olmayışı, T4 lenfosit sayısında T8 lenfosit sayısını etkileyebilmek için bir eşik değer olabileceği ya da depresif hastalarda T4 lenfosit işlevlerinde de bozukluk bulunabileceği varsayımlarıyla açıklanabilir.

Bunun yanında, depresif hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla çok belirgin derecede olan ve bir bölüğü baskılayıcı özellikteki T8 hücre düşüklüğü, T4 lenfositlerin baskılanmasında yetersiz kalabilir ve T4 lenfositlerin sayısının T8 lenfositlerle aynı oranda düşmemesine neden olabilir.

Araştırmamızda elde edilen bir başka sonuç: B lenfositlerde manik hastalardan depresif hastalara doğru daha fazla belirginleşen sayısal anlamda hafif bir düşüklük olmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmamasıdır.

B lenfositlerle birlikte immünoglobulinlere baktığımızda, araştırmamızda, serum IgA açısından hasta gruplarının kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grubuyla aralarında göze çarpan bir fark bulunamazken, IgM değerlerinde sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında depresif hecme içerisindeki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı azalma ( $p<0.001$ ), manik hecme içerisindeki hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı artma gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). IgG değerlerine bakarsak: Hem depresif hecme içerisindeki hastalarda hem de manik hecme içerisindeki hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla birbirlerine yakın derecede istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ) yükselme gözlenmiştir.

Araştırmamızda saptanan ve sağlıklı kontrol grubuyla çok farklı olmayan B lenfosit düzeylerine rağmen, immünoglobulin düzeylerindeki değişimler, hasta gruplarında B lenfosit fonksiyonlarını ya da preB lenfositlerin B lenfositlere ve immünoglobulin üretimine katılan diğer hücre grubu olan plaz-

mositlere dönüşüm sürecini etkileyebilecek fizyolojik bir değişikliğin olabileceğini akla getirmektedir. Depresif hecme içerisindeki hastalarda saptanan belirgin T4 lenfosit sayısı düşüklüğünü göz önüne alırsak, bu hücrelerden salgılanarak B lenfositlerin etkinleşmesinde görev alan IL1, IL2 ve IL6 düzeylerinde de değişimler olacağı ve bu durumun kendisini immünoglobulin seviyelerinde gösterebileceği varsayımında bulunulabilir.

Hasta grupları ve sağlıklı kontrol gruplarının kortizol değerlerinde göze çarpan herhangi bir fark saptanmamıştır. Bu şekilde, araştırmamızda elde edilen kortizol seviyeleriyle immün parametreler arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Duygudurum bozukluklarında özellikle depresif dönemlerdeki kortizol seviyeleri ile hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen arasındaki ilişkiye yönelik genel bilgi (12) ve beklentiye rağmen çalışmamızda bununla uyumlu sonuç alınamamıştır.

Fakat bu konuyla ilgili literatüre bakıldığında: Kronfol ve ark. duygudurum bozukluğu hastalarındaki immün değişikliklerin kortizol seviyelerinden bağımsız olabileceğine dair iddiaları (5) ve sonrasında bu fikirlerini yaptıkları ileri araştırmalarla (6,7) destekledikleri görülmektedir. Murphy ve arkadaşları da 1987 de yaptıkları araştırmada depresif hecme içerisindeki hastalarda kortizol değerleri ile lenfosit değerleri arasında negatif bir korelasyon gösterememişler ve lenfopeninin kortizol hipersekresyonuyla ilişkisinden emin olmadıklarını belirtmişlerdir (11).

Kortizol seviyeleri ile lenfosit sayı ve fonksiyonları arasındaki ilişki karmaşık ve yeterince anlaşılabilir değildir. Kortizolün yüksek seviyeleri lenfopeniyle ilişkili olabilmesine rağmen değişik lenfosit fonksiyonları üzerindeki ilişki bilinmemektedir. Yani lenfosit fonksiyonlarının kortizol miktarının hangi düzeylerinde etkilendiği açık değildir.

Duygudurum bozukluğu hastalarında gözlenen immün değişiklikler kortizol dışında diğer hormon ve katekolaminler, serotonin, asetilkolin gibi nörotransmitterlerle ilişkili olabilir. bu maddelerin hepsinin immün cevapta etkili olabileceği görüşü (6) nedeniyle, duygudurum bozukluklarında olduğu gibi, bu maddelerin metabolizmalarında olabilecek bir değişiklik bağışıklık mekanizmasındaki değişikliklerden de sorumlu olabilir.

Merkezi sinir sistemi, psikiyatrik hastalıklar ve immün sistem arasındaki ilişki hakkında halen bir görüş birliği sağlanabilmiş değildir. Literatürde her iki hasta grubunu ilaçsız olarak karşılaştıran ilk araştırma olan bu çalışma, merkezi sinir sistemi, duygudurum bozuklukları ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiye ait tartışmalara yardımcı olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Albrecht J, Helderman JH, Schlessner M: A controlled study of cellular immune function in affective disorders before and during somatic therapy. *Psychiatry Res* 15: 185, 1985.
2. Darko D, Gillin C, Rich C: Mitogen stimulated lymphocyte proliferation and pituitary hormones in major depression. *Biol Psychiatr* 26:145, 1989.
3. Hyde RM (ed): *Immunology* Williams & Wilkins Pb. Co. P: 73, 1992.
4. Gülmezoğlu E, Ergüven S: İmmünoloji. Hacettepe TAŞ 1994.
5. Kronfol Z, Nasrallah H, Chapman S: Depression, cortisol metabolism and lymphocytopenia. *J of Affective Disorders*. 9, 169, 1985.
6. Kronfol Z, House D, Silva S: Depression, urinary free cortisol secretion and lymphocyte function. *British J of Psychiatry* 148: 70, 1986.
7. Kronfol Z, House D: Depression, hypothalamic-pituitary activity and lymphocyte function. *Pharmacology Bul.*
8. Kronfol Z, House D: Immune function in mania. *Biol Psychiatry* 24: 341, 1988.
9. Lipowski ZJ: Psychosomatic medicine *Can. J Psychiatr.* 31: 14, 10- Mc Daniel SJ: Psychoimmunology: Implications for Future Researches. *Southern Med. J vol. 85 No. 4* 1992.
11. Murphy D, Gardner R, Greden S: Lymphocyte numbers in endogenous depression. *Psychol Med.* 17: 381, 1987.
12. Ögel K.: Affective Bozukluklu hastalarda hipofizer-gonadal eksenin incelenmesi. Uzmanlık Tezi: Bakırköy RSHH 1992.
13. Schleifer SJ, Keler SE, Meyerson A: Lymphocyte function in depressive disorder. *Arch Gen Psychiatr.* 41: 484, 1984.
14. Söylemezoğlu Ü: Depresif nevruluz hastalarda hücrel immüite. *GATA Bülteni* 31: 101, 1989.