

# Relapsing Remitting Tip Multipl Skleroz'da Depresyon-Sitokin İlişkisi ve Antidepresan Tedavinin Sitokinler Üzerine Etkisi

## *The Relation Between Depression and Cytokines and Effects of Antidepressant Therapy on Cytokines in Patients with Relapsing Remitting Type Multiple Sclerosis*

C. Nalan Soyder Kuş\* Yaşar Zorlu\* Ümit Zanapaloğlu\*  
Işıl Çoker\*\* Nurdan Ökten\*\*\* Duygu Akarsu\*\*\*

Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

\* Nöroloji Kliniği, \*\*Biyokimya Kliniği, \*\*\*Psikiyatri Kliniği

### ÖZET

**Amaç:** Multipl skleroz (MS)' lu olgularda depresyon sık görülür. MS'de inflamatuvar sürecin depresyon fizyopatolojisindeki rolü araştırılmakta, etkili görünen sitokinlerin ortak olması birlikteliğe ilgiyi arttırmaktadır. Çalışmanın amacı hafif ve orta derecede depresyonu olan relapsing remitting multiple skleroz (RRMS)'lu olgularda, depresif semptomların sitokinler ile ilişkisi ve antidepresif tedavinin bu sitokinler üzerindeki etkisini araştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışma 18-59 yaşlarındaki 31'i kadın 36 depresyonu olan RRMS tanılı hasta grubu ve benzer yaşlardaki yalnızca depresyon tanılı 12, tam sağlıklı 12 olmak üzere 24 kontrol olgu üzerinde yapıldı. Depresyonu olan RRMS' li olgular 3 grupta incelendi; Grup 1: IFN-beta 1B tedavisi ve antidepresan alanlar, Grup 2: pentoksifilin tedavisi ve antidepresan alanlar, Grup 3: MS tedavisi almayıp yalnızca antidepresan alan MS olgularını kapsıyordu. Kontrol grubundaki olgular 2 grupta incelendi. Grup 4: bedensel hastalığı olmayıp yalnızca depresyon tanısı almış olgular olup, antidepresan tedavi ile izlemde olanlar, Grup 5: tam sağlıklı gönüllü olgular idi. Depresyon tanısı, ruhsal gözlem ve psikometrik testler ile psikiyatri uzmanı tarafından konuldu. Depresyon tanılı tüm olgular paroksetin tedavisi almakta idi. Olgulardan tedavi öncesi, tedavinin 3 ve 6. aylarında alınan kanlarda IL-1 beta, IL-2, IL-6, IFN-gama, TNF-alfa düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. İstatistiksel analizde tek yönlü varyans analizi, paired t-test, repeated measure ANOVA ve Bonferoni testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** MS'li hasta grubu (Grup 1-3) ve yalnızca depresyonu olan Grup 4 hastalarında IL-2 ve IFN- $\gamma$  düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$  ve  $p < 0.05$ , sırasıyla). IL-2 ve IFN- $\gamma$  düzeyleri 6 aylık tedavi sonunda tüm gruplarda anlamlı düzeyde düşme gösterdi ( $p < 0.05$ ) IFN- $\gamma$  düzeyinde en anlamlı azalma interferon beta 1b tedavisi alan grupta idi.

**Sonuç:** Depresyonlu tüm olgularda IL-2 ve IFN- $\gamma$  düzeylerinin yüksekliği, MS patogenezinde her iki sitokinin de proinflamatuvar rol oynadığı dikkate alındığında oldukça anlamlı bulundu. Antidepresan tedavi ile bu değerlerde düşme izlenmesi RRMS'li olgularında ruhsal tablodaki değişikliklerin daha yakından izlenmesi gerektiğini ve MS'de gelişen depresyonun inflamatuvar sitokinlerle ilişkili olabileceği düşüncesini destekledi.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl skleroz, depresyon, sitokin, paroksetin

## SUMMARY

**Aim:** Depression is a frequently accompanying disorder in multiple sclerosis (MS). The role of the inflammatory nature of the illness on developing depression in MS has been studied. Recently most of the authors have been concentrated on the similarities between the cytokines playing a role in the etiopathogenesis of MS and depression. The aim of the study was to find out the relationship between depression and cytokines and the effect of antidepressant therapy on cytokines in patients with in relapsing remitting MS (RRMS) having mild to moderate depression.

**Methods:** The study included 36 RRMS patients with depression ages between 18-59 and 24 controls within similar ages. RRMS+ depression patients were evaluated in three groups: Group 1: Patients treated with IFN-Beta 1b and antidepressant agent, Group 2: Patients treated with pentoxifylin and antidepressant agent, Group 3: RRMS patients treated with only antidepressant agent. The control group included Group 4 (n=12): Patients with depression only and taking an anti depressant drug, and Group 5 (n=12): Healthy controls. Paroxetine was the antidepressant drug used in all patients with depression. Depression was diagnosed by psychiatric observation and psychometric test performed by a psychiatrist. The initial and post-treatment (3rd and 6th months) IL-1 beta, IL-2, IL-6, IFN-gama, TNF-alfa levels were assessed by ELISA in all the patients. Statistical analysis was performed by using one way and repeated measure ANOVA, paired t-test and Bonferoni tests.  $P < 0.005$  was accepted as statistically significant.

**Results:** IL-2 and IFN- $\gamma$  levels were significantly higher in the MS study groups (Group 1-3) and patients with depression (Group 4) than compared to healthy controls (Group 5)( $p < 0.05$ ). IL-2 and IFN- $\gamma$  levels decreased significantly in all groups except the healthy control group after a 6 months treatment ( $p < 0.05$ ). The most significant decrease in IFN- $\gamma$  levels was observed in the group taking interferon beta 1b treatment.

**Conclusion:** When the fact that both cytokines play a proinflammatory role in the pathogenesis of MS is taken into account, the significantly high levels of IL-2 and IFN- $\gamma$  in all the cases having depression are considered very meaningful. The observation that these high levels decline by antidepressant therapy suggests that the changes in the psychic status of MS patients should be followed carefully and depression developing in MS may be related to inflammatory cytokines.

**Key Words:** Multiple sclerosis, depression, cytokine, paroksetin

Başuru tarihi: 06.02.2007

**İzmir Tepecik Hast Derg 2007;17(1):29-38**

Multiple skleroz (MS)'da depresyon sıklığı diğer kronik hastalıklarda olduğundan yaklaşık iki kat daha fazladır. MS'da depresyonun nokta prevalansı %27-54 olarak verilirken, yaşam boyu prevalansı %54 dür (1-4,6). Hastalığın süresi, özürüllük, relapslar, lezyon lokalizasyonları, cinsiyet ve klinik seyri ile depresyon arasındaki ilişki araştırıldığında çelişkili sonuçlar görülür (2-5). Bu çalışmalar genellikle RRMS'li olgularda yapılmıştır. Kadınlarda ve erken yaşlarda görülen bu tipte klinik seyir çok fazla özürüllüğe neden olmaz ve immunopatogenezinde inflamasyon belirgindir (4).

Depresyon patogenezinde immun sistemin, özellikle sitokinlerin rolünü inceleyen çalışmalarda; IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin ve IL-1RA, sIL-6R ve sIL-2R sitokin reseptörlerinin serumdaki düzeylerinde, T-helper

(CD4+), T-memory (CD4+, CD44+ RO+), aktive olmuş T hücreleri (CD25+T hücreleri ve HLA-DR+T hücreleri) ve B hücrelerinde, monosit, nötrofil sayılarında ve CD4+/CD8+ oranındaki artışlar gibi immun yanıtın aktivasyonuna ait bulgular saptanmıştır (7-11). B hücrelerinin ürettiği IgA, IgM, IgE gibi immunglobülin düzeyleri ve hücrel immun sistem aktivasyonun göstergesi olan neopterin düzeyi de yüksek bulunmuştur. Ek olarak haptoglobülin,  $\alpha$ -1 anti-tripsin,  $\alpha$ -1 asitlikoprotein, C-reaktif protein (CRP) gibi pozitif akut faz proteinlerinde artma ve negatif akut faz proteinlerinde (albümin ve transferrin) ise azalma görülmüştür. IL-6 ile pozitif akut faz proteinlerindeki artışın ise birbirine paralel olduğu tespit edilmiştir (9,10,11,12). Tüm bu veriler depresyonda özellikle hücrel immun aktivasyonun varlığını destekler niteliktedir. Majör depresif hastalığın IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6,

IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerle olası ilişkisi ile ilgili çalışmalarda depresyonun oluşum mekanizmasından özellikle bu sitokinler sorumlu tutulmaktadır (7-11).

MS patogeneğinde rol oynayan ve hastalığın aktivasyonundan sorumlu olan sitokinlerin bazıları ile depresif bozukluklarda rolü olduğu düşünülen sitokinlerin ortak olduğu görülmektedir. Son yıllarda, MS'de depresyonun sık görülmesi hastalık sürecinde hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen ve immun sistem aktivasyonuna bağlanmakta, immun sistem ve endokrin sistem arasındaki karşılıklı iletişimde sitokinlerin aracı olduğu söylenmektedir (13). MS patogeneğinde de rol oynayan proinflamatuvar sitokinler HPA eksenini aktive eder. HPA ekseninin aktive olması kortikotropin serbestleştirici hormon (KSH) düzeylerini artırarak ve/veya serotoninini L-triptofana dönüştürerek depresyona neden olur (13-14). Bu basamağın da iki farklı mekanizma ile olabileceği düşünülür. İlki, sitokinlerin glikokortikoidlerin (GK) reseptörlerinde fonksiyon bozukluğu yapması, GK yanıtı zılgı ve sonucunda HPA eksen aktivasyonu ile depresyona neden olabileceğidir. Diğeri ise; sitokinler ve inflamasyon mediyatörlerinin direkt hipotalamus ve adrenalleri uyurarak KSH ve kortizol sekresyonunu artırmasıdır (13-16).

MS genç yaş grubunda en sık nörolojik özür-lülüğe neden olan hastalıktır. Özür-lülük hastaların yaşam kalitesinde azalma ve kısıtlamalar ile de depresyon nedeni olabilir. Hastaların kronik strese adaptasyonuna yardımcı stres hormonlarının özellikle de GK salınımında HPA eksenini rol oynar (13). Majör depresyonda artan KSH sürrenalleri uyurarak immun sistemin aktive olmasına neden olur. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler artar. IL-1 inflamatuvar kaskatın tetiklenmesinde anahtar rol oynar. Monositlerden IL-1 $\beta$  üretimi ile artan serum kortizol düzeyleri arasında pozitif korelasyonun varlığı gösterilmiştir. GK'lerin ve proinflamatuvar sitokinlerin aşırı artışı beyinde noradrenerjik ve serotonerjik nörotransmisyonu bozarak depresyonun nedeni olabilir (13-18). MS'de hastalığı kabullenmede güçlük sonucu

gelişen depresyon, HPA eksen aktivasyonu sonucunda bu sitokinlerin artmasına neden olabilir.

Tanımlanan nedenlerle MS'deki depresyon patogeneğinde immun ve endokrin sistemin karşılıklı etkileşiminin rol oynadığı düşünülmektedir. Biz de MS hastalarında organik belirtiler yakından takip edilirken, ruhsal durumun olası immunolojik temelini nörolojik bulgulara etkisinin gözden kaçtığı düşüncesinden hareket ile hafif ve orta derecede depresyonu olan MS'li hastalarda, depresyon semptomlarının sitokin artışı ile ilişkisi ve eğer varsa antidepresif tedavinin bu sitokinler üzerine etkisini araştırmak istedik.

## HASTALAR VE YÖNTEM

### Olgular

Bu çalışma Kasım 2000-Temmuz 2002 tarihleri arasında yapıldı. Poser kriterleri ile kesin RRMS tanısı almış, son üç ay içinde atak geçirmemiş ve kortikoterapi almamış, hafif ve orta derecede depresyonu olan olgular çalışmaya alındı. Çalışmada her bir olgunun izlem süresi altı ay olarak belirlendi. Çalışma süresince atak geçiren olgular çalışmadan çıkarıldı ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan yeni bir olgu alındı. Bu nedenle çalışma iki yıl içinde tamamlandı. İzlem süresi içinde atak geçiren 14 olgu (9K,5E) çalışmadan çıkarıldı. Yaşları 18-59 yıl arasında değişen 31'i kadın 36 depresyonu olan RRMS olgusu ile çalışma tamamlandı. Aldıkları tedavilerin sitokinler üzerine etkileri olabileceği dikkate alınarak RRMS'li olgular 12'şer hastadan oluşan 3 grupta incelendi. Grup1: IFN-beta 1B tedavisi (8 milyon IU, gün aşırı, sc.) ve antidepresan alanlar, Grup 2: pentoksifilin (1600 mg/gün) tedavisi ve antidepresan alanlar, Grup 3: MS tedavisi almayıp yalnızca antidepresan alan MS olgularını kapsıyordu. Yaş ve cinsiyetleri MS'li hasta gruplarına uygun olan Kontrol Grubundaki 24 olgu ise 2 grupta incelendi. Grup 4: bedensel hastalığı olmayıp yalnızca depresyon tanısı ile antidepresan tedavi alanlar, Grup 5: tam sağlıklı gönüllü olgular. Hasta ve kontrol gruplarının demografik dağılımı Tablo 1'de verildi. Nörolojik muayeneleri ve

**Tablo 1.** Grupların demografik dağılımları.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
E / K	2/10	2/10	1/11	1/11	3/9
Yaş, yıl (ort. ± SD) aralık	30.8 ± 7.7 (18-41)	43.7 ± 10.3 (27-59)	38 ± 9.3 (21-55)	33.8 ± 4.1 (26-40)	34 ± 10.4 (21-55)
EDSS (ort. ± SD) aralık	2.25 ± 1.3 (0-4.5)	1.0 ± 1.2 (0-3)	0.6 ± 1.3 (0-1.5)	-	-
Hastalık süresi (yıl) ort. ± SD aralık	5.6 ± 2.8 (3-11)	4.3 ± 2.7 (1-10)	5.8 ± 3.3 (2-15)	-	-
Atak sayısı (ort. ± SD) aralık	5.5 ± 2.7 (3-10)	1.8 ± 0.3 (1-2)	2.3 ± 0.8 (1-4)	-	-
Tedavi süresi (ay) ort. ± SD aralık	14.1 ± 4.6 (10-20)	15.9 ± 10.0 (6-41)	-	-	-

Expanded Disability Status Scale (EDSS)'lerinin hesaplanması iki ayrı hekim tarafından yapıldı. Olguların tümünde rutin biyokimya, hemogram, idrar ve tiroid fonksiyon testleri normaldi. Nörolojik muayene sırasında depresif yakınmalar ve yorgunluk sorgulandı.

### Psikiyatrik Değerlendirme ve İzlem

Çalışmaya alınan ve depresyonu olduğu düşünülen tüm olgular bir psikiyatrist tarafından değerlendirildi ve tanı doğrulandı. Depresyon verilerinin değerlendirme ve tedavinin izlenmesi için olgulara Hamilton Depresyon Değerlendirme ölçeği (HAM-D), Beck Depresyon Envanteri (BDE), Beck Umutsuzluk Skalası (BUS) uygulanması planlandı. Çalışmaya alınan iki hasta okuma ve yazma bilmediğinden bunlara BDE ve BUS testleri uygulanamadı. Bu nedenle istatistiksel değerlendirmeler HAM-D'yi üzerinden yapıldı. HAM-D olguda depresyonun düzeyini ve şiddetini ölçer ve tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır. Çalışmada geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve ark. (19) tarafından 1996 yılında geliştirilen Türkçe formu kullanıldı. Ölçekte 14 ve üzerinde puan alan olgularda depresyon olduğu kabul edildiğinden HAM-D puanları 14-26 arasında olan, hafif ve orta dereceli depresyonlu olgular alındı. Ağır depresyonu olan olgular, sayılarının az olması ve birden fazla ilaç kullanmaları nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi.

Nörolojik muayenede yorgunluk sorgulandı. Sorgulama sırasında yorgunluk "Günlük aktive-

lerini en az altı saat süre ile etkileyen tükenmişlik hissi ve enerji yokluğu" olarak tanımlandı. Bu tanımlamaya "evet" yanıtı veren olguların yakınmalarının en az altı haftadır devam etmesi yorgunluk süreci için temel alındı. Yorgunluk değerlendirme ölçeği (Fatigue Assessment Instrument = YDÖ) testleri uzman psikolog tarafından uygulandı. Yorgunluğu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Değerlendirme kriterlerine uyan olgulara anti-depresif tedavi olarak paroksetin 20 mg/gün başlanarak 6 aylık izleme alındı. Dört gruba da başlangıçta, 3. ve 6. aylarda HAM-D testi uygulanarak tedavinin depresyon üzerine olan etkileri değerlendirildi. Bu periyotlarda olguların nörolojik bakıları yinelenildi ve psikiyatri uzmanı tarafından da ruhsal gözlemleri yapıldı.

### Biyokimyasal Yöntem

Tüm gruplardan çalışmanın başlangıcında (0. ay), RRMS olgularını içeren ilk 3 grupta tedavinin 3. ve 6. aylarında, grup 4'deki depresyonlu kontrol olgularından ise sadece tedavinin 6. ayında kan sitokin düzeyleri ölçüldü. Kan örnekleri sabah saat 08.30 alındı. Kan alımı sırasında olgularda enfeksiyon, alerjik bir reaksiyon, antiinflamatuvar ilaç kullanımı olmamasına dikkat edildi. Kan alma için dışlama kriterlerine sahip olgulardan kan örnekleri 15 gün sonra alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra çalışma süresi tamamlanana kadar -80 derecede dondurularak saklandı. Çalışma sonunda serum IL-1 $\beta$ , IL-2,

**Tablo 2.** Tüm Grupların 0., 3. ve 6. aylardaki kan stokin düzeyleri.

Grup	Ay	IL-1 $\beta$			IL-2			IL-6			IFN- $\gamma$			TNF- $\alpha$		
		Min	Max	SD	Min	Max	SD	Min	Max	SD	Min	Max	SD	Min	Max	SD
1	0	0	247	70.9	29	120	28.1	9.6	58.8	15.7	2	11	2.7	0	0	0
	3	0	125	359.1	26	60	10.1	6	6000	1719	0	6	1.4	0	200	57.7
	6	0	144	41.7	16	64	14.1	8	155	12.4	0	2	0.90	0	0	0
2	0	0	960	276	95	69	17.6	0	120	36.4	2	11	2.7	0	45	12.9
	3	0	0	0	21	92	18.5	6	37	9.0	0	9	2.9	0	0	0
	6	0	144.5	2	14	80	16.4	4.8	29.8	6.81	0	3	1.04	0	0	0
3	0	0	0	0	29	100	20.04	4	56.4	15.3	2	11	2.7	0	0	0
	3	0	155	45.3	20	40	8.723	6.4	400	126.9	0	6	1.6	0	10	4.33
	6	0	10	2.8	13	40	7.7	49.2	3.7	12.4	0	2	0.9	0	0	0
4	0	0	1230	469.5	30	110	24.2	12	4000	1148	0	11	3.1	0	40	10.1
	3															
	6	0	35	10.1	27	95	21.03	8.5	141	420	0	9	3.1	0	35	10.8
5	0	0	0	0	12	120	24.09	3	35	8.8	0	5	1.4	0	0	0
	3															
	6															

IL-6, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Sitokin normal değerleri için kullanılan kitlerin referans değerleri alındı. Ölçümler biyokimya uzmanı tarafından yapıldı. Tüm gruplardaki olgularda çalışılan 0., 3. ve 6. ay sitokin düzeyleri Tablo 2'de verildi.

### İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma başlangıcında depresyonla ilgili sitokinlerin saptanmasında tek yönlü varyans analizi sonrası Duncan testi uygulandı. Grup içi ve gruplar arasında zaman içinde (altı aylık tedavi süresince) sitokin değişimlerinin hesaplanmasında iki farklı istatistiksel yöntem kullanıldı. Grup 4'de sadece başlangıçta ve altı ayın sonunda ölçüm yapıldığı için sitokinlerin zaman içinde değişimleri paired-t-testi ile belirlendi. MS'li olgu gruplarında ise 0., 3. ve 6. aylarda ölçümler yapıldığı için repeated- measure ANOVA testi uygulandı. Her dört grupta da başlangıç HAM-D değerlendirmelerinin depresyon için anlamlılığı tek grup-t-testi ile saptandı. Zaman içinde HAM-D değerlendirmelerinin gruplara göre farklılığı ise Bonferoni testi ile hesaplandı.

### BULGULAR

RRMS+Depresyonlu hasta gruplarında (Grup 1-3) ve salt depresyon grubunda (Grup 4), sırası ile IL-2 ve IFN- $\gamma$  başlangıç değerleri sağlıklı kontrol grubuna (Grup 5) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ). IL-6'nın ise sadece depresyonu olan grupta (Grup 4)'ki değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi ( $p<0.005$ ). Diğer sitokinlerin sıfıncı aydaki ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlık saptanmadı ve bu sitokinler (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) bu çalışmada depresyonla ilişkisiz olarak kabul edildi. Tablo 3'te depresyon için anlamlı olan sitokinlerin değerleri ve istatistiksel sonuçları verilmektedir.

Paroksetin tedavisinin 3. ve 6. ayları sonunda IL-2 kan düzeyindeki azalma ilk 4 grupta anlamlı bulundu ( $p<0.05$ , Tablo 3). MS ve depresyonu olan gruplar arasında zamana bağlı değişiminin de benzer olduğu görüldü. MS olgularının aldıkları tedavinin bu sitokin üzerine etkisi saptanmadı (Tablo 4).

IFN- $\gamma$  düzeyleri de benzer şekilde paroksetin tedavi zamanı baz alınarak değerlendirildi. IFN- $\gamma$

**Tablo 3.** Kan IL-2 düzeylerinin grup 1, 2 ve 3'de tedavi ile değişimleri.

Grup	Zaman (t1-t2)	Ortalama fark (t1-t2)	Std. Sap.	P	95% Güven aralığı	
					Alt sınır	Üst sınır
1	0-3 ay	7.028	2.840	.056	-.135	14.191
	0-6 ay	13.750	2.602	.000		
2	0-3 ay	-7.028	2.840	.056	-14.191	.135
	0-6 ay	6.722	1.164	.000		
3	0-3 ay	-13.750	2.602	.000	-20.313	-7.187
	0-6 ay	-6.722	1.164	.000		

**Tablo 4.** IFN- $\gamma$  kan düzeylerinin grup 1, 2 ve 3'de tedavi ile değişimleri.

	Ortalama	Std. sap.	Std hata ortalama	Df	P (2-tailed)
IFN- $\gamma$ 0-3. aylar					
Grup 1	3.500	2.576	0.74366	11	0.001
Grup 2	3.250	3.512	1.01414	11	0.008
Grup 3	2.916	2.574	0.74324	11	0.002
IFN- $\gamma$ 3-6 aylar					
Grup 1	1.333	1.370	0.39568	11	0.006
Grup 2	2.375	2.772	0.80039	11	0.013
Grup 3	1.416	2.644	0.76335	11	0.090

**Tablo 5.** Depresyon değerlerinin tedavi ile zaman içerisindeki değişimlerinin istatistiksel görüntüsü.

Zaman	Ortalama Fark	Stand. Sapma	P	Fark için %95 güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
0-3. ay	12.028	.725	.000	10.204	13.852
0-6. ay	12.139	.656	.000	10.489	13.789
3-6. ay	-12.028	.725	.000	-13.852	-10.204

düzeylerinin tedaviye bağlı azalması istatistiksel olarak anlamlı ve gruplara göre dağılımının altı ay sonunda benzer olduğu saptandı. 0-3. ay ve 3-6. aylar arasında yapılan istatistiksel değerlendirme MS ve depresyonlu gruplar (Grup 1, 2 ve 3) arasında anlamlı ayrıcalıklar gösterdi. İnterferon beta 1b tedavisi alan grupta bu süreler içinde IFN- $\gamma$  düzeyindeki azalma istatistiksel olarak en anlamlı idi (0. ve 3. ay;  $p=0.01$ , 3. ve 6. ay;  $p=0.006$ ). Diğer iki grupta bariz bir fark elde edilemedi. Grup 3'te ise 3 ve 6. aylar arasında tedaviyle IFN- $\gamma$  düzeylerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

Tedavinin depresyona etkisinin izlemi için grupların 0. ayda aldıkları HAM-D puanları 3. ve 6.

aylar ile karşılaştırıldı. Grup 3'ün 3. ve 6. aylık periyodu hariç tüm grupların 6 aylık izlem sonucunda puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptandı (Tablo 5). Bu grupta ise tanımlanan dönem içinde HAM-D puanlarında hafif bir artış izlendi.

## TARTIŞMA

Depresyon patogenezinde hücrel immün sistem ve sitokinlerin rolü olduğu düşünülür. MS Th1 hücre aracılı inflamatuvar otoimmün bir hastalık olup bir çok evresinde Th1 tip hücrelerden salgılanan proinflamatuvar sitokinler etkindir. Her iki hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülen sitokinlerin ortak olduğu düşüncesinden hareketle planlanan bu çalışmada tüm

gruplarda yalnızca IL-2 ve IFN- $\gamma$  düzeylerinde yükselme saptandı. Yalnızca depresyonu olan kontrol grubunda ise bu sitokine ilaveten IL-6'da yüksek bulundu. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'de beklenen yükselme bulunmadı.

TNF- $\alpha$  MS patogenezinin bir çok aşamasında kritik rol oynar (20). MS'da ataklarla TNF- $\alpha$  düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları birbiri ile çelişkilidir. Pozitif veya olumsuz bir korelasyonunun varlığını saptayan çalışmaların yanında ilişkisiz bulan yazarlar da vardır (21). Çalışmamızda MS'lu olgu gruplarında TNF- $\alpha$  düzeylerinin ölçülemeyecek kadar düşük düzeylerde olmasının nedeni; tüm olguların son üç aylarında atak geçirmemesi ve atak geçiren olguların çalışmadan dışlanması olabilir.

IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve daha az oranda da IL-6 lokal olarak salınan ve sekonder infalomatuar mediyatörlerin salınımdan sorumlu olan primer sitokinler olarak bilinirler. MS'li olgularda BOS ve serumda sağlıklı bireylerden daha yüksek bulunurlar. Yükseklik BOS'da daha belirgindir (21-29). IL-1 $\beta$  depresyonla ilişkisi en sık çalışılan sitokinlerdendir (30-33). Çalışmalarında depresyonlu hastalarda IL-6 düzeyinde değişiklik bulamayan Mikova ve ark. (34) bunu depresyonun bazı tiplerinin IL-6, diğerleri ise IL-1 $\beta$  veya TNF- $\alpha$  artışı ile bağıntılı olabileceği şeklinde açıklarlar. IL-1 $\beta$ 'nin serum düzeylerinde değişiklik olmaksızın BOS'daki konsantrasyonlarında artış saptayan yazarlar ise bu sitokinin BOS'taki sentezinin daha fazla olduğunu ileri sürüp; IL-1 $\beta$  düzeyleri ile depresyonun şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğunu ve depresyonun şiddet arttıkça sitokin düzeyinin de arttığını vurgularlar (32,30). Olgularımızda hafif ve orta şiddette depresyon olması bu sitokin düzeyinde artış saptanamamasının nedeni olabilir.

IL-2'nin, MS'li hastalarda hastalığın her evresinde sağlıklı kişilerden daha yüksek olduğu ve IL-2 serum düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında ilişki varlığı bilinir (22,34). Deneysel çalışmalarla hipokampal IL-2R sayılarının yüksek olduğu, IL-2 sistemik ve intratekal verilmesinden sonra psikotik bir tablo oluştuğu, dopaminerjik transaminasyonun etkilendiği ve HPA

eksen aktivasyonu ile KSH artışının depresyona neden olduğu gösterildi (11). Seidel ve ark. (36), IFN- $\gamma$ , IL-2 düzeylerinde yükselme ile depresyonu ilişkili bulurken, Maes ve ark. (37), IL-2 ve IL-6 gibi sitokinlerin üretimlerinin depresyon patofizyolojisine karışmış olabileceğine inanırlar. Yazarlar IL-2'nin depresyonun özellikle akut döneminde yükseldiğini vurgularlar (8). Çalışmamızda ilk dört grupta da serum IL-2 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu sonuç IL-2 ve depresyon ilişkisinin varlığına inanan çalışmacıları desteklemektedir.

Depresyonda en çok çalışılan sitokin olan IL-6'nın serum düzeyinin yüksekliği ilk kez Meas ve ark. tarafından (1991) gösterildi (37). Lanquillon (38), hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıtının takibinde IL-6 düzeyinin belirleyici olduğunu ileri sürerken, literatürde depresyonla IL-6, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  arasında ilişki bulamayan çalışmalar da vardır (33). Çalışmamızda IL-6 serum düzeyleri MS gruplarında kontrol grubu ile aynı, yalnızca depresyonu olan 4. grupta ise anlamlı yüksek bulundu.

MS'de kritik rol oynayan IFN- $\gamma$ 'nin sistemik verilmesi hastalığı alevlendirir ve MRG'de yeni lezyon gelişimi neden olur, hastalığın her evresinde sağlıklı kontrollerden yüksektir (4,21,22,35,39). Depresyonun özellikle akut evresinde yüksek bulunur (7,11,40). Depresyonun sonbahar ve kış aylarında daha sık görülmesi IFN- $\gamma$ 'nin mevsimsel salınımının farklı olması ile de ilişkilendirilir (7,11). MS ataklarının da benzer mevsimsel özelliği vardır (35). Bu çalışmada da IFN- $\gamma$  düzeyleri tüm gruplarda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek bulundu. Akut ataklı depresif MS'li hastalarda, depresyon ile Th1 (IFN- $\gamma$ ,TNF- $\alpha$ ) ve Th2 (IL-10, IL-4) sitokinler arasındaki ilişkinin incelendiği yeni bir çalışmada Th1 sitokinlerle depresyon arasında anlamlı ilişki gösterildi (40). Çalışmamızda da MS'li depresif hastalarda Th1 tip sitokinler literatür ile uyumlu olarak anlamlı yüksek bulundu. IFN- $\gamma$  tedavisinden sonra; İn vivo serotonin taşıyıcılarının mRNA düzeylerini arttırdığı, in vitro ise bu taşıyıcıların serotonin geri alımını arttırdığı saptandı (41). IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$ 'nın serotonin

taşıyıcılarının sentezini ve aktivitesini arttırdığı, bu taşıyıcıların da depresyon patogenezi ile ilişkili olduğu ve antidepresanların bunları hedef aldığı kabul görür (40). Spesifik serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ve trisiklik antidepresanların immun hücre parametrelerine etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Antidepresan tedavi sitokin düzeylerini normale çevirir görüşüne karşın, depresyonun olgu ya da hayvan modellerinde klinik düzelme ile eş zamanlı immun hücre fonksiyonlarının etkilenmediği görüşü de literatürde yer alır (8, 36,42). Genelde klinik gözlemler SSGİ ile tedavi edilen depresif olgularda hücresel immun fonksiyonların baskılandığı yönündedir (34). SSGİ'lerinin lenfosit proliferasyonunu ve IFN- $\gamma$ /IL-10 oranını IL-10 salınımını arttırarak; Serotonin prekürsörü olan 5-HT'in ise bu oranı direkt olarak IFN- $\gamma$ 'yı azaltarak düşürdüğü in vitro çalışmalarla saptandı (41,42). Bu da sertralin ya da diğer SSGİ'lerinin T lenfosit süpresyonuna etkilerinin serotonin düzeyini arttırarak değil, proliferatif yanıtı oluşturan diğer reseptörlere bağlanarak olduğunu düşündürür (42). Pellognino ve ark. (43), fluoksetin ve sertralin ile yaptıkları invitro çalışmada her iki SSGİ'ünün de lenfosit proliferasyonunu inhibe ettiğini ve hücre aracılı immun fonksiyonlarda azalmaya neden olduğu gösterdiler. Bunun serotoninin santral ya da periferik etkilerinden mi kaynaklandığı halen tartışmalıdır (32). Maes ve ark. (31,45) da klomipramin, sertralin ve trazodonun IFN- $\gamma$  azalttığını gösterdiler. Paroksetinin sitokinlerin neden olduğu depresyona etkisi yakın zamanda plasebo kontrollü bir çalışma ile desteklendi. IFN- $\gamma$  tedavisi alan malign melanomlu hastalarda, bu sitokinin neden olduğu depresyon plasebo alan grupta %70 iken paroksetin alan grupta ise %20 oranında görüldü (43). Biz de çalışmamızda paroksetin ile tedavi sürecinde yalnızca depresyonu olan grupta IL-6'da, tüm çalışma gruplarında IFN- $\gamma$ 'da 3. ayın sonunda; IL-2'de ise 6. ayın sonunda serum düzeylerinde anlamlı azalma saptadık. IL-6 serum düzeyinde 3 ayın sonunda gözlenen anlamlı azalma daha önce fluoksetin ile yapılan çalışma ile de uyumlu idi (8,44).

Tedavinin 12. haftasında depresyonun kliniği ve HAM puanlarında düzelme olmasına karşın IL-2'de anlamlı azalma saptanmadı. Serum IL-2 düzeyinde anlamlı azalma 6. ayın sonunda gözlemlendi. Bu verinin "antidepresanlar uzun süreli tedavi ile immun sistem ve sitokin süpresyonu yapar" görüşü ile uyumlu olduğu düşünüldü (34). Çalışmada dikkat çeken bir diğer sonuç da IL-2 düzeyindeki azalma tedavi süresince tüm çalışma gruplarında benzer iken IFN- $\gamma$  düzeylerindeki azalmanın IFN- $\gamma$ 1b profilaksi alan grupta 3. ve 6. ayın sonunda daha belirgin olması idi. Bu sonuç IFN- $\gamma$ 1b'nin IFN- $\gamma$  düzeylerinde neden olduğu azalmanın (39) paroksetin ile potansiyelize olabileceği şeklinde yorumlandı.

Bu çalışmada depresyonlu tüm olgularda IL-2 ve IFN- $\gamma$  düzeylerinin yüksekliği saptandı. Bu sonuç depresyon gelişiminde sitokinlerin rolünün varlığını ve MS'de sık görülen depresyonun olası inflamatuvar süreçle ve sitokinlerle ilişkili olduğu hipotezini destekledi. Antidepresan tedavi ile sitokin düzeylerinin klinik düzelmeye paralel olarak düşmesi; SSGİ'lerinin immunomodülatuar etkilerinin varlığını desteklemektedir. Sonuç olarak; RRMS'de gelişen depresyonun inflamatuvar sitokinlerle ilişkili olabileceği, MS olgularında ruhsal tablodaki değişikliklerin daha yakından izlenmesi gerektiği ve antidepresan tedavinin depresyonu düzeltmeye ilaveten MS tedavisine de katkısının olabileceği kanısına varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IM, Eisen K, et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 1996;46:628-32.
2. Patten SB, Beck CA, Williams JVA, et al. Major depression in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61:1524-27.
3. Chwastiak L, Dawn M, Gibbons LE, Sullivan M, et al. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: Epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 2002;159: 1862-68.
4. Zabad RK, Patten SB, Metz LM. The association of depression with disease course in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;64:359-60.



5. Bergh FT, Kümpfel T, Trenkwalder C, Rupprecht R, Holsboer F. Dysregulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis is related to the clinical course of MS. *Neurology* 1999;53:72-8.
6. Caine ED, Schwid SR. Multiple sclerosis, depression, and the risk of suicide. *Neurology* 2002;59:662-3.
7. Connor JT and Leonard EB. Depression, stress and immunological activation: The role of cytokines in depressive disorders. *Life Sciences* 1998;62:583-606.
8. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe, Ranjan R, Desnyder R. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995;35:301-9.
9. Tuğlu C, Kara SH. Depresyon, Sitokinler, Bağışıklık Sistemi. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2003;13:142-50.
10. Pasic J, Levy WC, Sullivan MD. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosomatic Medicine* 2003;65:181-3.
11. Müller N, Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat* 1998;22:1-33.
12. Leonard BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat* 2001;25:767-80.
13. Fassbender K, Schmidt R, Möbner R, Kischka U, Kühnen J, Schwartz A, Hennerici M. Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 1998;55:66-72.
14. Russo S, Kema IP, Fokkema PR, Boon JC, Willemse PHB, de Vries EGE, et al. Tryptophan as a link between psychopathology and somatic states. *Psychosomatic Medicine* 2003; 65:665-71.
15. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *NEJM* 1995;332:1351-62.
16. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis by cytokines:actions and mechanisms of action. *Physiological Reviews* 1999;79:1-71.
17. Morale C, Brouwer J, Testa N, Tirolo C, Barden N, Dijkstra CD, et al. Stress, glucocorticoids and the susceptibility to develop autoimmune disorders of the central nervous system. *Neurol Sci* 2001;22:159-62.
18. Kariagina A, Romanenko D, Ren SG, Chesnokova V. Hypothalamic-Pituitary Cytokine Network. *Endocrinology* 2003;145:104-12.
19. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikiyatri Dergisi* 1996;4:251-9.
20. Kappos L, Johnson K, Kesselring J, Radü EW. Multiple Sclerosis: Tissue Destruction and Repair. Martin Dunitz 2001; London:129-54.
21. Navikas V, Link H. Review: Cytokines and the pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroscience Research* 1996;45:322-33.
22. Gironi M, Bergami A, Brambilla E, Ruffini F, Furlan R, Comi G, Martino G. Immunological markers in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000;21:871-5.
23. Fox EJ. Immunopathology of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:3-7.
24. Stelmasiak Z, Koziol-Montewka M, Dobosz B, Rejdak K. IL-6 and sIL-6R concentration in the cerebrospinal fluid and serum of MS patients. *Med Sci Monit* 2001;7:914-8.
25. Stelmasiak Z, Montewka MK, Dobosz B, Rejdak K, Bartosik-Psujek H, Mitosek-Szewczyk K, et al. Interleukin-6 concentration in serum and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis patients. *Med Sci Monit* 2000;6:1104-8.
26. Martino G, Consiglio A, Franciotta DM, Corti A, Filippi M, Vandebroec K, et al. Tumor necrosis factor alpha and its receptors in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1997;152:51-61.
27. Rieckmann P, Albrecht M, Kitze B, Weber T, Tumani H, Broocks A, et al. Tumor necrosis factor-alpha messenger RNA expression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is associated with disease activity. *Ann Neurol* 1995;37:82-8.
28. Filion LG, Graziani-Bowering G, Matusiewicz D, Freedman MS. Monocyte-derived cytokines in multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol* 2003;131:324-34.
29. Kleine TO, Zwerenz P, Graser C, Zofel P. Approach to discriminate subgroups in multiple sclerosis with cerebrospinal fluid (CSF) basic inflammation indices and TNF-alpha, IL-1beta, IL-6, IL-8. *Brain Res Bull* 2003;61:327-46.
30. Levine J, Barak Y, Chengappa KNR, Rapoport A, Rebey M, Barak V. Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology* 1999;40:171-6.
31. Weizman R, Laor N, Podliszewski E, Notti B, Djaldetti, Bessler H. Cytokine Production in major depressed patients before and after clomipramine treatment. *Biol Psychiatry* 1994;35:42-7.
32. Maes M, Vandoolaeghe, Ranjan R, Bosmans E, Bergmans R, Desnyder R. Increased serum interleukin-1-receptor-antagonist concentrations in major depression. *J Affect Disord* 1995;36:29-36.
33. Brambilla F, Maggioni M. Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:309-13.

34. Mikova O, Yamikova R, Bosmans E, Kenis G, Maes M. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *Eur Neuropsychopharmacology* 2001;11; 203-8.
35. Fabry Z, Sandor M, Sewell D, Reinke E. Nature of immunologic privilege in the central nervous system; Multiple Sclerosis: immunology, pathology, and pathophysiology. (Herndon RM, eds) Demos Medical publishing, New York, 2003;53-77.
36. Seidel A, Arolt A, Rink L, et al. Increased CD56+ natural killer cells and related cytokines in major depression. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 78:83-5.
37. Maes M, Bosmans E, Suy E, Vandervost C, Dejonckheere C, Minner B, Raus J. Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses, interleukin 1-beta, and soluble interleukin-2-receptor production. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1991;84:379-86.
38. Lanquillon S, Krieg JC, Benign-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000;22;370-9.
39. Arnason BGW, Dayal A, Qu ZX, Jensen MA, Genç K, Reder AT. Mechanisms of action of interferon- $\beta$  in multiple sclerosis. *Semin Immunopathol* 1996; 18:125-48.
40. Kahl KG, Kruse N, Faller H, Wei BH, Rieckmann P. Expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  mRNA in blood cells correlates with depression scores during an acute attack in patients with multiple sclerosis. *PNEC* 2002;27;671-81.
41. Morikawa O, Sakai N, Obara H, Saito H. Effects of interferon-alpha, interferon-gamma and cAMP on the transcriptional regulation of the serotonin transporter. *Eur J Pharmacol* 1998;22:317-24
42. Mohr DC, Googkin DE, Islar J, Hauser SL, Geanin CP. Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific TH1 responses in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001; 58:1081-6.
43. Pellegrino TC, Bayer BM. Specific serotonin reuptake inhibitor- induced decreases in lymphocyte activity require endogenous serotonin release. *Neuro-immunomodulation* 2000;8:179-87.
44. Sluzewska A, Rybakowski JK, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowiz K. Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Ann NY Acad Sci* 1995;762: 474-6.
45. Maes M, Song C, Lin AH, Bonaccorso S, Kenis G, et al. Negative immunoregulatory effects of antidepressants: inhibition of interferon- and stimulation of interleukin-10 secretion. *Neuropsychopharmacology* 1999;20;370-9.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. C. Nalan SOYDER KUŞ  
SB Tepecik Eğitim Hastanesi  
Nöroloji Kliniği, Yenişehir, İZMİR  
Tel : 0 232 469 69 69 / 2204-2205  
e-posta: soyder@superonline.com

---