

# Depresyon ve biyolojik belirteçler: Sitokinlerin rolü

Prof. Dr. Ertuğrul Eşel  
Erciyes Ün. Tıp Fak. Psikiyatri AD

# Biomarker (biyolojik belirteç) ne demek ?

- Nesnel olarak ölçülebilen ve normal bir biyolojik sürecin, patolojik bir sürecin ya da bir tedavi müdahalesine bireyin verdiği cevapların göstergesi olarak ele alınabilecek bir özellik

(The Biomarkers Definitions Working Group of the National Institutes of Health, 2001)

# Biomarker (biyolojik belirteç) ne demek ?

- Bir hastalığın varlığı ya da yokluğunu ayırt etmede (**tanısal gösterge**)
- ya da tedavi cevabını tahmin etmede (**tedavi göstergesi**)

faydalı olan bireysel özelliklerdir

- yüksek (>%80) duyarlılık ve özgünlük düzeylerine sahip olması
- tekrar ölçülebilir, güvenilir, ucuz, noninvaziv olması

(Schneider B ve Prvulovic D, 2013)

- Tedavi göstergeleri:
  - moderatör
  - mediatör

Baron ve Kenny (1986)

- Tedavi **moderatörü**: başlangıçta var ve tedaviye cevabı öngördürür
- Tedavi **mediatörü**: belirli bir müdahaleye cevap ile birlikte değişen bir faktör

- MD'un tanısı ve tedavisi için kullanılacak böyle bir gösterge var mı?

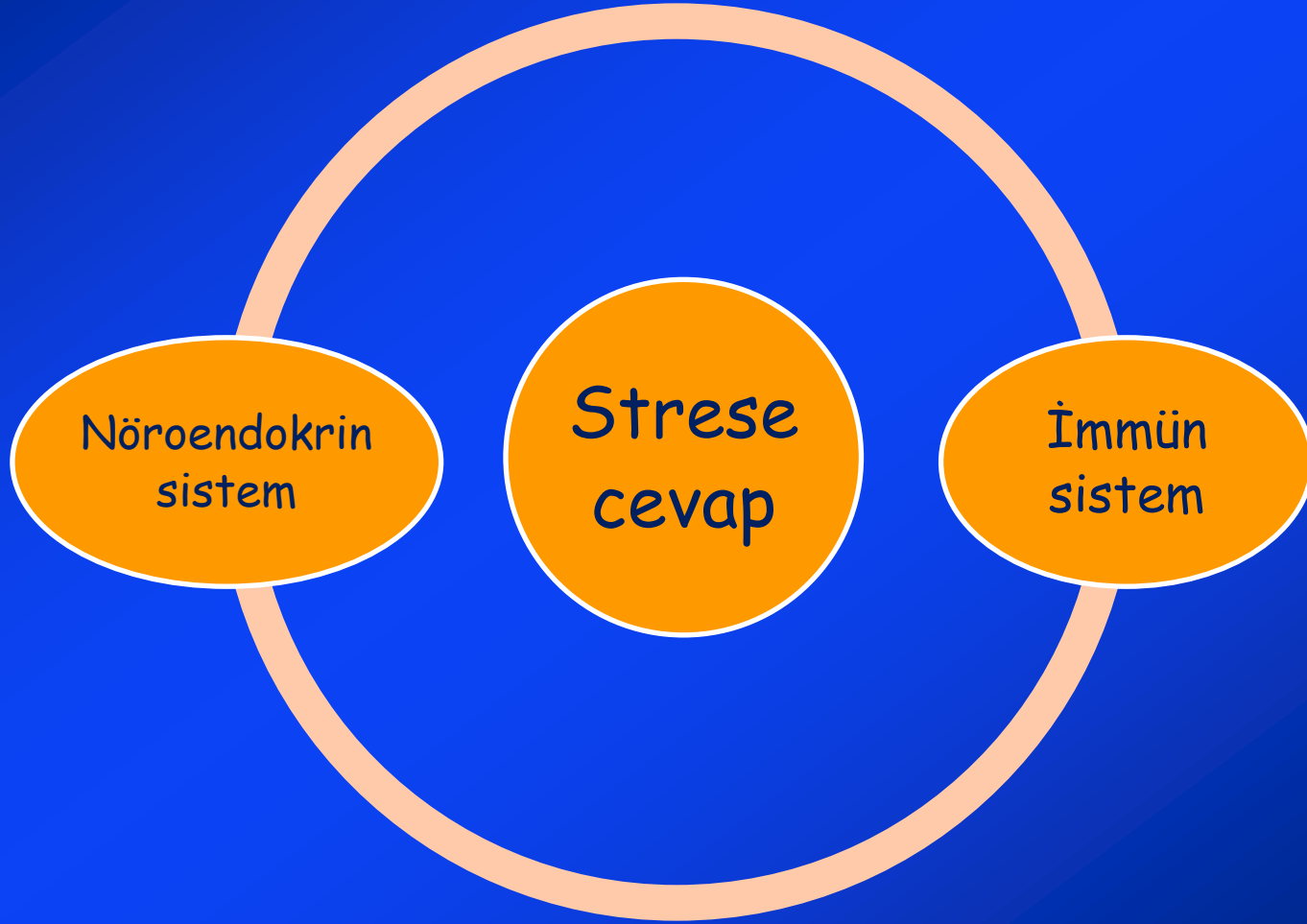
# Sorunlar

- Hayvan modelinin olmayışı
- Heterojenite
- Farklı alt tipler
- Alt gruplandırmanın da sürekli değişimi
- Komorbidite
- Spesifite ve sensitivite sorunu

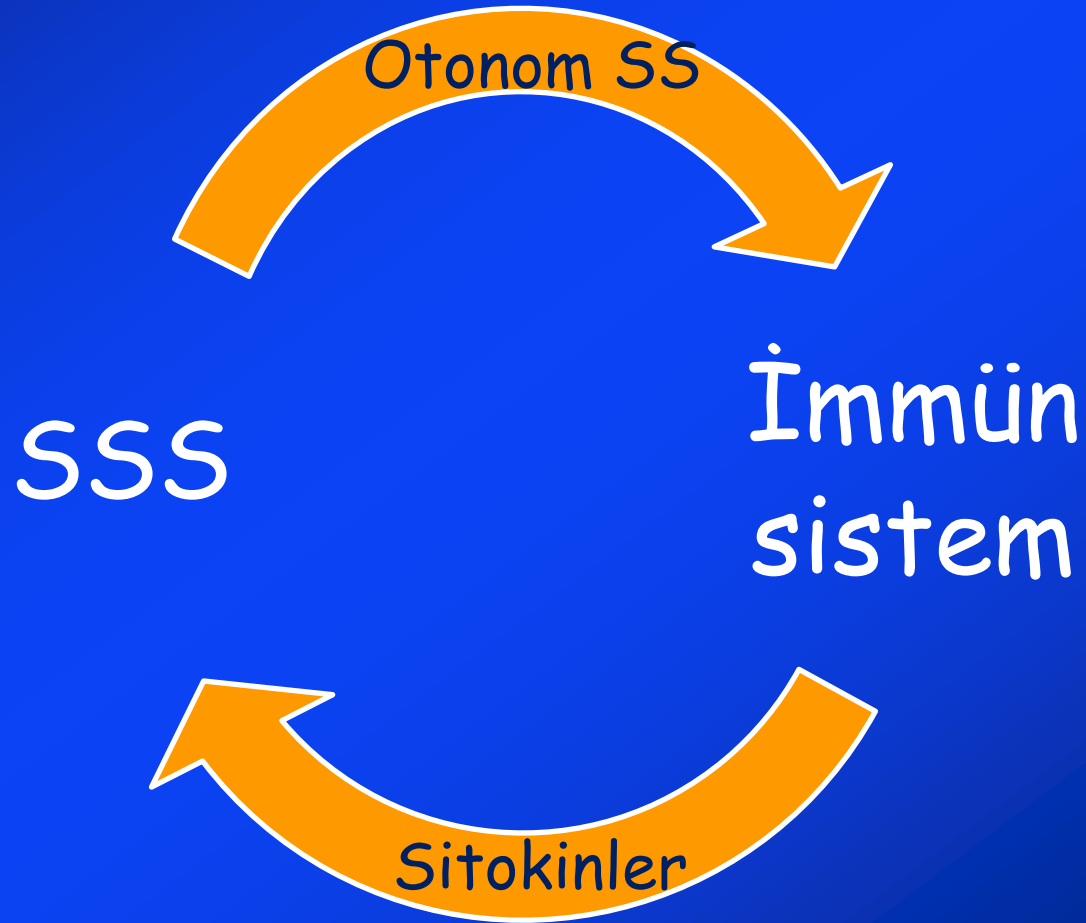


# Sitokinler ve İltihabi Göstergeler

# Sitokinler ve İltihabi Göstergeler



# Sitokinler ve İltihabi Göstergeler



# Sitokinler ve İltihabi Göstergeler



- stresle ilişkili bozukluklarda ve depresyonda inflamatuvar göstergeler yoğun biçimde araştırılmış

# Sitokinler

- İmmün hücrelerce sentezlenen ve immün sistemde haberleşmeyi sağlayan maddeler
- Periferde makrofaj ve T lenfositlerce
- SSS'de nöronlar, endotel hücreleri, astrositler ve mikroglia tarafından sentezlenir


# Sitokinler

- Sitokinler normalde kan beyin bariyerini geçemez
- Ama patolojik durumlarda (enfeksiyonlar, fiziksel hasar, stres) geçebildikleri bildiriliyor

(Jeon SW ve Kim YK 2016)

# Sitokinler

IL-1, IL-2, IL-6 ve  $\text{TNF}\alpha$   proinflamatuvar

IL-4, IL-10 ve IL-13  antiinflamatuvar

# Sitokinler

- Proinflamatuvar sitokinler:  
siklooksijenaz-2'yi aktive ederek PGE2 düzeylerini artırmakta, böylece iltihabi reaksiyonları indüklemekteler
- Kronik iltihabi durumlarda proinflamatuvar sitokinler artar, antiinflamatuvar sitokinler azalır



# Sitokinler

- İmmün sistem SSS'i sitokinleri aracılığıyla etkiler ve bu şekilde beyin işlevleri ve emosyonları düzenler

# Sitokinler beyinde:

- beyin gelişimi
- nöronal bütünlük
- nörogenez
- sinaptik remodeling
- nörotransmitter sistemleri üzerine etki

(Haroon E ve ark. 2012, Yirmiye R ve Goshen I 2011)

# Sitokinler - Depresyon

## Depresyonun iltihabi hipotezi:

- Şiddetli fiziksel ya da psikolojik stresin yol açtığı immün sistemdeki dengesizlik SSS'i etkileyerek psikopatolojilere neden olabilir
- Depresyon strese adaptasyonda yetersizlik ve buna bağlı anormal iltihabi cevap ve sitokinlerce oluşturulmaktadır

(Jeon SW ve Kim YK 2016)

# Major depresyon ile inflamasyonun bağlantısı:

- Major depresyonluların üçte birinde herhangi bir tıbbi hastalık yokken bile periferik inflamatuvar göstergelerde artış
- İnflamatuvar hastalıklarda beklenenden yüksek oranda depresyon
- Hastalıkları nedeniyle sitokinlerle tedavi edilenlerde artmış depresyon riski

(Krishnadas R ve Cavanagh J, 2014)

# Major depresyon ile inflamasyonun bağlantısı:

- Hayvanlara sitokin enjeksiyonu ile depresyon benzeri davranışlar
- Sitokinlerin depresyonla yakından ilişkili olan HPA eksen ve NE sistemini etkilemesi
- Enfeksiyonlar sırasında görülen «sickness behaviors»

(Jeon SW ve Kim YK 2016)

# Major depresyon ile inflamasyonun bağlantısı:

- Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların unipolar ve bipolar depresyonun tedavisinde destekleyici olabildiklerine dair bulgular

(Akhondzadeh S ve ark. 2009, Nery FG ve ark. 2008)

- TNF $\alpha$  antagonisti infliximab'ın dirençli depresyonlularda faydalı olabilmesi

(Raison CL ve ark. 2013)

# Sitokinler - Depresyon

- MD'da serum ve plazma **IL-1, IL-6, TNF $\alpha$**  ve **CRP** düzeyleri artmış

(Dowlati Y ve ark. 2010, Han Q-Q ve Yu J 2014, Young JJ ve ark. 2014)

- Antidepresanlarla bu artış normalize oluyor

(Steptoe A ve ark. 2007, Tuđlu C ve ark. 2003, Strawbridge R ve ark. 2015)

# Sitokinler - Depresyon

- Suisid girişiminde bulunan depresyonlu hastalarda BOS'ta **IL-6** düzeyleri artmış  
(Levine J ve ark. 1999)

- Artmış BOS **IL-6** düzeyi depresyonun şiddeti ile korele

(Lindqvist D ve ark. 2009, Martinez JM ve ark. 2011)



# Sitokinler depresyonun alt tiplerinde farklı mı?

- **Suisid girişimi** olan, **suisid fikirleri taşıyan** ya da **geriatrik** depresyonda TNF $\alpha$  ve IL-6 daha yüksek

(Sublette ME ve ark. 2011, Janelidze S ve ark. 2011)

- **Atipik** depresyonlularda tipik depresyonlulara kıyasla artmış IL-6 ve CRP düzeyi

(Rudolf S ve ark. 2014, Hickman RJ ve ark. 2013)

# Sitokinler depresyonun alt tiplerinde farklı mı?

- **Melankolik** depresyonlularda kontrollerden daha yüksek CRP ve IL-6 düzeyleri

(Karlovic D ve ark. 2012)

- Depresyonu olan **gebelerde** de artmış IL-1, IL-6 ve TNF $\alpha$  düzeyleri

(Leff-Gelman P ve ark. 2016)

# Sitokinler - Depresyon

- Sitokin düzeylerindeki değişiklikler depresyon ya da alttiplerinin tanısı için biyolojik gösterge olabilir mi?

# Sitokinlerin depresyona yol açma yolları:

- Nörotransmitterleri etkileme
- Glial hücrelerde IDO'ı uyararak serotonin azalması ve glutamat toksisitesi
- GR direncine yol açarak HPA eksen aktivitesini artırma
- BDNF etkinliğini azaltarak nöroplastisiteyi bozma

(Felger JC ve Lotrich FE 2013, Han Q-Q ve Yu J 2014, Young JJ ve ark. 2014)

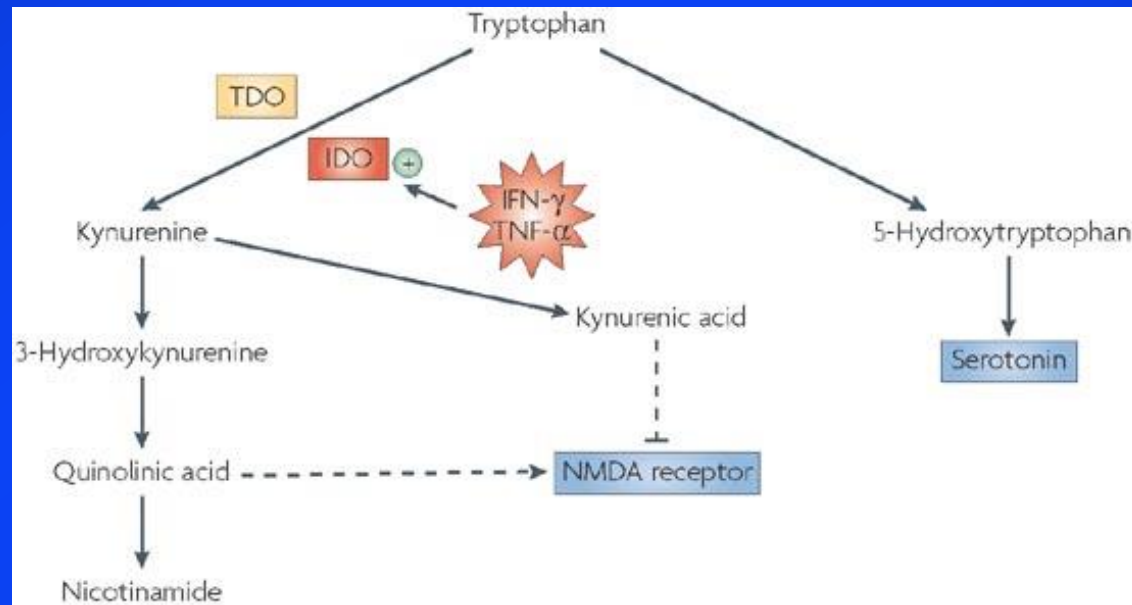
# Sitokinlerin depresyona yol açma yolları:

- Sitokinler nörotransmitterleri etkiler:
  - Proinflamatuvar sitokinler periferik ve merkezi serotonin aktivitesini etkiler
  - IL-1'in periferden enjeksiyonu rafe nükleusunda **5-HT** düzeylerini, hipokampus ve prefrontal kortekste **serotonin** ve **dopamin** döngüsünü, hipotalamus ve hipokampusta **NE** döngüsünü artırır

(Clement HW ve ark. 1997, Zalcman S ve ark. 1994)

# Sitokinlerin depresyona yol açma yolları:

- Sitokinler - IDO:
  - IL-1 ve diğer proinflamatuvar sitokinler glial hücrelerde IDO enzim aktivitesini artırır



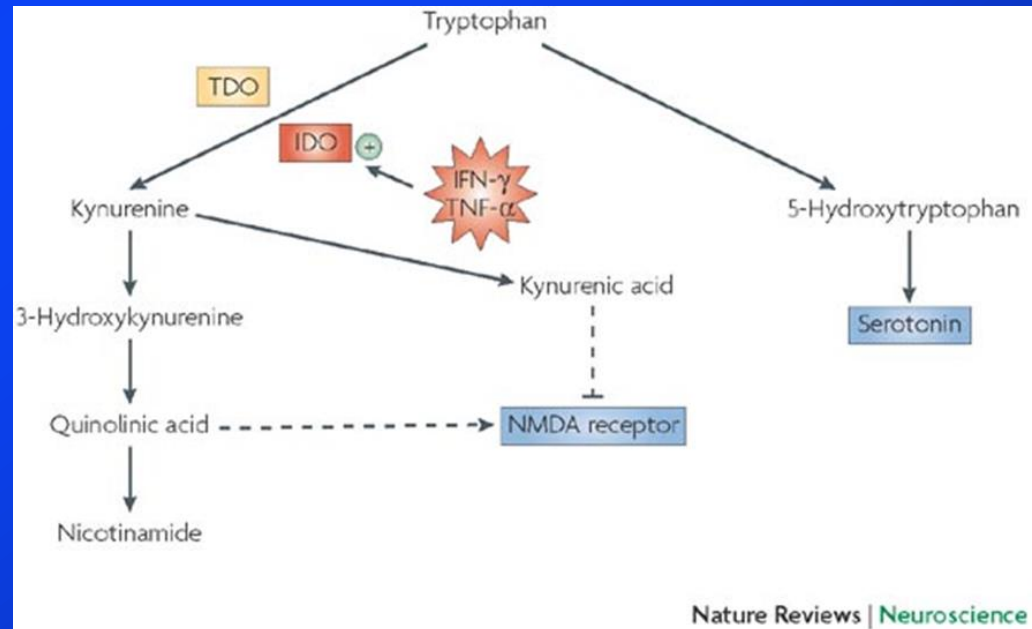
# Sitokinlerin depresyona yol açma yolları:

- Sitokinler - IDO:

- merkezi serotonin sentezinde azalma
- quinolinic asit düzeylerinde artış

➔ glutamat toksisitesi ve nörodejenerasyon

(Raison CL ve ark. 2009,  
Leonard BE ve ark. 2006,  
Ting KK ve ark. 2009)



# Sitokinlerin depresyona yol açma yolları:

- Sitokinler - HPA eksen:
  - IL-1, IL-6 ve TNF $\alpha$  gibi sitokinler hipotalamus PVN'tan CRH salımını artırır  
(Dunn AJ 2000, McKay MS ve Zakzanis KK 2010)
  - Depresyonda GR direnci olduğu için artan kortizol proinflamatuvar sitokinleri baskılayamaz



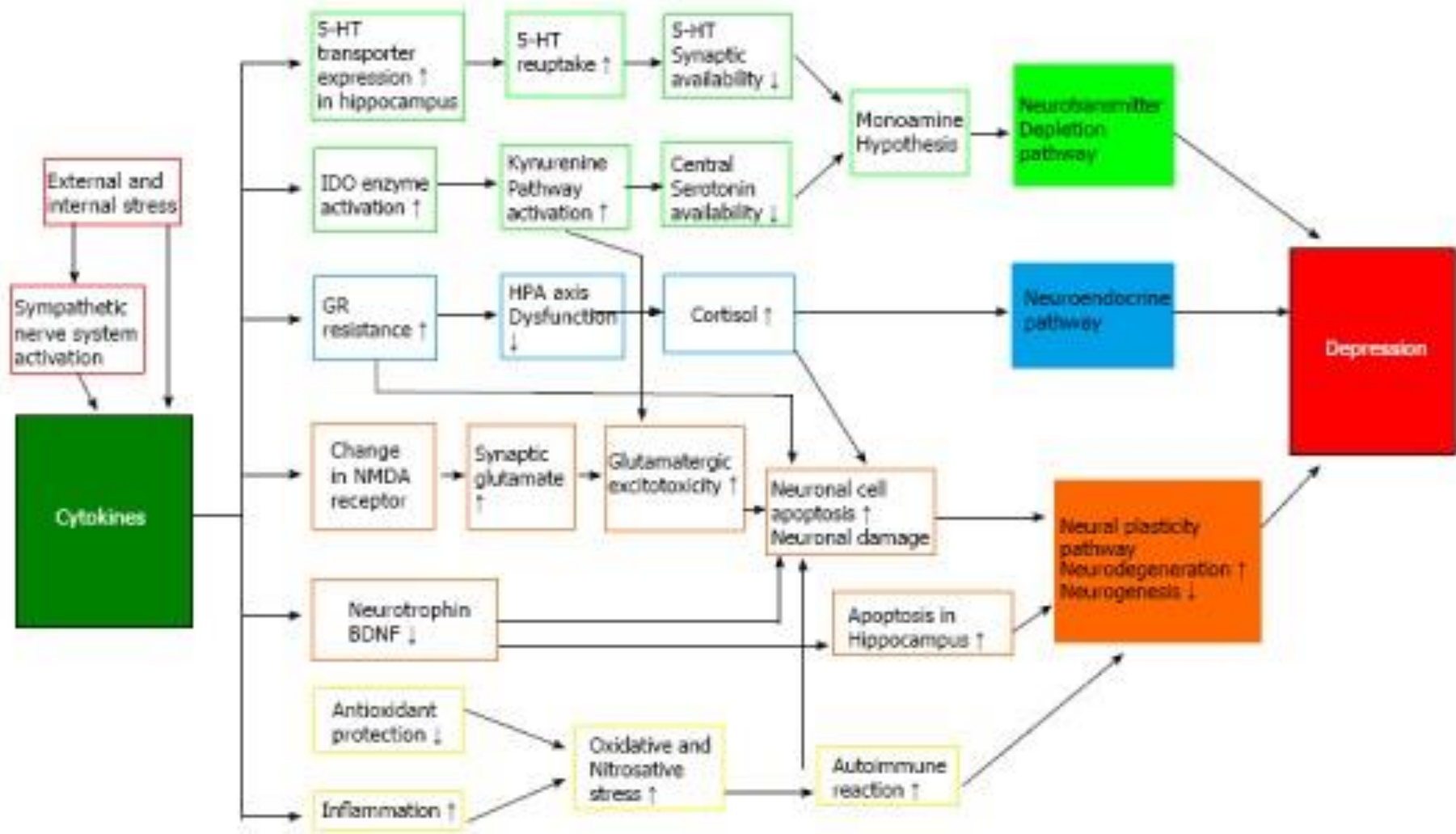
# Sitokinlerin depresyona yol açma yolları:

- Proinflamatuvar sitokinler doğrudan BDNF düzeyini azaltarak da nörogenezisi baskılamakta

(Sharma ve ark. 2008, Jeon SW ve Kim YK 2016)

- **IL-1, IL-6 ve TNF $\alpha$**  hipokampal nörogenezisi baskılamakta

(Iosif RE ve ark. 2006, Kaneko N ve ark. 2006, Monje ML ve ark. 2003)



Jeon SW ve Kim YK 2016'dan alınmıştır

# Sitokin - depresyon hipotezi evrimsel açıklama:

- Modern insanlar inflamasyona doğru bir genomik eğilim (bias) taşırlar
- Bu insanın evrimsel tarihindeki bir hayli patojenik çevrede hayatta kalmayı ve üremeyi artırıcı bir adaptasyondur
- Depresyon eğilimi de böyle bir düşman çevrede kişiyi koruyucu olan bir davranışsal repertuardan (hastalık davranışından) evrilmiştir

(Miller AH ve Raison CL 2015)

# Sitokinler - depresyon tedavisi

- Metaanalizlerde özellikle **SSRI**'ların **IL-1**, **IL-6** ve **TNF $\alpha$**  düzeylerini azalttığı

(Hannestad J ve ark. 2011)

- EKT tedavisinin plazma **TNF $\alpha$**  düzeylerini düşürdüğü

(Hestad KA ve ark. 2003)

# Sitokinler - depresyon tedavisi

## Antidepresanlar:

- Periferik ve merkezi üretim hücrelerinde doğrudan proinflamatuvar sitokin sentezini azaltarak
- Dolaylı olarak antidepresanların oluşturduğu nörotransmitter aktivite değişikliklerinin immün hücrelere etkisiyle sentezin değiştirilmesi ile

# Sitokinler - depresyon tedavisi

## Antidepresanlar:

- Sitokinlerin indüklediği GR'ını düzelterek
- IDO aktivitesini inhibe ederek
- Makrofaj ve lenfositlerde doğrudan antiinflamatuvar sitokin sentezini uyararak depresyondaki sitokin etkisini geri döndürüyor olabilir

(Jeon SW ve Kim YK 2016)

# Sitokinler: tedaviye cevabı öngörür mü ?

Birçok çalışma ve metaanaliz:

- Tedaviden önce artmış plazma **IL-6 ve TNF $\alpha$**  düzeyleri tedaviye yetersiz cevabın yordayıcısı

(O'Brien SM ve ark 2007, Lanquillon S ve ark 2000, Strawbridge R ve ark. 2015)

- Tedavi öncesi yüksek **TNF $\alpha$**  düzeyleri sitaloprama cevapsızlıkla ilişkili

(Eller T ve ark 2008, Strawbridge R ve ark. 2015)

# Depresyonda sitokin hipotezinin eksiklikleri

- Artmış proinflamatuvar sitokinler depresyonun nedeni mi, yoksa depresyon belirtilerine eşlik eden etyolojiden bağımsız bir patoloji mi
- Depresyonda sitokin artış düzeyleri sistemik enfeksiyon ve inflamasyonlarla kıyaslandığında çok düşük (O hastalıklarda çok daha yüksek artışlar varken neden çoğunda depresyon olmaz)



# Sonuç

- Depresyonun pro ve anti inflamatuvar sitokinler arasındaki bir dengesizlikle gittiği ve antidepresan tedavinin bunu düzelttiği söylenebilir.
- Bu alandaki sonuçlar sitokinlerin depresyonun tanısında ve tedaviye cevabında bir biyolojik gösterge olarak kullanılabileceğini de düşündürmektedir.

# Sonuç

- Ancak bu sonuçlardan yola çıkarak depresyonun primer bir inflamatuvar hastalık olduğunu ileri sürmek bugün için mümkün görünmemektedir
- En fazla iltihabi süreçlerin depresyonun biyolojik mekanizmalarına ve tedavi cevabına katkı yaptığı ileri sürülebilir