

Majör Depresyonda Hassas C-Reaktif Protein Düzeyleri ve Tedavi ile İlişkisi

Medaim Yanık¹, Özcan Erel², Abdurrahman Altındağ¹, Mahmut Katı¹

ÖZET:

Majör depresyonda hassas C-reaktif protein düzeyleri ve tedavi ile ilişkisi

Amaç: Majör depresyonda C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Hassas CRP yöntemi ile (high sensitive, hs-CRP) CRP'deki daha küçük değişimler saptanabilir. Literatürde majör depresyonlu hastalarda hs-CRP yöntemi ile CRP düzeylerini araştırarak herhangi bir çalışma yoktur. Bu çalışmada Majör depresyonlu hastaların hs-CRP düzeylerinin araştırılıp sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Klinik olarak majör depresyon tanısı konulan 23 kişi ve 26 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Depresyonun şiddeti Hamilton Depresyon Ölçeği'nin (HDÖ) 17 maddelik formu ile belirlendi. Hasta grubunda hs-CRP düzeyleri başlangıçta ve 8 haftalık antidepresan kullanımından sonra olmak üzere iki kez ölçüldü.

Bulgular: Majör depresyonlu hastaların tedavi öncesi hs-CRP düzeyleri 0.75 ± 0.34 mg/dl, tedavi sonrası hs-CRP düzeyleri 0.76 ± 0.48 mg/dl olarak bulundu. Kontrol grubunun hs-CRP düzeyleri ise 0.71 ± 0.49 mg/dl olarak saptandı. Majör depresyonlu hastaların hs-CRP düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ayrıca tedavi öncesi ve tedavi sonrası hs-CRP düzeylerinde de değişme saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuçlar: Normal CRP ölçüm yöntemine göre serum CRP düzeyini 30 kat daha hassas düzeyde saptayabilen, hs-CRP yöntemi ile yapılan bu çalışmanın sonuçları majör depresyonlu hastalarda CRP düzeylerinin kontrol gruplarına göre farklı olmadığını ve antidepresan tedaviyle değişmediğini göstermiştir.

Anahtar sözcükler: hassas C-reaktif protein, hs-CRP, C-reaktif protein, akut faz yanıtı, depresyon

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:9-13

ABSTRACT:

The relationship between high sensitive C-Reactive protein levels and treatment response in patients with major depression

Objective: Many previous studies conducted about the levels of C-reactive protein (CRP) in patients with major depression presented contradictory results which might be a result of limitations in measurement of serum levels of CRP. However, even minor alterations of CRP levels can be determined with using recently developed high sensitive CRP (hs-CRP) measurement method. Till now, there have not been any studies investigating for CRP levels in major depressive patients using hs-CRP method. The aim of this study was to determine serum hs-CRP levels in patients with major depression who were treated with various antidepressants and to compare with those of healthy controls.

Methods: Twenty-three patients who are diagnosed clinically as major depression and 26 healthy controls were included in this study. The severity of the depression was quantified with 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). Serum hs-CRP levels were measured before and after antidepressant treatment of eight weeks.

Results: Serum hs-CRP levels were found as 0.75 ± 0.34 mg/dl and 0.76 ± 0.48 mg/dl before and after treatment respectively in major depression group. The difference was not statistically significant according to paired samples T test ($p > 0.05$). The level of healthy group was 0.71 ± 0.49 mg/dl and the difference between control group and major depression group was also insignificant ($p > 0.05$).

Discussion: The results of this study showed that serum CRP levels in major depressive patients as measured with hs-CRP measurement method – a 30 fold more sensitive method for CRP serum levels than the methods used in previous studies – do not show any significant differences from healthy control group and do not change in quantity with various antidepressant treatments.

Key words: high sensitive C reactive protein, hs-CRP, C-reactive protein, acute phase response, depression

Bull Clin Psychopharmacol 2004;14:9-13

GİRİŞ

¹Yrd. Doç. Dr., Psikiyatri AD, ²Doç. Dr. Biokimya AD, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa - Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Medaim Yanık, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, 63200, Şanlıurfa - Turkey

Telefon / Phone: +90-414-314-1170/1204
Faks / Fax: +90-414-315-1181

Elektronik posta adresi / E-mail address: medaim@hotmail.com, medaim@harran.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance: 26 Şubat 2004 / February 26, 2004

Depresyonla immün-inflamatuvar yanıt arasında ilişki olduğu uzun zamandır bilinmektedir (1). Endojen interferon üretimine sebep olan grip, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit gibi pek çok viral hastalıkta; hastalık davranışı (sickness behaviour) olarak bilinen

emosyonel ve davranışsal değişikliklerin olduğu bilinmektedir (2). Sitokin özelliği olan interferon-alfa tedavisi sırasında %50 'yi geçen oranda depresyon oluşmakta ve bu tablo antidepresan tedaviye cevap vermektedir (3). Stresle aktif hale gelen sitokinlerin kortikotropin salıncı hormon (CRH) salınımını uyararak hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksenin aktivasyonuna ve hiperkortizolemiye

yol açtığı ve depresyonda görülen yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, uyku bozuklukları, anhedoni ve psikomotor aktivitede azalma gibi semptomların ortaya çıktığı bildirilmiştir (4,5). Sonuçta depresyonun bağışıklık sistemini olumsuz yönde etkilediği kabul edilmektedir (6).

Akut faz yanıtı, stres ya da bir travmanın olumsuz etkilerine karşı, organizmayı hazırlıklı hale getirmek amacıyla oluşan bir dizi reaksiyon olarak tanımlanmıştır (7). İnflamatuvar yanıtın erken döneminde akut faz reaktanları olan haptoglobulin, alfa-1 (α -1) asit glikoprotein, α -1 antitripsin, hemopeksin ve C reaktif protein (CRP) serum düzeylerinde artma olur (8). Major depresyonda akut faz proteinlerinde değişim olduğuna dair çalışmalar vardır (8,9). Ayrıca hayvan çalışmalarında da uzun süreli strese maruz bırakma sonrası akut faz yanıtında artma olduğu bildirilmiştir (10).

Akut faz yanıtında önemli bir parametre olan CRP molekülü, sağlıklı insanlarda kanda eser miktarda bulunur. Normal değeri 0.06-0.82 mg/dl arasındadır (11). Sağlıklı kişilerde serum konsantrasyonları çok düşük olduğu halde immünitesi yeterli olan hastalarda akut faz cevabının başlamasıyla serum CRP konsantrasyonu hızla yükselir ve 24 saat içinde 1000 kat artabilir (12). CRP'in dolaşımdaki yarılanma ömrü 19 saattir ve akut faz cevabı veya ona neden olan olay devam ettikçe yüksekliğini korur. Depresyonda CRP düzeyleri ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir: bazı çalışmalarda yüksek bulunmuşken (13-15) bazı çalışmalarda fark bulunmamıştır (9,16,17).

Hassas CRP (high sensitive, hs-CRP) yöntemi ile CRP düzeyindeki çok düşük değişimler saptanabilir. Klasik yöntem CRP 'in kandaki ancak 0.3 mg/dl düzeyindeki bir artışını ölçebilirken, hs-CRP yöntemi 0.01 mg/dl düzeyindeki bir değişikliği bile kolaylıkla saptayabilmektedir. Bu durum, hs-CRP ölçüm yönteminin klasik CRP ölçüm yönteminden 30 kat daha hassas olduğu anlamına gelmektedir. Bu nedenle hs-CRP yöntemi ile kandaki CRP düzeylerini ölçmek, literatürdeki depresyon hastalarında CRP ile ilgili çalışmaların çelişkili sonuçlarına kesinlik ve açıklık getirebilir.

Bilgimize göre majör depresyonlu hastalarda klasik yöntemlerle CRP düzeylerini araştıran çok sayıda çalışma varken, hs-CRP yöntemiyle ölçüm yapan ulusal ve uluslararası literatürde herhangi bir çalışma yoktur. Bu çalışmada, majör depresyonlu hastalarda kontrollere göre, hs-CRP yöntemiyle CRP düzeylerinde fark olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Harran Üniversitesi Psikiyatri Polikliniğine ardışık olarak başvuran, DSM-IV kriterlerine göre klinik olarak majör depresyon tanısı konulan 26 hasta ve kontrol grubu olarak 26 sağlıklı birey alındı. Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, sigara içimi ve beden kitle indeksi açısından eşleştirildi. Depresyonun şiddetini belirlemek için Hamilton Depresyon Ölçeğinin (HDÖ) 17 soruluk formu kullanıldı (18). HDÖ, çalışmanın başlangıcında ve 8 haftalık antidepresan kullanımından sonra yeniden uygulandı hs-CRP düzeyi tedavi öncesinde ve 8 haftalık antidepresan tedavi sonrasında olmak üzere 2 defa ölçüldü. Antidepresan olarak fluoksetin (n=6, 20-40 mg/gün), sertralin (n=5, 50-100 mg/gün), citalopram (n=5, 20-40 mg/gün), venlafaksin (n=4, 150-300 mg/gün), fluvoksamin (n=4, 100-200 mg/gün) kullanıldı. HDÖ'nde başlangıç puanına göre %50 oranında azalma tedaviye yanıt kriteri olarak alındı. 3 kişi, tedaviye yanıtızsız olarak kabul edildi. Sekiz haftalık tedaviyi tamamlamayan 3 kişi çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar, en az 6 hafta öncesinden herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Hasta grubundan alkol veya madde bağımlılığı öyküsü olanlar, akut enfeksiyonu ve kronik tıbbi hastalığı olanlar çalışmadan dışlandı. Kontrol grubunda en az 6 haftadır herhangi bir ilaç kullanmıyor olması, psikiyatrik hastalık öyküsüne sahip olmaması, akut enfeksiyonun ve kronik tıbbi hastalığının olmaması şartları arandı. Çalışmaya katılanlar bilgilendirildi ve gönüllü olduklarına dair yazılı onay alındı.

Kan örnekleri tüplere alındı ve santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri çalışılana kadar -20°C'de donduruldu. Serum hs-CRP düzeyleri ticari olarak bulunan Scil marka kit ve Abbott marka ve Aeoset model otomatik analizör kullanılarak ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubunun serum hs-CRP değerleri arasındaki farklar student t testi ile, hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası arasındaki farkın önemi paired-samples t test ile değerlendirildi. HDÖ ile hs-CRP arasındaki ilişkinin araştırılması için Pearson korelasyon analizi yapıldı. İstatistik analizleri SPSS Windows programının 11.01 versiyonu kullanılarak gerçekleştirildi (SPSS Inc.USA).

BULGULAR

Majör depresyonu olan grup ile kontrol grubu ara-

sında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu. İki grubun sosyo-demografik ve klinik bilgileri Tablo 1'de gösterildi. Tablo 2'de gösterildiği gibi majör depresyonlu hastaların hs-CRP düzeyleri tedavi öncesi 0.753 ± 0.335 mg/dl, tedavi sonrası 0.759 ± 0.478 mg/dl olarak bulundu. Kontrol grubunun hs-CRP düzeyleri ise 0.712 ± 0.490 mg/dl olarak saptandı. Tedavi sonrası hs-CRP düzeylerinin hem tedavi öncesine ve hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı yoktu ($p>0.05$). HDÖ ile hs-CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon saptanmadı.

çok çalışmada tekrarlanmıştır (10,13,14). Ayrıca CRP yük-sekliğinin lityum ve antidepresan tedavisi ile azaldığı bildirilmiştir (9,19). Tüm bu çalışmalarda ana yorum depresyonda immün ve inflamasyon yanıtının olduğu şeklindedir. Bu bulguların aksine, depresyon hastalarında akut faz cevabında artma olmasına rağmen; CRP düzeylerinin farklı olmadığını bildiren çok sayıda çalışma da vardır (9,17,20,21).

Depresyondaki CRP çalışmalarındaki bu çelişkili sonuçlar CRP ölçümünde düşük orandaki değişimlerin ölçülebilmesi ile ilişkili olabilir. Klasik yöntemle CRP'in

Tablo 1. Majör depresyonlu hastaların ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik bilgileri

	Depresyon n= 23 (ort ± SS)	Kontrol n= 26 (ort ± SS)	p
Yaş	34,1 ± 13,7	35,7 ± 15,8	>0,05
Cinsiyet(E/K)	13/10	14/12	>0,05
HDÖ (Tedavi öncesi)	23,58 ± 6,12		
HDÖ (Tedavi sonrası)	9,06 ± 3,03		
Hastalık süresi (ay)	15,18 ± 13,38		

Tablo 2. Majör depresyonlu hastaların tedavi öncesi-sonrası serum hs-CRP düzeylerinin sağlıklı bireylerinkine göre karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi	Depresyon n= 23 Tedavi sonrası	p*	Sağlıklı Bireyler n= 26	p**
Serum Hs-CRP, mg/dl	0,753 ± 0,335	0,759 ± 0,478	>0,05	0,712 ± 0,490	>0,05

*: paired-samples T testine göre önemlilik düzeyi, **: student t testine göre önemlilik düzeyi

TARTIŞMA

Çalışmamızda majör depresyonlu hastalarda kontrol grubuna göre hs-CRP düzeylerinde farklılık bulunmadı. Literatürde sonuçlarımızı karşılaştırabileceğimiz herhangi bir hs-CRP çalışması bulunmamaktadır. Bu nedenle bulgularımızı klasik yöntemle ölçüm yapılan, yayımlanmış çok sayıdaki CRP düzeyiyle ilgili çalışmalarla kıyaslamak gereklidir. Literatürdeki, klasik yöntemle ölçüm yapılan CRP çalışmalarının sonuçları da çelişkilidir. Depresyondaki akut faz cevabı ile ilgili ilk çalışmalar Maes ve ark. (1992) tarafından yapılmıştır (8). Bu yazarlar depresyonlu hastalarda kontrollere göre pozitif akut faz proteinlerinde; haptoglobulin, α -1 antitripsin, haptoglobulin, α -1 asitglikoprotein ve CRP serum düzeylerinde artma, albümin ve transferin gibi negatif akut faz proteinlerinde ise azalma saptamışlardır (8). CRP düzeyindeki yükseklik bulgusu daha sonra bir

kandaki 0.3 mg/dl düzeyleri ölçülebilirken yeni geliştirilen hs-CRP ölçüm yöntemiyle CRP'in 0.01 mg/dl değerleri ölçülebilmektedir. Bu durum hs-CRP'in CRP'den 30 kat daha hassas olduğu anlamına gelir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve ilaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA), hs-CRP'in bu üstünlüğünden dolayı, aktif hastalığı olmayan kişilerde kardiyovasküler riski belirlemek için ölçüt olarak kullanılmasını onaylamıştır. Ayrıca hs-CRP'in kardiyovasküler riski belirlemek yanında diyabet, akut pankreatit ve lumbal disk hernilerinde kullanımı ile ilgili çalışmalar da vardır (22-25).

Bizim çalışmamız ayaktan takip edilen depresyonlu hasta grubunda yapılmıştır. Yatan hasta grubunda depresyon şiddetinin daha fazla olduğu kabul edilmektedir. Bu çalışmanın ileri bir şekli yatan hasta grubunda yapılması şeklinde olabilir. Literatürde özellikle tedaviye dirençli depresyonlarda CRP düzeylerinin daha

yüksek olduğu bildirilmektedir (26). Bu özellik göz önüne alınarak tedaviye dirençli depresyonu olanlar ile tedaviye cevap anan hastalarda hs-CRP bakılması yeni bir çalışma olabilir. Ayrıca çalışmamızın diğer bir sınırlılığı depresyonun alt tiplerinin belirlenmemiş olmasıdır. Depresyonlu hastaların alt tipleri belirlenerek, alt tipler arasında hs-CRP düzeylerinin araştırılması, ileri bir çalışma şekli olabilir. Özellikle melankolik özellikli

depresyonlarda çalışmamız tekrarlanabilir.

Sonuç olarak, majör depresyonda klasik CRP ölçüm yöntemiyle yapılan çalışmaların çelişkili sonuçlarının durumu, bizim çalışmamızla yeni bir aşamaya gelmiştir. Hs-CRP ölçüm yöntemi klasik CRP ölçüm yöntemlerinden daha hassas ölçüm yapabildiğinden dolayı, bizim çalışmamız majör depresyonda CRP düzeylerinin değişmediği yönünde kuvvetli bulgular sunmaktadır.

Kaynaklar:

1. Hansen-Grant SM, Pariante CM, Kalin NH. Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, (editors). Textbook of psychopharmacology, 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1998:171-194
2. Kent S, Bluth RM, Kelley KW. Sickness behaviour as a new target for drug development. Trends Pharmacol Sci 1992;13:24-28
3. Capuron L, Gurnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, Miller AH. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. Neuropsychopharmacology 2002;26:643-652
4. Sternberg EM, Chrousos GP, Wilder RL, Gold PW. The stress response and the regulation of inflammatory disease. Ann Intern Med 1992;117:854-866
5. Ershler WB. Interleukin-6: A cytokine for gerontologists. J Am Geriatr Soc 1993;41:176-181
6. Maes M. Evidence for an immune in ajor depression: a review and hypothesis. Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1995;19:11-38
7. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. New Engl J Med 1999;340:448-454
8. Maes M, Scharpe S, van Grootel L, Uyttenbroeck W, Cooreman W, Cosyns P, Suy E. Higher a antitrypsin, haptoglobin, ceruloplasmin and lower retinal binding protein plasma levels during depression: further evidence for the existence of an acute phase response. J Affect Disord 1992;24:183-192
9. Tuğlu C, Kara SH, Çalıyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. Psychopharmacology 2003;170:429-433
10. Sluzewska A, Nowakowska E, Gryska K, Mackiewicz A. Haptoglobin levels in a chronic mild stress model of depression in rats before and after treatment. Eur Neuropharmacol 1994;4:302
11. Painter PC, Cope JY, Smith JL. Reference information for the clinical laboratory. In: Burtis CA, Ashwood ER (editors). Tietz textbook of clinical chemistry. 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999:1808
12. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. Ann NY Acad Sci 1982;389:39-48
13. Danner M, Kasl SV, Abramson JL, Vaccarino V. Association between depression and elevated C-reactive protein. Psychosom Med 2003;65:347-356
14. Berk M, Wade AA, Kuschke RH, Kerr AO. Acute phase proteins in major depression. J Psychosom Res 1997;43:529-534.
15. Maes M, Scharpe S, Bosmans E, Vandewoude M, Suy E, Uyttenbroeck W, Cooreman W, Vandervorst C, 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;16:501-515
16. Tiemeier H, Hofman A, van Tilj HR, Kiliaan AJ, Meijer J, Breteler MM. Inflammatory proteins and depression in the elderly. Epidemiology 2003;14:103-107
17. Rothermundt M, Arolt V, Peters M, Gutbrodt H, Fenker J, Kersting A, Kirchner H. Inflammatory markers in major depression and melancholia. J Affect Disord 2001;63:93-102
18. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neorol Neurosurg Psychiat 1960;23:56-62
19. Hornig M, Goodman DBP, Kamoun M, Amsterdam JD. Positive and negative acute phase proteins in affective subtypes. J Affect Disord 1998;49:9-18
20. Joyce PR, Hawes CR, Mulder RT, Sellman JD, Wilson DA, Boswell DR. Elevated levels of acute phase proteins in major depression. Biol Psychiatry 1992;32:1035-1041
21. Maes M, Scharpe S, Bosmans E, Vandewoude M, Suy E, Uyttenbroeck W, Cooreman W, Vandervorst C, 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;16:501-515
22. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000;342:836-843
23. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001;18:327-334

24. Immura T, Tanaka S, Yoshida H, Kitamura K, Ikegami A, Takahashi A, Niikawa J, Mitamura K. Significance of measurement of high-sensitivity C-reactive protein in acute pancreatitis. *J Gastroenterology* 2002;37:935-938
25. Sugimori K, Kawaguchi Y, Morita M, Kitajima I, Kimura T. High-sensitivity analysis of serum C-reactive protein in young patients with lumbar disc herniation. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:1151-1154
26. Sluzewska A, Sobieska M, Rybakowski JK, Amsterdam JD, Bosmans E. Changes in immunological parameters in refractory depression. *Eur Neuropsychopharmacology* 1996;6:226