

## ARASTIRMA:

# AKUT STRES VE DEPRESYONDA İMMÜN CEVAPLAR<sup>x</sup>

Dr. Ishak ÖZKAN\*, Dr. İnci TUNCER\*\*, Dr. K. Naci KIRCA\*\*,  
Dr. A. Zeki GÜNEY\*\*\*, Dr. Duygu FINDIK\*\*\*\*

### ÖZET

*Bu çalışma, akut stres ve depresyonda immünglobulin ve kompleman düzeylerini kapsamaktadır. Bu amaçla 22 ölümcül hasta yakınından, DSM-III Kriterlerine göre depresyon tanısı almış 22 hastadan ve 22 normal insandan kan örnekleri alındı. Serumlarda radial immün diffüzyon yöntemi ile IgA, IgM, IgG, C3 ve C4 değerleri araştırıldı. Bu değerlerle her üç grupta çoklu korelasyon analizleri yapıldı. Stres ve depresyonla serum IgM, IgG, C3 ve C4 değerleri arasında bir ilişki bulunamadı. Depresyonda ise serum IgA düzeyi kontrol grubuna göre önemli derecede artış gösterdi ( $p<0.05$ ).*

*Anahtar Kelimeler: Akut stres, immün cevap.*

### SUMMARY

#### *Immune Responses in Acute Stress and Depression Cases*

*Immunoglobulin and complement levels were studied in patients having acute stress and depression. The relatives of the patients (22 of them) who are either cancer or myocardial infarcts were treated as stressed patients, and patients (22 of them) determined to be depressed by DSM-III criteria and 22 normal people respectively, were selected for this study. Blood samples (5 ml) were taken from them intravenously. IgA, IgM, IgG, C3 and C4 level of the sera were determined by radial immunodiffusion technique. The values were analyzed by multiple regression analysis and it was found that neither stress nor depression has any affect or relationship with the serum IgM, IgG, and C3 and C4 levels. However, IgA levels in the sera of depressed patients significantly remained higher than the control group ( $p<0.05$ ).*

*Key Words: Acute stress, immune responses.*

### GİRİŞ

Stres ve depresyon, stres ve psikosomatik hastalık günümüzde neredeyse birlikte anılır olmuşlardır. Stres, kısaca ruhsal zor altında kalma, depresyon ise üzüntü hastalığı olarak tanımlanmakta, ruhsal zor altında olan insanın üzüntü yaşamayı doğal bir olay olarak değerlendirilmektedir.

İçdengeyi sürdürme fonksiyonu olan immün sistem, psikofizyolojik sistemlerle bütünleştirilerek, psikolojik olaylar sonucu oluşan somatik hastalıkların immün sistem yoluyla oluştuğu bildirilmektedir (1,2,3). Diğer taraftan, viral infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, allerji ve kanserle psikişik durum arasında ilişki olduğunu gösteren kuvvetli deliller ortaya atılmaktadır (4). İmmünolojik reaksiyonlar üzerindeki psikososyal etkiler nörofizyolojik mekanizmalarla açıklanmaktadır (5).

\* S.Ü.T.F. Psikiyatri A.B.D. Öğr. Üy. , Yrd. Doç. Dr.

\*\* S.Ü.T.F. Mikrobiyoloji A.B.D., Öğ. Üy. İeri Yrd. Doç. Dr.

\*\*\* S.Ü.T.F. Psikiyatri A.B.D. Araş. Gör.

\*\*\*\* S.Ü. T.F. Mikrobiyoloji A.B.D. eski Arş. Gör.

x Bu araştırma S.Ü. Araştırma Fonu'nca desteklenmiştir.



Çeşitli nöroendokrin hormonlardan etkilenen immün sistemde katekolaminler bir etkiye sahiptirler, norepinefrin, NK (Natural Killer-Doğal Öldürücü) hücre aktivitesini artırmakta, stres esnasında salınan endorfinler ise immünomodülatör bir rol oynamaktadırlar (6, 7, 8). Diğer taraftan immünizasyon işleminden sonra hipotalamusun uyarılması artmakta, bütün bunlar immün cevapla zihin arasında bir feed-back mekanizmasının varlığını göstermektedir (9).

Pettingale ve ark. (10), meme kanseri olan hastalarda ameliyattan önce ve sonraki 3., 12. ve 24. aylarda aldıkları kan örneklerinde immünglobulin (Ig)A, G, M ve IgE düzeylerine bakmışlar, bu sırada stresli olup olmadıklarını ölçmüşlerdir. Stresli olanlarda serum IgA düzeylerini yüksek bulmuşlar; serum IgG, IgM ve IgE düzeyi ile stres arasında bir ilişki tespit etmemişlerdir. Ameliyattan önce, hastalığı hem benign, hemde malign olan stresli hastalarda serum IgA düzeylerini yüksek bulmuş, yine hastalığı malign olanlarda 3., 12. ve 24. aylarda yapılan kontrollerde bu artışın devam ettiğini saptamışlardır. Migrenli hastalarla yapılan bir çalışmada da IgG, IgM ve IgA düzeyleri normallere göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (11).

Jemmot ve ark. (12), 64 dişhekimliği fakültesi birinci sınıf öğrencisinde yaptıkları araştırmada tükürük immünglobulin A (salivary immünglobulin A, s-IgA) miktarını değişik aylardaki imtihanlar sırasında ölçmüşler, stresin yüksek olduğu zamanlarda, stresin düşük olduğu zamanlara göre s-IgA düzeylerini daha düşük bulmuşlardır. Para desteğine ve iyi bir yerleşime ihtiyaç duyan öğrencilerde ise diğerlerine kıyasla s-IgA düzeyleri yüksektir. Kiecolt-Glaser ve ark. (13), tıp fakültesi birinci sınıf öğrencilerinden final imtihanlarından bir ay önce ve final imtihanlarının birinci günü alınan kan örneklerinde, bir ay öncesine göre, final sırasında alınanlarda, NK hücre aktivitesinde önemli derecede düşme serum IgA düzeyinde önemli ölçüde artış bildirmişler, IgG, IgM, CRP (C Reaktif Protein) ve s-IgA düzeylerinde önemli bir değişiklik saptamamışlardır.

Kadın ve erkeklerle ayrı ayrı yapılan çalışmalarda, kötü evlilik, ayrı yaşama ve boşanma durumlarında immün cevabın 3 ayrı kalitatif fonksiyonuna (iki farklı mitojenin-helper, süpressör-blastogenezi, konkovalin A, phytohemaglutinin (Con A/PHA) oranı ve Epstein-Barr virus (EBV) antikor titresi), erkeklerde ise sadece EBV antikor titresine bakılmış, eşinden kısa süre önce ayrılmış ve bozuk evlilik yapmış kadınlarda bu 3 ayrı immün fonksiyonda düşme ve daha çok depresyon tespit etmişlerdir. Eşinden ayrılmış ve bozuk evlilik yapmış erkeklerde de EBV antikor titrasyonu yetersizdir. Araştırmacılar bu bulguların, boşanmanın daha fazla morbidite ve mortaliteye yol açtığını gösteren, epidemiyolojik bulgularla uyumlu olduğunu da belirtmektedirler (14, 15).

Linn ve ark. (16), yakın zamanda ailesinden birini kaybetmiş, aile bireylerinden birinde ciddi bir hastalık olan ve depresyon faktörü yüksek olanlarda, mitojenik ve allojenik hücre aktivitesinde azalma saptamışlar, akut stresin immüsüpresyona yol açtığını bildirmişlerdir. Kronik stresin immün cevaplar üzerine etkilerinin araştırıldığı ve başka araştırmada (17); Alzheimer hastası olan ailelerde stres bulunmazken, total T lenfosit miktarları anlamlı derecede düşük bulunmuş, T lenfositlerin helper/süpressör oranlarında ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

İşsizliğin ümmün cevap üzerine etkileri kadınlarda çalışılmış, lenfositlerin phytohemaglutinin (PHA) reaktivitesi ve tüberkülin (PPD), işsiz kadınlarda önemli ölçülerde düşük saptanmıştır (18). İşyükü ile kortizol düzeyleri arasındaki ilişkiler araştırılmış, işyükü yüksek olanlarda kortizol düzeyleri, sabah normal kortizol düzeylerine



göre önemli ölçüde düşme, işyükü az olanlarda ise bir farklılık göstermemiştir (19).

Gerek akut, gerekse kronik stresle hem hümmöral, hemde hüccresel immün cevap arasında anlamlı bir ilişkinin varlığı görölmektedir. Stresin sebep olduğu en belirgin ruhsal hastalık depresyon olarak karşımıza çıkmakta, depresyonla immün cevap arasındaki ilişki de pek çok araştırmaya konu olmaktadır.

Depresyon teşhisi ile hastaneye yatırılmış hastalarda, lenfosit alt grupları, immünfloresans tekniği ile monoklonal antikorlarla incelenmiş, total T ve T<sub>4</sub> (helper) hücrelerinde önemli derecede azalma, T ve B lenfositlerinin çeşitli mitojen maddelere karşı çoğalmalarında (blastogenezis) azalma, ayrıca depresyonu fazla olanlarda bu azalmanın daha fazla olduğu saptanmıştır (20, 21, 22).

Mayor ve nonmayor depresyonlu hastaların plazma kortizol düzeyleri yüksek bulunmuş, depresyonlu hastalarda kortizol üretiminin baskılanmasına dirençte bir anormallik olduğu (23, 24), plazma beta-endorfin immünoreaktivitesi nonmayor depresyonlu hastalarda, mayor depresyonlu hastalara ve normallere göre önemli derecede düşük olduğu bildirilmiştir (23).

DSM-III kriterlerine göre mayor depresyon tanısı almış bir grup hastanın beyin-omurilik sıvılarında kortikotropin releasing faktör benzeri immün aktivite (CRF-LI) düzeyi artmış (25), mayor depresyonlu ve depresyonu olmayan, kronik ağrılı hastaların beyin-omurilik sıvılarında CRF-LI araştırılmış; ağrısı olmayan mayor depresyonlu hastalarda, kronik ağrısı olan mayor depresyonlu ve depresyonu olmayan kronik ağrılı hastalara göre CRF-LI düzeyi yüksek bulunmuştur (26).

Streste olduğu gibi, depresyonla immün cevaplar arasında da anlamlı bir ilişkinin varlığı görölmektedir. Stres ve depresyonun psişik ve psikososyal yönlerini araştırıp, incelemek kadar, stres ve depresyonda meydana gelen psikobiyojik değişiklikler daha uzun yıllar araştırmacıları meşgul edecektir.

## MATERYAL-METOD

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Psikiyatri Anabilim Dalı ile Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na Haziran 1988-Haziran 1989 arasında bir yılda yapıldı. İmmün cevabın hümmöral yönü ele alınarak, stres ve depresyon durumlarıyla immünglobulin ve kompleman düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak amaçlandı.

Denekler üç grupta ele alınarak, birinci grup herhangi bir hastalığı olmayan, sağlıklı, 22 normalden (kontrol grubu-K), ikinci grup, son bir hafta içinde, çocuğu, annesi, babası veya kardeşi (yakın akrabadan biri), ölümcül bir hastalık (miyokard infarktüsü, kanser gibi) sebebiyle hastaneye yatırılan 22 hasta yakınından (stres grubu-S), üçüncü grup psikiyatri polikliniğine başvuran, hiç ilaç kullanmamış, vücutça bir hastalığı olmayan, DSM-III kriterlerine göre mayor depresyon tanısı alan 22 hastadan (depresyon grubu-D) oluşturuldu.

Her üç gruptan alınan kan örneklerinin (5 ml) serumları ayrılarak, -22°C de saklandı. Yeterli sayıya erişildiğinde radial immün diffüzyon yöntemiyle nor partigen immün diffüzyon plaklarında presipitasyon bantlarında Ig A, IgG, IgM ve kompleman (C) C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> miktarları elde edildi.

Kontrol grubu, stres grubu ve depresyon grubundan elde edilen verilerin geçerlik ve güvenilirlik testleri yapıldıktan sonra üç grup arasında çoklu korelasyon analizi yapıldı.



Bulgular tablo haline getirildi.

## BULGULAR

Bu çalışmada amaçlanan, stres altındaki kişilerde ve depresyonda hümorale immün cevaplar, her üç gruptan elde edilen veriler ve bunların istatistiksel analiz sonuçları tablolastırılarak tartışıldı.

Kontrol grubunu oluşturan 22 sağlıklı denek, 12 erkek, 10 kadından oluşmakta, yaş ortalamaları  $\bar{X}= 18.45$ ,  $SD= \pm 0.57$  dir. Stres grubunu oluşturan 22 denek, 12 erkek, 10 kadından oluşmakta, yaş ortalamaları  $\bar{X}=32.05$ ,  $SD= \pm 4.69$  dur. Depresyon grubunu oluşturan 22 denek, 8 erkek, 14 kadından oluşmakta, yaş ortalamaları  $\bar{X}=35.64$ ,  $SD=\pm 0.28$  dir.

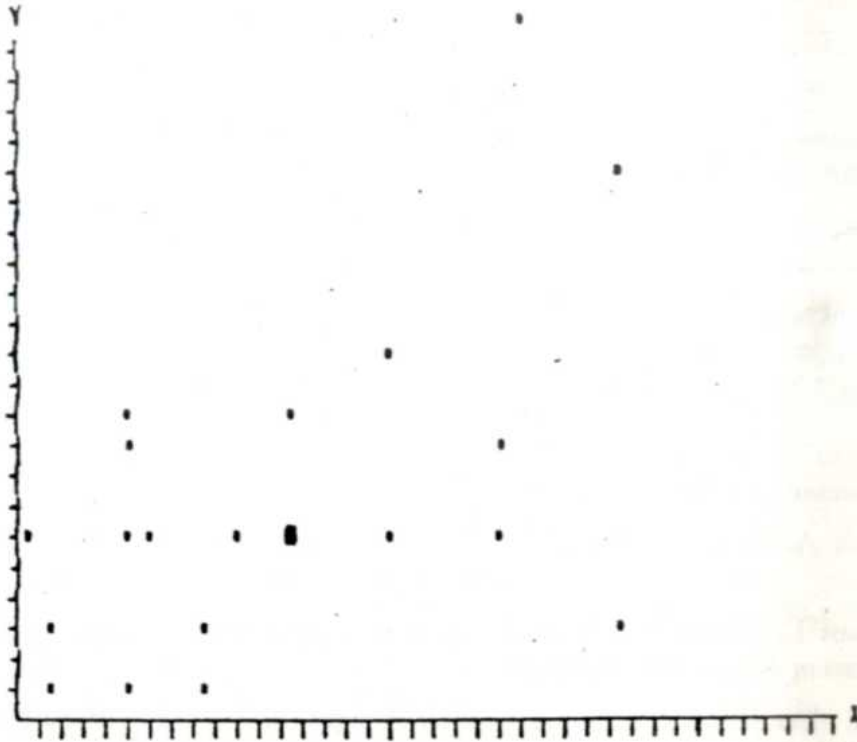
TABLO I

	K - Kontrol Grubu		S - Stres Grubu		D - Depresyon Grubu	
	mg/dl	%	mg/dl	%	mg/dl	%
IgA	152.89 $\pm$ 19.89*	68.05 $\pm$ 8.68	184.75 $\pm$ 22.34	78.05 $\pm$ 9.57	167.27 $\pm$ 23.25*	73.68 $\pm$ 10
IgG	1420.13 $\pm$ 120.30	102.55 $\pm$ 8.65	1289.27 $\pm$ 102.42	92.65 $\pm$ 8.09	1206 $\pm$ 54.86	85.67 $\pm$ 4.89
IgM	170.62 $\pm$ 22.09	84.28 $\pm$ 12.57	260.40 $\pm$ 83.24	101.4 $\pm$ 10.32	198.76 $\pm$ 25.70	109.91 $\pm$ 14.10
C3	76.87 $\pm$ 8.24	84.28 $\pm$ 9.45	89.41 $\pm$ 7.32	94.03 $\pm$ 7.26	75.56 $\pm$ 5.61	83.66 $\pm$ 6.83
C4	28.40 $\pm$ 3.17	84.88 $\pm$ 9.59	27.33 $\pm$ 2.69	80.53 $\pm$ 8.22	30.05 $\pm$ 3.63	90.55 $\pm$ 11

\*P< 0.05

Tablo ' de Ig ve C değerlerinin gruplara göre ortalamaları görülmektedir. Her üç grup arasında yapılan çoklu regresyon analizinde stres/kontrol, stres/depresyon, depresyon/kontrol gruplarında IgM, IgG, C3 ve C4 değerlerinde anlamlı bir ilişki bulunmadığı görüldü. IgA da ise hem stres grubunda, hemde depresyon grubunda bir artış gözlenmekte, ancak stres ile kontrol arasında istatistiksel anlamlılık derecesinde bir ilişki bulunmazken, depresyon grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0.05). Depresyonda IgA artmıştır.

TABLO 2:  
IgA değerlerinin depresyon grubunda kontrol grubuna göre dağılımı



Ortalama İmmünglobulin ve Kompleman değerlerinin (mg/dl-%) gruplara göre dağılımı  
(yüzde değerleri çizelge % ortalamalarıdır.)

$r = 0.40$  (ilişki katsayısı)

$\hat{Y} = 1.034 + 0.44x$

X= Kontrol grubu

Y= Depresyon grubu

Tablo 2 de IgA değerlerinin depresyon grubunda, kontrol grubuna göre dağılımı görülmektedir. IgA depresyonda daha fazla artış göstermektedir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Gerek streste, gerekse depresyonda IgG, IgM, C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> değerleri ile normaller arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu bulgu literatür ile uygunluk göstermektedir (10,13). Depresyon grubunda IgA önemli derecede artış göstermiş, bu bulgu ile depresyonda immün cevabın hümorale yönünü ele alan araştırma bulgularıyla paralellik göstermektedir (10, 12, 13, 23, 25, 26).

Streste IgA değerlerinde belli oranda artış olmasına rağmen, bu artışın istatistiki anlamlılık derecesinde bulunmaması stres grubunun seçiminden, deneklerin eşli olup olmadıklarına bakılmamasından kaynaklanabileceği gibi, her ölümcül hasta yakınının stres altına girmemiş olabileceği düşünülebilir. Bu nedenle psikobiyolojik araştırmalarda geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş, ruhsal değerlendirme ölçekleri kullanılarak, tepkilerin ruhsal yönü değerlendirilmelidir.

Depresyonda IgA değerlerinin normallere göre önemli derecede artmış bulunmasını iki şekilde yorumlamak mümkündür. Ruhsal çöküntü, bedensel çöküntüyü beraberinde getirmekte, immün sistem baskılanmaktadır. Yine immün sistemi baskılayan herhangi bir



neden depresyona sebep olabilmektedir. Sonuç olarak depresyonla immün sistem arasında karşılıklı bir ilişki bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Ader R. Perspective on psychoneuroimmunology 1988 ETP Winter School. Brain, behaviour and the immune system. *Zuoz*: 1988; 9-16.
2. Rapoport R, Bevan JA. Acute stress reduces the sensitivity of the vasculature to sympathetic control. *Experientia* 1979; 35: 1609-1611.
3. Stein M, Steven JS, Steven EK. Immune disorder. In: Kaplan HI, ed. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Baltimore: Williams Wilkins 1985: 1206-1212.
4. Solomon G, Amkraut A. Psychoneuroendocrinological effects on the immune response. *Annu Rev Microbiol* 1981; 35: 155-184.
5. Marx J. The immune system "Belong in The Body." *Science* 1985; 227: 1190-1192.
6. Oray B. Epinephrine-induced changes in the distribution of lymphocyte subsets in peripheral blood of humans. *J Immunol* 1983; 131: 1178-1181.
7. Cupps T, Fauci A. Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. *Immunol Rev* 1982; 65: 133-150.
8. Locke SE, Kraus L, Laserman J. Life change stress, psychiatric symptoms, and natural killer cell activity. *Psychosom Med* 1984; 46: 7-14.
9. Basedovsky H. The immune response evokes changes in brain noradrenergic neurons. *Science* 1983; 221: 564-565.
10. Petingale KW, Greer S, Tee DEH. Serum IgA and emotional expression in breast cancer patients. *J Psychosom Res* 1977; 21: 3895-399.
11. Balkan S, Mutlu G, Kumdalı A, Yağan S. Migrende immünglobulin ve kompleman düzeyleri. *Mikrobioloji Bülteni* 1986; 20: 242-247.
12. Jemmott JB, Borysenko JZ, Borysenko M. Academic stress, power motivation, and decrease in secretion rate of salivary secretion immunoglobulin A *Lancet* 1983; 25: 1400-1402.
13. Kiecolt-Glaser JK, Garner W, Speicher C. Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosom Med* 1984; 46: 7-14.
14. Kiecolt-Glaser JK, Laura DF, Paula O. Marital quality, marital disruption, and immune function. *Psychosom Med* 1987; 49: 13-14.
15. Kiecolt Glaser JK, Kennedy Susan, Susan M, et al. Marital discord and immunity in males. *Psychosom Med* 1989; 50: 213-229.
16. Linn BS, Linn MW, Jensen J. Stressful events, disphoric mood and immune responsiveness. *Psychol Rep* 1984; 54: 219-222.
17. Kiecolt-Glaser JK, Ronald G, Edwin CS. Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims. *Psychosom Med* 1987; 49: 523-535.
18. Arnetz BB, Wasserman J, Pertini B. Immune function in unemployed women. *Psychosom Med* 1987; 49: 3-11.
19. Caplan RD, Cobb S, French JRP. White collar work load and cortisol: Disruption of a circadian rhythm by job stress? *Psychosom Res* 1978; 23: 181-192.
20. Kronfol Z, Silva J, Greden J. Impaired lymphocyte function in depressive illness. *Life Sci* 1983; 33: 241-247.

21. Krueger R. Lymphocyte subsets in patients with major depression: Preliminary findings. *Adv Immunol* 1984; 1: 59.
22. Schleifer SJ, Keller SE, Keyerson AT. Lymphocyte function in major depressive disorder. *Arc Gen Psychiatry* 1984; 41: 484-486.
23. Cohen MR, Pickar D, Extein I. Plasma cortisol and beta-endorphin immunoreactivity in nonmajor and major depression. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 628-632.
24. Holsboer F. Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin releasing factor in depression. *N Engl J Med* 1984; 311: 1127.
25. Nemeroff C, Winderlov E, Bissette G. Elevated concentration of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984; 226: 1342-1344.
26. France RD, Bruno UK, Ranga RK. CSF corticotropin releasing faktor-like immunoreactivity in chronic pain with and without major depression. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 86-88.