



T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MAJÖR DEPRESYONLU HASTALARIN POLİMORF  
NÜVELİ LÖKOSİT FONKSİYONLARI ÜZERİNE  
ANTİDEPRESAN İLAÇ TEDAVİSİNİN  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DİLŞAD YURDAKUL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Yrd.Doç.Dr. ÜMRAN SOYOĞUL GÜRER

İSTANBUL -2006

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda desteğini bizlerden esirgemeyen bilgi ve deneyimleri ile her zaman yanımda olan saygı değer hocam Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Adile Çevikbaş'a, tez çalışmamda danışmanlığımı üstlenen çalışmalarında bana destek olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ümran Soyoğul Gürer'e, , tez çalışmamı tamamlayabilmem için gerekli zamanı ve desteğini benden esirgemeyen Yeditepe Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü Müdürü, Genetik ve Biyomühendislik Anabilim Dalı Başkanı saygı değer hocam Prof. Dr. Fikrettin Şahin'e, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı başkanı hocam Prof. Dr. Esat Göktepe'ye teşekkür ederim.

Çalışmalarımın her aşamasında bana destek olan gerek deneysel gerek yazım konusunda eşsiz katkılarını gördüğüm değerli bölüm arkadaşım Araş.Gör. Erkan Rayaman'a ,çalışmamda yardımları geçen diğer bölüm arkadaşlarım ; Araş.Gör. Pervin Göçer Rayaman'a , Araş. Gör. Burçak Akarsu'ya , Uzm.Biyolog Koray Derici'ye teşekkür ederim.

Dönem arkadaşlarım ; Biyolog Gözde Yılmaz'a , Biyolog Ebru Tuna'ya yanımda olmalarından dolayı teşekkür ederim.

Analitik Kimya analizlerinde bana yardımcı olan İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı Öğr.üyesi .Doç.Dr.Erol Erçağ'a, Leyla Yıldız ve Şeyda Karaman'a teşekkür ederim.

Biyokimya analizlerinde yardımcı olan Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğr. üyesi Prof .Dr .Goncagül Haklar'a , Prof. Dr.Yavuz Taga'ya ve Dr.Suna Baturoğlu'na, Araş.Gör. Tülay Çevik'e teşekkür ederim.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Doktorları; Dr.Memduha Kaptan Aydın, Dr.Serdar Nurmedov, Dr.Evren Asena, Dr.Aytül Karabekiroğlu, Dr.Zeynep Yaman, Dr.Rahşan Şahin Düren, Dr.Ayman Saleh'e

yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Çalışmamda istatistiksel analizlerin yapılmasında ve yorumlanmasındaki katkılarından dolayı Yrd.Doç.Dr.Ayşegül Yıldırım'a ve Araş.Gör. Özgür Çatar'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamın sponsorluğunu üstlenen Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (BAPKO) 'na teşekkür ederim.

Çalışmama katılan bütün hastalara teşekkür ederim.

Yüksek Lisansımın başından beri her zaman yanımda olan, benden hiçbir zaman maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen birtanecik sevgili annem Nigar Yurdakul'a ve sevgili ağabeyim Kürşad Yurdakul'a teşekkür ederim.

**İÇİNDEKİLER**

<b>ÖZET</b>	1
<b>SUMMARY</b>	3
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	5
<b>GENEL BİLGİLER</b>	7
1. <i>Candida albicans</i>	7
2. Fagositoz	8
2.1.Oksijene Bağımlı Öldürme Mekanizmaları	10
2.2.Oksijene Bağımlı Olmayan Öldürme Mekanizmaları	11
3. Fagositozda Rol Oynayan Hücreler	12
3.1.Polimorf Nüveli Lökositler (PNL)	12
3.1.1.Nötrofiller	12
3.1.2.Eozinofiller	14
3.1.3.Bazofiller	15
4. Majör Depresyon Hakkında Genel Bilgiler	16
5. Antidepresan İlaçlar Hakkında Genel Bilgiler	17
5.1.Trisiklikler ve Tetrasiklikler (TCA)	18
5.2.Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOIs)	18
5.3.Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSRIs)	19
5.4. Serotonin ve Norepinefrin Gerialım İnhibitörleri (SNRI)	21
5.5.Serotonin-2 Antagonist ve Gerialım İnhibitörleri (SARIs)	21
5.6.Norepinefrin ve Dopamin Gerialım İnhibitörleri (NDRI)	22
5.7.Noradrenerjik ve Spesifik Serotonerjik Antidepresanlar (NaSSAs)	22
5.8.Noradrenalin Spesifik Gerialım İnhibitörleri (NRI)	22
5.9.Serotonin Gerialımını Arttıran Antidepresanlar	23

	SAYFA
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>24</b>
<b>1. GEREÇLER</b>	<b>24</b>
1.1.Hasta Grubu	24
1.2.Mikroorganizma	24
1.3.Besiyerleri	24
1.4.Çözeltiler	25
1.5.Boyalar	25
1.6.Tamponlar	25
1.7.Mc Farland Tüpleri	26
1.8.Kimyasal Maddeler	26
1.9.Kullanılan Araç ve Aygıtlar	26
<b>2. YÖNTEM</b>	<b>28</b>
2.1.Polimorf Nüveli Lökositlerin (PNL) Elde Edilmesi	28
2.2.Polimorf Nüveli Lökosit (PNL) Canlılık Deneyi	28
2.3.Majör Depresyonlu Hastaların PNL Fonksiyonlarının (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) Saptanması	29
2.3.1. <i>Candida albicans</i> Kökeninin Hazırlanması	29
2.3.2. <i>Candida albicans</i> 'ın Opsonizasyonu	29
2.4. <i>Candida albicans</i> Blastokonidyasının PNL'ler Tarafından Fagositozunun ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesinin Saptanması	29
2.4.1. Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi Polimorf Nüveli Lökosit Fonksiyonlarının (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi ) İn Vitro Koşullarda Saptanması ve Sağlıklı Gönüllülerle Karşılaştırılması	30
2.4.2. Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay) PNL Fonksiyonlarının (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) Karşılaştırılması	31

	SAYFA
2.5. Majör Depresyonlu Hastaların Serum Folik Asit, Kortizol, B <sub>12</sub> Vitamin Düzeylerinin Saptanması	31
2.5.1. Majör Depresyonlu Hastaların Antidepresan İlaç Tedavisi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay) Serum Folik Asit, Kortizol, B <sub>12</sub> Vitamin Düzeyleri ile PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) Arasındaki İlişkinin Saptanması	31
2.6. Majör Depresyonlu Hastaların Serum Çinko ve Bakır Düzeylerinin Saptanması	32
2.6.1. Majör Depresyonlu Hastaların Antidepresan İlaç Tedavisi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay) Serum Çinko ve Bakır Düzeyleri ile PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) Arasındaki İlişkinin Saptanması	32
2.7. Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası (1 ve 2 ay) Hematolojik Değerlerinin Düzeylerinin Saptanması	33
2.7.1. Majör Depresyonlu Hastaların Antidepresan İlaç Tedavisi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay) Hematolojik Değerleri ile PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi ) Arasındaki İlişkinin Saptanması	33
<b>BULGULAR</b>	<b>34</b>
2.2.Polimorf Nüveli Lökosit Canlılık Deneyi	34
2.4.1.Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi Polimorf Nüveli Lökosit Fonksiyonlarının (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) İn vitro Koşullarda Saptanması ve Sağlıklı Gönüllülerle Karşılaştırılması	36
2.4.2. Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay) PNL Fonksiyonlarının (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) Karşılaştırılması	39
2.5.1. Majör Depresyonlu Hastaların Antidepresan İlaç Tedavisi	40

	SAYFA
Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası ( 1 ve 2 ay ) Serum Folik Asit, Kortizol, B <sub>12</sub> Vitamin Düzeyleri ile PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması	
2.6.1. Majör Depresyonlu Hastaların Antidepresan İlaç Tedavisi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay) Serum Çinko ve Bakır Düzeyleri ile PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi ) Arasındaki İlişkinin Saptanması	46
2.7. Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası (1 ve 2 ay) Hematolojik Değerlerinin Düzeylerinin Saptanması	50
2.7.1. Majör Depresyonlu Hastaların Antidepresan İlaç Tedavisi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay) Hematolojik Değerleri ile PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi ) Arasındaki İlişkinin Saptanması	54
<b>TARTIŞMA</b>	<b>55</b>
<b>SONUÇ</b>	<b>62</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>63</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>67</b>
<b>ETİK KURUL ONAYI</b>	<b>68</b>

## KISALTMALAR

BA	:Bazofil Yüzdesi
BA#	:Bazofil Sayısı
ECF-A	:Anaflaktik Eozinofil Kemotaktik Faktör
EDTA	:Etilendiamintetraasetik asit
EO	:Eozinofil Yüzdesi
EO#	:Eozinofil Sayısı
ER	:Endoplazmik Retikulum
FTS	:Fizyolojik Tuzlu Su
HBSS	:Hanks'ın Dengeli Tuz Çözeltisi
HCT	:Hemotokrit
HDRS:	:Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HGB	:Hemoglobin
IFN	:İnterferon
IL	:İnterlökin
IV	:İntravenöz



LY	:Lenfosit Yüzdesi
LY#	:Lenfosit Sayısı
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	:Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	:Ortalama Eritrosit Hacmi
MD	:Majör Depresyon
MPV	:Ortalama Platelet Hacmi
MO	:Monosit Yüzdesi
MO#	:Monosit Sayısı
NE	:Nötrofil Yüzdesi
NE#	:Nötrofil Sayısı
PBS	:Fosfat Tamponlu Tuzlu Su
PCT	:Prokalsitonin
PDW	:Platelet Dağılım Genişliği
PLT	:Platelet
PMN-E	:Polimorfonükleer elastaz

PNL	:Polimorf Nüveli Lökosit
RBC	:Kırmızı Kan Hücresi
RDW	: Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Genişliği
TCA	:Triklorasetik Asit
WBC	:Beyaz Kan Hücresi

## ÖZET

Çalışmamızda Majör Depresyon hastalarında (n=12, yaş ortalaması 40 ) antidepresan ilaçların Polimorf Nüveli Lökosit Fonksiyonları, serum folik asit, B<sub>12</sub> vitamini, kortizol, çinko, bakır düzeyleri ve hemogram değerleri üzerine etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

PNL'ler (  $1 \times 10^7$  hücre / ml ) EDTA'lı venöz kandan ficoll-hypaque gradient yöntemiyle ayrılmıştır. Fagositoz ve hücre içi öldürme aktivitesi tayininde Alexander ve ark, 'nın (1968) yöntemi değiştirilerek kullanılmıştır.

MD hastalarının PNL'lerinin fagositik aktivitesi sağlıklı gönüllülerle (n=10, yaş ortalaması 35) aynı düzeyde hücre içi öldürme aktivitesi sağlıklı gönüllülerden düşük bulunmuştur.

MD hastalarının PNL'lerinin fagositik aktivitesi 2 aylık antidepresan ilaç tedavisi sonrası tedavi öncesine göre anlamsız olarak artmıştır. Hücre içi öldürme aktivitesi ise etkilenmemiştir (p>0,05).

Referans değerler içerisinde, folik asit düzeyi anlamsız olarak, kortizol düzeyi anlamlı olarak artarken, B<sub>12</sub> vitamin, çinko düzeyleri anlamsız olarak azalmış, bakır düzeyi etkilenmemiştir.

2 aylık tedavi sonrası %EO değeri , PLT sayıları tedavi öncesine göre, WBC, NE, PLT sayıları , %EO değerleri de 1 aylık tedavi sonrası değerlere göre anlamlı olarak artmıştır (p<0,05). Diğer hematolojik parametreler referans değerler içerisinde anlamsız olarak değişmiştir.

Sonuç olarak, antidepresan ilaçların PNL'lerin fagositik aktivitesini arttırdığı, hücre içi öldürme aktivitesini etkilemediğı, çalıştığımız diğer parametreleri ise referans değerler içerisinde değiştirdiğı tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Antidepresan, depresyon, PNL, fagositoz, inko

## SUMMARY

### **Investigation of Antidepressant Drug Treatment Effect on Polymorphonuclear Leukocyte Functions of Patients With Major Depression**

In this study our aim was to investigate the effect of antidepressant drugs on polymorphonuclear leukocyte functions, serum folic acid, vitamin B<sub>12</sub>, cortisol, zinc, copper levels and hemogram parameters of patients (n=12 average age 40) with Major Depression.

PMNs ( $1 \times 10^7$  cell /ml) were isolated by ficoll-hypaque gradient centrifugation method from venous blood with EDTA. Phagocytosis and intracellular killing activity were assayed by modifying Alexander's method (1968)

The phagocytic activity of PMN of MD patients was found in the same level as healthy volunteers (n=10, average age 35), the intracellular killing activity was found lower than that of healthy volunteers.

The PMN's phagocytic activity of patients with Major Depression after 2 months of antidepressant drug treatment insignificantly increased when compared with those before treatment. The intracellular killing activity was not effected ( $p>0,05$ ).

Within the reference values, as the level of folic acid insignificantly, level of cortisol significantly increased, the levels of vitamin B<sub>12</sub>, zinc insignificantly decreased, level of copper was not effected.

After 2 months of treatment EO% value, PLT counts when compared with those before treatment, WBC, NE, PLT counts, EO% values when compared with those after 1 months of treatment significantly increased. ( $p<0,05$ ) Other hematological parameters insignificantly changed within reference values.

In conclusion, we found that antidepressant drugs increased the phagocytic activity of PMNs, did not effect the intracellular killing activity, within reference values changed the parameters we studied on.

**Key words:** Antidepressant, depression, PMN, phagocytosis, zinc

## GİRİŞ ve AMAÇ

Majör Depresyon olumsuz hayat koşullarıyla tetiklenen, biyolojik yatkınlığın da önemli olduğu bir bozukluktur (13).

Yapılan çalışmalarda Majör Depresyonlu hastada immunolojik yetersizlik olabileceği gösterilmiştir (3). Majör Depresyonu olan hastalarda lenfosit sayısında ve lenfosit mitojen yanıtında azalma olduğu bildirilmiştir (47). Genellikle hastaların yarısında immun cevabı olumsuz yönde etkileyen hiperkortizolemi tespit edilmiştir (3).

Şiddetli depresyon ve immun sistem baskılanması arasındaki ilişki birçok klinik çalışma ile desteklenmektedir. Endojen depresyon tanısı konan ve ilaç kullanmayan hastalarda nötrofil sayılarında azalma olduğu bildirilmiştir (47).

Bugüne kadar yapılan bilimsel araştırmalar; majör depresyonlu hastalarda serumda serotonin düzeyinin ve serotonin emilim hızının düştüğünü, serotonin reseptörlerinin azaldığını, adrenalin, tiroid, büyüme hormonu, prolaktin düzeyi gibi birçok nöroendokrin bozuklukların olduğunu, plazmada kortizol düzeyi ve metabolitlerinin ve idrarda serbest kortizol konsantrasyonunun arttığını, proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 ve IL-6'nın, C-Reaktif protein (CRP), haptoglobulin, asit faz reaktan konsantrasyonları, prostaglandin E, infeksiyon, allerji ve kanserin görülme sıklığının arttığını göstermektedir (3,47).

Majör Depresyonlu hastalarda nitrik oksit düzeyinin arttığı, serum folik asit, vitamin B<sub>12</sub>, çinko ve selenyum düzeylerinin düşük olduğu bildirilmektedir (3).

Bu hastaların tedavisinde kullanılan bazı antidepresan ilaçların etkinleşmiş monosit ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokin salınımını azalttığı, kemotaksisi inhibe ettiği ve antiinflamatuvar sitokin ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca antidepresanların sitokinlerin salınımını arttıran prostaglandin E<sub>2</sub> ve nitrik oksit yapımını da engellediği belirtilmektedir (47). 3 aylık antidepresan tedavisi sonunda

Polimorfonükleer elastaz ( PMN-E ) düzeyinde Majör Depresyonlu hastalarda belirgin bir azalma gözlenmiştir (7).

Bu parametrelerin değişimi sonucu Majör Depresyonlu hastalarda immun sistem zayıflamaktadır. Antidepresan ilaçların bunu daha da olumsuz yönde veya olumlu yönde etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda literatür bilgilerinin ışığı altında,

1- Majör Depresyonlu (MD) hastaların hücrel immun mekanizmasında önemli rolleri olan Polimorf Nüveli Lökositlerin (PNL) fonksiyonlarını (Fagositik Aktivite, Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) saptamayı ve alınan değerleri sağlıklı kişilerin PNL fonksiyonları ile karşılaştırmayı,

2- MD hastalarının serum kortizol, Zn, Cu, folik asit, B<sub>12</sub> vitamin düzeyleri, hematolojik değerleri ile PNL fonksiyonları arasında bir ilişki olup olmadığını saptamayı,

3- Antidepresan tedavisi uygulanan hastalarda, antidepresan ilaçların PNL fonksiyonları, serum kortizol, Zn, Cu, folik asit, B<sub>12</sub> vitamin düzeyi ve hematolojik değerler üzerine etkilerini saptamayı ve elde edilen verilerle immun sistemi zayıflamış MD hastalarının klinik tedavilerine immunoterapik yeni yaklaşımlar getirmeyi ve klinisyen hekimlerimizin tedavi protokollerinde yardımcı olmayı amaçlıyoruz.



## GENEL BİLGİLER

### 1. *Candida albicans*

Heterojenöz cins *Candida* Deuteromycota (Fungi Imperfecti) içindeki Cryptococcaceae familyasına aittir (35). Neredeyse tüm Kandidiyaz formlarında hastalardan en yaygın izole edilen tür *C. albicans*'tır (35).

Üremesi hızlı olup 3 gün içinde iyi üreme gösterirler. S biçimi, ak veya krem renginde ve tereyağı kıvamında koloni yapar (49). Direkt Gram preparatlarında *C. albicans* gram pozitif, tomurcuklanan, 5µm çapında oval mayalar olarak görülür (27).

*Candida*'lar adi besiyerlerinde ve özellikle Sabouraud besiyerinde ürerler (27). Mısırunu-Tween 80 Agarda 26°C'de 72 saat içinde yalancı hifler, yalancı hiflerin boğumları çevresinde kümeler yapan yuvarlak blastosporlar ve yalancı hif uçlarında kalın duvarlı, tek veya birkaç tane ve bu tür için tanı koydurucu olan klamidospore oluşturur (49). Çimlenme borusu deneyiyle *C. albicans* diğer türlerden ayırt edilir (27).

Candidalar, insan ve hayvanlarda mukozalarda kommensal olarak bulunurlar. Bu nedenle, Candida infeksiyonları, endojen infeksiyonlar olarak kabul edilir (27) .

Bu organizmaların adezinleri, ekstrasellüler lipazları ve proteinazları olmasına rağmen, yayılma kapasiteleri düşüktür (18). Candida mikozları, sıklıkla, direnci zayıflamış, özellikle hücresel bağışıklık sistemi tahrip olmuş hastalarda görülür (27).

*C. albicans* infeksiyonlarına karşı savunmada nötrofiller, monositler, ve eozinofiller etkilidir. PNL 'ler etkisini yalancı hiflere zarar vererek ve blastosporları fagosite edip öldürerek gösterir (38).

PNL'lerin *C. albicans*'ı fagosite etmelerini arttırmak için ısıya duyarlı ve ısıya dirençli serum opsoninleri kullanılır. *C. albicans*'ı IgG ve diğer serum bileşikleri

opsonize ederler. Myeloperoksidaz, hidrojen peroksit ve süperoksit anyon sistemi *C.albicans*'ın öldürülmesinde etkili olan mekanizmalardır ( 38 ).

## **2.Fagositoz**

Fagositoz hücre içine alınan katı parçacıkların fagozom içinde sindirilmesidir. Protozoada görülen fagositoz ameboid hareketle sıkıca iç içedir. Amip pseudopodlar çıkararak büyük parçaları çevirir ve besin vakuolünü oluşturur. Metazoada fagositoz hücrenin beslenmesinden çok genelde bir savunma şeklidir. Hücre içine giren bakteri, protozoon, toz, yaralanmış veya hasta dokular, hücre artıkları gibi organizmaya zararlı olan maddeler bu yolla ortadan kaldırılırlar (37).

Fagositler, mikroorganizmaları fagosite ederek öldüren hücrelerdir. Kan monositleri , doku makrofajları (Kupffer hücreleri, alveolar makrofajlar, astroglial hücreler...) ve granüositler içinde nötrofiller güçlü fagositlerdir. Eozinofil ve bazofiller de zayıf fagositik aktivite gösterebilirler. Bunlar, Fc yüzey reseptörü taşırlar, lizozomal granüllere sahiptirler ve prokaryotik , ökaryotik hücreleri öldürebilirler (28).

Metchnikoff daha 1860 yıllarında fagositoz sisteminin özellikle bakteri enfeksiyonlarına (bu sistem temel olarak bakteriyel enfeksiyonlara dirençte çok önemlidir ancak mantar, paraziter ajanların birçoğuna karşı da etkindir) karşı dirençteki rolünü ve sistemin temel kurallarını belirlemiştir. Bu kurallara göre fagositer sistemin normal çalışması için;

- 1.Yeterli sayıda fagositik hücrenin kemik iliğinde yapımı,
- 2.Bu hücrelerin dolaşıma normal sayılarda geçmeleri,
- 3.Fagositlerin uyarı alınca bakterinin (mikroorganizma) bulunduğu bölgeye doğru hızla hareketleri,
- 4.Fagositik hücre ile bakteri arasında ilişkinin kurulması, veya diğer bir deyişle fagositik hücrenin bakteriyi yakalamasının kolaylaştırılması (opsonizasyon)
- 5.Bakterinin fagositozu (hücre içine alınması)
- 6.Granüllerin fagozoma boşalmaları,

7.Değişik mekanizmalarla bakterinin öldürülmesi gerekmektedir (51 ).

Dokuya bir patojen girdiği zaman kompleman sisteminde bulunan serum proteinlerinin salınması ve vazodilatasyonla takip edilen lokal bir inflamasyon reaksiyonu başlar. Fagositozun ilk basamağı kemotaksidir ki bu PNL'lerin endotel boyunca infeksiyon bölgesine göçü olarak tanımlanır. Kemotakside nötrofilleri uyaran kemotaktik faktörler görev almaktadır. Bunlara örnek olarak kompleman bileşenleri (C5a), araşidonik asit metabolitleri (LTB4), sitokin ve kemokinler (IL-8, NAP), trombosit aktivasyon faktörü (PAF) verilebilir. Kemotaksisten sonraki aşama mikroorganizmanın fagositoz yapacak hücre ile temasına gelir. Temas ve tutunma (aderens) mikroorganizma yüzeyini kaplamış antikorlar ile daha sıkı ve güçlü olur. Antikorlar, Fab parçaları ile tutundukları patojeni , Fc parçaları ile fagosit yüzeyindeki Fc reseptörlerine bağlarlar. Mikroorganizmaların, fagositlere bağlanmasını sağlayarak fagositozu kolaylaştıran antikora opsonin ve bu olaya da opsonizasyon denir. Mikroorganizma yüzeyine yapışmış kompleman komponentleri (C3bi) de hücredeki spesifik reseptöre (CR3) bağlanarak fagositozu kolaylaştırırlar ([www.dent.ucla.edu/pic/members/neutrophils/neutrophils2.html-güncelleme](http://www.dent.ucla.edu/pic/members/neutrophils/neutrophils2.html-güncelleme) 20.12.2003, [www.pediatricresearch.org/talks/](http://www.pediatricresearch.org/talks/) phagocyt.-güncelleme 05.02.2003, 43, 11,29,28,46 ).

Patojen, hücre yüzeyinde psödopodlar arasındaki girinti içine alınarak önce orada hapsedilir, sonra psödopodların kapanması sonucu hücre içine bir kesecik (fagozom) içinde alınmış olur (endositoz) Fagozomlar çeşitli hidrolitik enzimleri taşıyan lizozomlar ile birleşerek fagolizozomları oluştururlar. Böylece mikroorganizmaların bu kesecikler içinde öldürülüp sindirilme işlemi başlar (28).

Patojenler iki mekanizma ile ortadan kaldırılmaktadır. Bunlar:

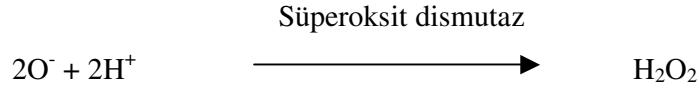
## 2.1. Oksijene Bağımlı Öldürme Mekanizmaları

Bu mekanizma solunum patlaması sonucunda oluşan toksik moleküllerle olmaktadır. Fagositlerin hedef patojene aderensinden önce aşırı oksijen tüketimi olayına solunum patlaması denilir. ([www.dent.ucla.edu/pic/members/neutrophils/neutrophils2.html-güncelleme](http://www.dent.ucla.edu/pic/members/neutrophils/neutrophils2.html-güncelleme) 20.12.2003, 44,43)

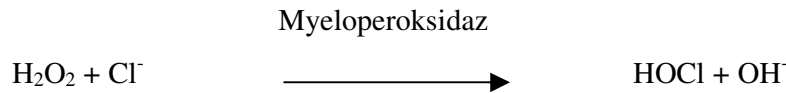
Oksijene bağımlı öldürme mekanizması NADPH oksidaz sisteminin aktivasyonuna bağlı olmakta ve bu sistem ile moleküler oksijen süperoksit anyonuna indirgenmektedir. ([www.dent.ucla.edu/pic/members/neutrophils/neutrophils2.html-güncelleme](http://www.dent.ucla.edu/pic/members/neutrophils/neutrophils2.html-güncelleme) 20.12.2003, 44)



Hücre içindeki asidik ortamda bu oksijen radikalının % 80'i süperoksit dismutaz ile  $H_2O_2$  'ye dönüştürülmektedir.



Halid varlığında azurofilik granüllerden myeloperoksidaz enzimi salınmakta ve  $H_2O_2$  daha kuvvetli bir bakterisidal ajan olan hipoklorik aside (HOCl) dönüşmekte ve mikroorganizma öldürülmektedir. ([www.dent.ucla.edu/pic/members/neutrophils/neutrophils2.html-güncelleme](http://www.dent.ucla.edu/pic/members/neutrophils/neutrophils2.html-güncelleme) 20.12.2003, 44)



## 2.2. Oksijene Bağımlı Olmayan Öldürme Mekanizmaları

Bu mekanizma gastrointestinal yol, dişeti boşlukları ve vajinal mukoza gibi anaerobik ortamlardaki mikroorganizmaların öldürülmesinden sorumludur. Bu mekanizmada lizozim, laktoferrin ve katyonik proteinler görev almaktadır. ([www.els.net-güncelleme](http://www.els.net-güncelleme) 01.07.2003)

Defensinler arginin ve sisteinden zengin antimikrobik polipeptidlerdir ve azurofilik granüllerde bulunurlar. Gram pozitif ve gram negatif bakterilere, funguslara ve bazı virüslara karşı etkilidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Zarfsız virüslarda etkili olmadıkları için hedef hücrenin membran yapısını bozdukları düşünülmektedir (28).

Bakterisidal geçirgenlik artırıcı proteinler (BPI) yalnız nötrofillerde bulunur ve fonksiyonları enzimatik aktivite gerektirmemektedir. BPI toksinleri nötralize edebilmekte ve bakteri membranlarının geçirgenliğini arttırarak mikrobisidal etki göstermektedir. ([www.els.net-güncelleme](http://www.els.net-güncelleme) 01.07.2003)

Nötral serin proteaz ailesi (NSP) azurofil granüllerin en önemli bileşenlerinden olup bu ailenin elastaz, proteinaz 3, azurosidin ve katepsin G olmak üzere en az 4 üyesi bulunmaktadır. Elastaz ve katepsin G patojenleri enzime bağlı ve enzime bağlı olmayan olmak üzere iki şekilde öldürmektedir. ([www.dent.ucla.edu/pic/members/neutrophils/neutrophils2.html](http://www.dent.ucla.edu/pic/members/neutrophils/neutrophils2.html)-güncelleme 20.12.2003,)

Laktoferrin nötrofillerin spesifik granüllerinde bulunur, demir bağlayabilen bir proteindir ve  $Fe^{3+}$  için yüksek afiniteye sahiptir. Bakteri gelişimi için gerekli olan demiri bağladığından fagosite edilmiş mikroorganizmanın hücre içinde gelişmesine olanak vermez ve bakterilerin lizozime olan geçirgenliğini arttırmaktadır. ([www.dent.ucla.edu/pic/members/neutrophils/neutrophils2.html](http://www.dent.ucla.edu/pic/members/neutrophils/neutrophils2.html)-güncelleme 20.12.2003, [www.savba.sk/logos/book/scientific/inffever.html](http://www.savba.sk/logos/book/scientific/inffever.html)-güncelleme 03.02.2003)

Lizozim nötrofillerde spesifik ve azurofil granüllerde yer almaktadır, N-asetil muramik asit ve N-asetil glukozamin arasındaki  $\beta$ -1,4 bağlarına bağlanabilen çok fonksiyonlu bir proteindir. ([www.dent.ucla.edu/pic/members/neutrophils/neutrophils2.html](http://www.dent.ucla.edu/pic/members/neutrophils/neutrophils2.html)-güncelleme 20.12.2003)

Bu mekanizmaların hepsinin bir arada bulunması genellikle mikroorganizmaların ölmesini sağlamaktadır. Ölü mikroorganizmalar daha sonra lizozomal enzimler ile sindirilmektedir. Ölmüş nötrofiller, mikroorganizmalar ve yarı yarıya sindirilmiş yapılar iltihaplı bölgede sarı renkli ve kıvamlı bir sıvının (cerahat) birikmesine neden olur (24).

### **3.Fagositozda Rol Oynayan Hücreler**

#### **3.1.Polimorf Nüveli Lökositler (PNL)**

Total normal kan lökositlerinin % 60-70'ini oluştururlar. Ekstravasküler olarak da kan damarı endotellerine yerleşmektedir. Polimorf nüveli granüositler çok lopluk çekirdek ve pek çok granüller içermektedir. İçerdikleri granüllerin boyanmalarına göre nötrofil, eozinofil ve bazofil olarak gruplandırılırlar (38).

PNL'ler makrofajlara kıyasla kısa ömürlüdürler. Solunumları mitokondriye bağlı değildir ve anaerobiktirler (33).

PNL'ler antijen için özgüllük göstermezler, ancak antikor ve kompleman ile birlikte akut inflamasyonda mikroorganizmalara karşı korunmada önemli rol oynamaktadır. İnfeksiyonlarda sayıları artan polimorf nüveli lökositlerin asıl görevi fagositozdur (43,38).

#### **3.1.1.Nötrofiller**

Nötrofiller, total lökosit sayısının %60-70'ini oluştururlar. Çapları 12  $\mu$ m olan nötrofillerin nükleusları 2-5 tane lop içerir. Ancak çoğunun nükleusları 3 lopludur ve

nukleus bütünüyle at nalı şeklindedir (34).Yaşı ilerledikçe 5 yada daha çok lopluk nukleus oluşur. Nukleus lopları birbirine ince kromatin iplikleriyle bağlanmıştır (39).

Elektron mikroskopik ve histokimyasal gözlemlere göre nötrofil granüller, tek membranla çevrili, değişik yoğunluk, şekil ve büyüklükte granüller halinde sitoplazmanın her yanına dağılmışlardır (15).

Nötrofillerin sitoplazmik granülleri çeşitli enzimler içeren özel tip lizozomlardır. Bu sitoplazmik granüller iki çeşittir; 1-Azurofilik granüller (A granülleri, primer granüller) 2-Spesifik granüller (B granülleri, sekonder granüller) (34).

Her iki granülün çeşitli özellikleri birbirinden farklıdır. Azurofilik granüller, total granüllerin %20'sini oluştururlar, boyca daha büyüktürler ve içerikleri yoğundur. Katepsin, elastaz, kollagenaz, miyeloperoksidaz, asit fosfataz, 5-nukleotidaz,  $\beta$ -glukuronidaz, D-amino asit oksidaz,  $\alpha$ -mannosidaz ve  $\beta$ -galaktosidaz içeren azurofilik granüller, kan boyaı ile kırmızımsı-pembe renkte boyanırlar. Spesifik granüllerin sayısı, azurofilik granüllerden çok daha fazladır. Bunlar, boyca küçük olup, içerikleri az yoğundur. Spesifik granüller, alkalın fosfataz, lizozim, laktoferrin, kollagenaz içerirler ve kan boyaı ile açık pembe renkte boyanırlar (34).

Nötrofiller IgG (özellikle IgG<sub>1</sub> ve IgG<sub>3</sub>) Fc parçası ile C3b için spesifik yüzey reseptörleri ve kemotaktik reseptörler taşırlar. Ayrıca çeşitli sitokinler için reseptörleri vardır. Sitoplazmalarında onlara ameboid hareket etme yeteneği kazandıran kontraktıl proteinler (aktin filamentleri ) bulunur (28). Antibakteriyel enzimler taşırlar (15,38). Özellikle bakteriler olmak üzere, vücuda giren yabancı materyali fagosite edip, etkisiz hale getirirler. Küçük parçacıkları fagosite etmelerinden ötürü mikrofajlar olarak da adlandırılırlar (34). Kan içinde fonksiyon yapmazlar. Damar dışına aktif hareket ile çıktıktan ve doku içine geçtikten sonra aktif fonksiyonları görülür (39).

Mikroorganizma istilasına ilk cevap nötrofillerden gelir. Yuvarlak şekilli iken

sitoplazmik pseudopodlarını uzatır, psödopod katı partikülü kuşatarak içine alır. Pseudopod uçlarının birbiriyle kaynaşması sonucu yabancı madde bir membranla kuşatılı duruma geçer (Fagozom). Fagozomun içi ekstrasellüler sıvı ile doludur (39).

Azurofilik ve spesifik granüller fagozom membranına yapışır ve içeriklerini fagozom içine boşaltırlar. Böylece nötrofil sitoplazması granüllerde bulunan enzimlerin etkisinden korunur. Azurofilik granüldeki lizozomik enzimler bakteri duvarını harap eder. Spesifik granüllerdeki fagositinler işlev görür. Fagositoz olayı sırasında peroksit oluşur. Nötrofil içinde bulunan myeloperoksidaz, peroksit ile birleşip bakteri duvarındaki tirozin molekülüne etki ederek parçalar. Fagositik aktiviteden sonra lizozomlar tükenir, lökosit ölür. Metabolik aktiviteleri oldukça fazladır. Hem aerobik hem de anaerobik glikolizis yapabilirler. Oksijen yokluğunda da fonksiyon yapabilmeleri büyük avantaj sağlar. Örneğin, bakteriyi öldürür ve nekrotik doku içindeki bakteri artıklarını temizlemeye yardım ederler (39).

### **3.1.2.Eozinofiller**

Kandaki total lökositlerin % 1 - 4 ünü oluşturan eozinofiller (34,15), ortalama 12-15µm büyüklüktedir. Nukleus iki lopludur (34). Endoplazmik Retikulum, Golgi kompleksi ve mitokondri az miktarda bulunur (39).

Etrafları birim zarla çevrili olan granülleri vardır, bunlar kan boyaları ile, parlak pembe renkte boyanırlar (34). Asit boya olan eozinle kırmızı boyanırlar (39). Eozinofil lökositlerin granülleri, mieloperoksidaz, asit fosfataz, katepsin, β-glukuronidaz, fosfolipaz, histaminaz, RNaz içerirler. Elektron mikroskobu bu granüllerin, yapısal iki unsurunun olduğunu gösterir. Granüllerin esasını matriks (eksternum) oluşturur. Matriks içinde, daha yoğun olan kristalloid (internum) yer alır. Hidrolitik enzimler, esas olarak, matriksde bulunurlar. Kristalloid, mieloperoksidaz içerir (34). Antibakteriyel enzim içermezler (15).



Eozinofillerin de, amöboid hareket (34,15,39) ve fagositoz yetenekleri vardır. Ancak bu yönde nötrofiller kadar aktif değildirler (34) ve antijen veya antikorlardan çok her iki unsurun oluşturdukları kompleksleri fagosite ederler (34,39). Granül nötrofillerdeki gibi fagozom membranına yapışır. Fagositoz sonrası kristalin erimeden kalması ve matriks bölümünün kaybolduğunun görülmesi, matrikste lizozomal enzimlerin bulunduğunu gösterir (39).

Eozinofiller, kandan çıkıp çevre bağ dokusuna geçerler. Geçiş mast hücrelerinden salınan Anafilaktik Eozinofil Kemotaktik Faktör (ECF-A) etkisiyle olur. Bu nedendir ki, bağ dokusunda, mast hücreleri çevresinde çok sayıda eozinofil ve lökositin varlığı gözlenir. Adrenokortikotropik hormon ve kortizol, eozinofillerin sayılarında azalmaya neden olur (34).

Allerjik reaksiyonlarda kanda eozinofil sayısı artar. Allerjik reaksiyonun başlıca mediatörleri lökotrien ve histamindir, olay yerine gelen eozinofil ise bunları parçalayan enzimleri salgılamaktadır. Son yıllarda eozinofillerin salgıladıkları maddelerle bazı parazitleri öldürdükleri ve bu nedenle paraziter hastalıklarda sayıca arttıkları gösterilmiştir (39).

### **3.1.3.Bazofiller**

Bazofil lökositler , kandaki total lökositlerin %0,5 ini oluştururlar. Ortalama büyüklükleri 10-12 µm arasında değişen bazofillerin nukleusları iki lopludur. Her iki nukleus lobunu birleştiren köprü kısa ve kalın olup, nukleus loplarının biri diğeri üzerine bir S harfi örneği kıvrılmıştır (34).

Sitoplazma çok sayıda granül içerir. Bu granüller, diğer granülosit lökositlerinden daha büyük olup, daha çok sayıdadırlar ve kısmen nukleusu örterler (34). Şekil ve büyüklükleri değişiktir. Fakat genel olarak oldukça yoğun ve iri granüllerdir. Hematolojik tekniğe göre hazırlanıp asit ve bazik boya karışımları ile boyanmış kan yaymalarında bazofili gösterir,bazik boyalarla çoğu zaman metakromatik boyanırlar. Pozitif periyodik asit-Schiff (PAS) reaksiyonu verirler (15).

Sitoplazmik granüller, heparin, histamin, serotonin ve lökotrienleri içerirler. Lipid tabiatlı ve prostaglandinlerle ilgili bir maddenin bulunduğu da gösterilmiştir (34).

Bazofil lökositler, diğer granülositler gibi amöboid hareketleriyle fagositoz yaparlar. Ancak, bu yönde pek aktif değildirler (34).

#### **4.Majör Depresyon Hakkında Genel Bilgiler**

Majör Depresyon olumsuz hayat koşullarıyla tetiklenen, biyolojik yatkınlığın da önemli olduğu bir bozukluktur (13). Tek epizod veya tekrarlayan epizodlar halinde ortaya çıkar. Başlıca belirtileri şunlardır:

1-Yaşamdan ve olağan etkinliklerden (seksüel olanlar dahil) zevk alamama ve ilgi duymama,

2-Çaresizlik, ümitsizlik hissetme, kendini ayıplama, değersiz bulma ve gereksiz yere suçlama

3-Zihnini konsantre edememe, düşünmede ağırlaşma, bellek zayıflaması ve kararsızlık

4-Ruhsal ajitasyon, duygulanımın küntleşmesi, gözü-yaşlılık ve psikomotor retardasyon

5-Uykusuzluk (uykuya dalamama, ortasında uyanma veya erken uyanma şeklinde)

6-Genellikle iştah azalması, seyrek olarak ise artması

7-Yorgunluk ve güçsüzlük hissetme

Depresyonlu hastalarda bu belirtilere ilave olarak intihar eğilimi artmıştır; ölüm arzusu ve korkusu bir arada bulunur (26).

Yapılan çalışmalarda Majör Depresyonda immunolojik yetersizlik olabileceği gösterilmiştir (3). Majör Depresyonu olan hastalarda lenfosit sayısında azalma, antijen artışı, lenfosit mitojen yanıtında azalma olduğu bildirilmiştir. Hastaların en azından yarısında immun cevabı baskılayan hiperkortizolemi tespit edilmiştir (47).

Bilimsel araştırmalara göre; MD’li hastalarda serotonin ve serotonin reseptörleri azalmakta serotoninin emilim hızı düşmekte, adrenalin, tiroid, büyüme hormonu, prolaktin düzeyi gibi birçok nöroendokrin bozukluklar olmaktadır. Ayrıca bu hastalarda plazmada kortizol düzeyi ve metabolitlerinin ve idrarda serbest kortizol konsantrasyonu, proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 ve IL-6, C-Reaktif protein (CRP), haptoglobulin, asit faz reaktan konsantrasyonları, prostaglandin E ve kortizol düzeyi , infeksiyon, allerji ve kanserin görülme sıklığı artmaktadır (3,47).

Ayaktan takip edilen ve yatan depresif hastalarla yapılan bir çalışmada immunitenin yatan hastalarda daha düşük olması immünite düzeyi ile depresyon şiddeti arasında bir ilişkinin varlığını akla getirmektedir (3).

Majör Depresyonda nitrik oksit düzeyi artmaktadır. Bu hastalarda folik asit ve vitamin B<sub>12</sub> düzeyleri düşüktür. Ayrıca inko ve selenyum eksikliği görülmektedir (3).

Çinko pek çok biyokimyasal olayda rol alan bir bio-elementtir. Bu metal çeşitli proteinlerin majör komponentidir. Ayrıca memeli immun ve sinir sistemlerinin de önemli bir modulatrdr (36). Çinko eksikliğinde pek çok immun sistem fonksiyonlarında azalma tespit edilmiştir. Monositlerin işlevleri azalır, NK hücrelerinde sitotoksite düşer (23). Periferal T hücre sayısı, Th hücre fonksiyonu ve sitotoksik T hücre aktivitesi azalır. Nötrofil fonksiyonları (kemotaksis) azalır. B hücreleri apoptosise gider. Makrofaj fonksiyonlarında (Fagositoz ve Hücre İçi ldrme Aktivitesi) azalma gözlenir (23,36,41). Kısaca; hücresele immunitenin, antikor reaksiyonları ve antikor afinitesi, kompleman sistemi ve fagositik aktivitede gözle görülür bir düşüş meydana gelir.

## **5.Antidepresan İlaçlar Hakkında Genel Bilgiler**

Depresyonun farmakolojik tedavisinde doğru tanı, hastanın tedaviyi kabul, seçilen ilacın uygun dozda kullanılması ve hastanın sonraki muayenelerinde kullandığı ilacın iyileştirici etkinliğinin objektif bir şekilde görülmesi, tedavinin başarıya erişmesi için izlenecek iyi bir yoldur (10).

### **5.1.Trisiklikler ve Tetrasiklikler (TCA)**

Örnekler: İmipramin, Desipramin, Trimipramin, Klomipramin, Amitriptilin, Nortriptilin, Protriptilin, Doksepin, Amoksepin, Maprotilin (52)

Norepinefrin ve serotoninin nöronal geri alımını inhibe ederek etkilerinin artmasını sağlarlar. Muskarinik asetilkolin reseptörleri , alfa-adrenoseptörler ve bazı 5-HT ve histamin (H1) reseptörlerini de bloke ederler (32).

### **5.2.Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)**

Örnekler: Tranilsipromin, Fenelzin, Maklobemid (52)

Monoamin Oksidaz çeşitli izoenzimler şeklinde bulunan mitokondriyel bir enzimdir. Vücutta başlıca iki yerde bulunur:

- 1- Noradrenerjik, dopaminerjik ve serotoninergik sinir uçları
- 2- Karaciğer ve barsak çeperi

Sinir uçlarındaki MAO enzimi, aynı yerdeki nöromediyatör veziküllerinden sitoplazmaya sızan veya salıverici ilaçlar tarafından açığa çıkarılan nöromediyatör moleküllerinin bir kısmını sitoplazmadan geçerken oksidatif deaminasyonla inaktive eder, bu inaktivasyondan kurtulan moleküller sinir membranını geçip sinaps aralığına dökülebilirler. Enzim, geri alım sonucu sinaps aralığından sitoplazmaya giren nöromediyatör moleküllerini de yıkar ve veziküllere girebilen miktarlarını azaltır. Karaciğer ve barsak çeperindeki MAO'ın görevi, besinler içinde alınan veya barsakta oluşan tiramin ve feniletilaminler gibi toksik monoaminlerin sistemik dolaşıma girmeden önce inaktive edilmeleridir (26).

MAO' ın en az iki tipinin olduğu saptanmış ve bunlara MAO-A ve MAO-B adı verilmiştir. Bu iki tipin çeşitli substratlar üzerindeki etkinlikleri ve belirli bazı inhibitörlere karşı duyarlılıkları farklıdır. İnsanda MAO-A substrat olarak serotonin ve noradrenalin, MAO-B ise dopamin ve feniletilaminleri tercih eder (26).

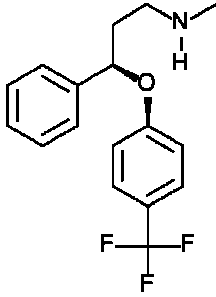
Monoamin Oksidaz İnhibitörü etki mekanizması ,monoamin transmitterlerin yararlılıklarını ; norepinefrin, dopamin, ve 5-hidroksitriptamin metabolizmalarını bloke ederek arttırmaktır. Klasik MAOI 'leri selektif değildir ve geri dönüşüzdür fakat yeni MAOI 'leri MAO-A için geri dönüşlü olduğu gibi MAO-A veya MAO-B için de selektiftir (52).

### 5.3.Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSRIs)

Örnekler: Fluoksetin, Sertralin, Paroksetin, Fluvoksamin, Sitalopram (52)

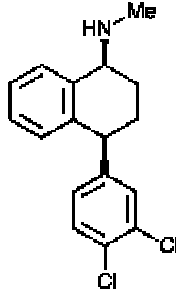
İsminde de belirtildiği gibi SSRI 'lar serotonin transportunu selektif olarak inhibe ederler (52). SSRI 'ların diğer antidepresanlara kıyasla kardiyak toksisiteleri yoktur, otonom sinir sistemi ile ilgili yan etkileri daha azdır, doz aşımı durumunda daha güvenlidirler (32).

#### Fluoksetin:



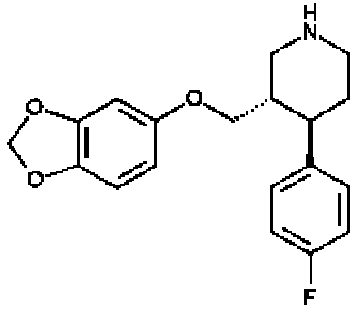
Şekil 1: Fluoksetin'in Kimyasal Yapısı

Serotonin geri alımını selektif olarak ve güçlü bir şekilde bloke eder. Fakat noradrenerjik ve dopaminerjik mekanizmaları pek etkilemez. Eliminasyon yarılanma ömrü en uzun olan antidepresanlardan biridir. Mide-barsak kanalından yavaş absorbe edilir. Kendisi ve metabolitleri vücutta birikebilir. En sık görülen yan etkileri bulantı, sinirlilik, tremor, uykusuzluk, terleme, ağız kuruluğu ve diyaredir. Kilo kaybı yapabilir (26).

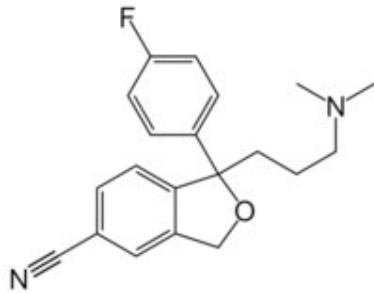
**Sertralin:**

Şekil 2: Sertralin'in Kimyasal Yapısı

Depresyonun kısa ve uzun süreli tedavisinde ve epizodların önlenmesinde etkilidir. Presinaptik uçlardan serotonin geri alımını selektif bir şekilde inhibe eden güçlü bir antidepresan ilaçtır. Serotonin geri alım inhibisyon gücü diğerlerinden yaklaşık 10 kez daha fazladır (14).

**Paroksetin:**

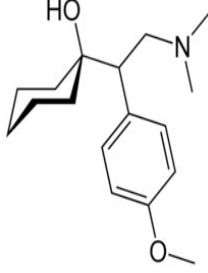
Şekil 3: Paroksetin'in kimyasal yapısı

**Sitalopram:**

Şeki 4: Sitalopram'ın Kimyasal Yapısı

#### 5.4.Serotonin ve Norepinefrin Gerialım İnhibitörleri (SNRI)

Örnek: Venlafaksin (52)

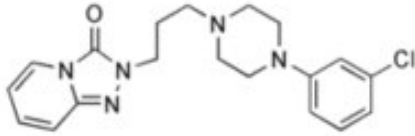


Şekil 5: Venlafaksin'in Kimyasal Yapısı

Venlafaksinin farmakolojik etkisi doza bağlıdır. Düşük dozlarda, esas itibarıyla bir SSRI 'dır, ortadan yüksek dozlara kadar norepinefrin gerialım inhibisyonu ilave olur ve yüksekte çok yüksek dozlara kadar da ayrıca dopamin gerialım inhibisyonu olur (52).

#### 5.5.Serotonin-2 Antagonist ve Gerialım İnhibitörleri (SARIs)

Örnekler: Nefazodon, Trazodon (52)



Şekil 6: Trazodon'un Kimyasal Yapısı

SSRI 'lar ile Nefazodon ve Trazodon arasındaki tek fark , 5-HT2 reseptörlerinin SSRI 'lar tarafından stimüle edilirken, Nefazodon ve Trazodon tarafından bloke edilmesidir (52).

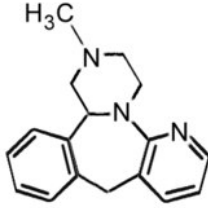
## 5.6.Norepinefrin ve Dopamin Gerilim İnhibitörleri

Örnek: Bupropion (52)

Serotonin sistemine önem vermeden selektif olarak noradrenerjik ve dopaminerjik sistemler üzerinde etkili olan tek antidepresan bupropiondur (52).

## 5.7.Noradrenerjik ve Spesifik Serotonerjik Antidepresanlar (NaSSAs)

Örnek : Mirtazapin (52)

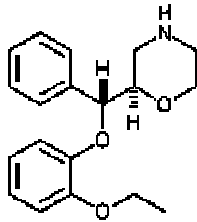


Şekil:7 Mirtazapin'in Kimyasal Yapısı

Noradrenerjik ve serotoninerjik reseptörler üzerinde aynı zamanda etki gösterir(10).

## 5.8.Noradrenalin Spesifik Gerilim İnhibitörleri (NRI)

Örnek: Reboksetin



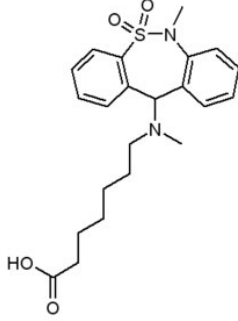
Şekil 8: Reboksetin'in Kimyasal Yapısı



Selektif noradrenalin geri alımını inhibe eden ilk antidepresandır. TCA ve SSRI'a benzemez. (52)

### 5.9.Serotonin Geri alımını Arttıran Antidepresanlar (SRE)

Örnekler: Tianeptin



Şekil 9: Tianeptin`in Kimyasal Yapısı

Trisiklik bir bileşiktir. Serotoninin geri alımını arttırır, 5-HT post-sinaptik sistem üzerinde etkili değildir. (52)

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1.GEREÇLER

**1.1 Hasta Grubu:** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne gelen, ilk kez Majör Depresyon tanısı konan, yanında ek bir tanı bulunmayan, 20-60 yaş arası 12 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların kullandıkları ilaçlar ve dozları;

Sertralin: 50 mg

Sitalopram: 20 mg

Essitalopram: 20 mg

Fluoksetin: 60mg

Paroksetin: 20 mg

Mirtazapin: 15 mg

Paroksetin: 20 mg, 40 mg

Mirtazapin: 15 mg

Trazodon: 100 mg

Reboksetin: 4 mg

Venlafaksin: 150 mg

Tianeptin: 13,5 mg

### 1.2.Mikroorganizma

Bu çalışmada *Candida albicans* ATCC 10231 kökeni kullanılmıştır.

### 1.3.Besiyerleri

Katı besiyeri: Sabouraud Dekstroz Agar

Sıvı besiyeri: Sabouraud Dekstroz Broth

#### 1.4.Çözeltiler

%0.9 NaCl

%1 BaCl<sub>2</sub>

%1 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

0.1 g/ml EDTA

#### 1.5.Boyalar

Metilen mavisi ( %0,01 )

Tripan mavisi ( %0,5 )

#### 1.6.Tamponlar

0,1 M Fosfat Tamponlu Tuzlu Su (PBS) (pH:7,2)

NaCl	8 g
KCl	0,2 g
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1,15 g
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,4 g
Distile su	1000 ml

Hanks'ın Dengeli Tuz Çözeltisi (HBSS) (pH: 7,4)

NaCl	8 g
KCl	0,4 g
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,048 g
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,06 g
MgSO <sub>4</sub> 7H <sub>2</sub> O	0,1 g
Glikoz	1 g
NaHCO <sub>3</sub>	0,35 g
Fenol kırmızısı	17 mg
Distile su	1000 ml

### 1.7.Mc Farland Tüpleri

Standart bulanıklık elde etmek için laboratuvarımızda hazırlanan Mc Farland 1 standart bulanıklık tüpü esas alınmış olup; 0,1 ml %1 BaCl<sub>2</sub>' e 9,9 ml %1 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edilerek hazırlanmıştır (8).

### 1.8.Kimyasal Maddeler

EDTA

NaCl

KCl

Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>

KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>

MgSO<sub>4</sub>7H<sub>2</sub>O

NaHCO<sub>3</sub>

Glikoz

Tripan mavisi

Metilen mavisi

Fenol kırmızısı

Ficoll-Hypaque

Polymorphoprep

BaCl<sub>2</sub>

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

Triklorasetik asit

### 1.9.Kullanılan Araç ve Aygıtlar

Atomik Absorbsiyon Spektrofotometre

Kaba terazi

Kern 440-33N

Hassas terazi

Etüv

Binder BD115

Pastör Fırını

Binder EC53

Otoklav	Nüve OT4060
Mikroskop	Olympus cx21
Fotoğraf makinesi	Olympus PM10SP
Otomatik pipetler (5-50 $\mu$ L) (100-1000 $\mu$ L)	Biohit
Cam pipetler (2,10,25 ml)	Percicolor
Vacutainer tüpleri, Vacutainer iğnesi, Vacutainer aparatı	Venoject
Hemogram tüpleri	
Plastik tıpa	isolab
Pastör pipeti	isolab
Otomatik pipet uçları	isolab
Steril membran filtre	milipore
B12 Kiti	
Folate kiti	
Kortizol kiti	
pH Metre	Hanna HI 9321
Ph İndikatörü	Macherey Nagel
Thoma lamı	Isolab
Enjektör (2.5 , 5 , 10 ml)	
Silikon kaplı deney tüpleri	venoject
Santrifüj tüpleri	Isolab
Petri kutuları	Isolab
Santrifüj	Nüve CN180
Asetilen gazı	
Asetilen tüpü	
Karıştırıcı	IKA M51
Buzdolabı	Arçelik Nofrost
Derin Dondurucu	Uğur
Çalkalayıcı İnkübatör	Heildoph polymax 1040 incubator 1000
Su banyosu	Nüve ST402

## 2.YÖNTEM

Çalışmamızda Alexander ve arkadaşlarının (4) nötrofil fonksiyonlarını değerlendirme yöntemi modifiye edilerek kullanılmıştır.

### 2.1.Polimorf Nüveli Lökositlerin (PNL) Elde Edilmesi

Majör Depresyonlu hastalardan alınan 10 ml venöz kan, içinde 200µl 0,1 g/ml Etilen Diamin Tetraasetik Asit (EDTA) bulunan silikon kaplı tüplere aktarılmıştır. Alınan kan 2500 rpm'de 30 dakika santrifüj edilmiştir. Bu süre sonunda tüpün dibine çöken eritrositler ile tüpün üst kısmında bulunan plazma arasında sarımsı beyaz renkte görülen tabaka (buffy-coat) pastör pipeti ile alınmıştır. Bu tabaka, içinde 2.5 ml ficoll-hypaque ve 2.5 ml polymorphoprep bulunan tüpe konularak 3000 rpm'de 30 dakika santrifüj edilmiştir. İşlem sonunda tüpün dibine çöken eritrositlerle monosit tabakası arasında kalan PNL'ler pastör pipeti ile temiz bir tüpe alınarak üzerine buz soğukluğunda 3 ml PBS eklenerek 2000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek 3 kez yıkanmıştır. Son aşamada PNL'ler  $Ca^{+2}$  yada  $Mg^{+2}$  içermeyen Hanks'ın dengeli tuz çözeltisi (HBSS) ile  $1 \times 10^7$  hücre/ml olacak şekilde süspansiyon haline getirilerek PNL'ler thoma lamında sayılmıştır (6,42,19,20).

### 2.2.Polimorf Nüveli Lökosit (PNL) Canlılık Deneyi

PNL süspansiyonu ile % 0.9 NaCl içinde hazırlanmış tripan mavisini (%0,5) 1:1 oranında karıştırılarak oda ısısında 5 dakika bekletilerek, mikroskopta mavi boyanmayan canlı hücreler sayılmıştır (6,20).

### **2.3. Majör Depresyonlu Hastaların PNL Fonksiyonlarının (Fagositik ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) Saptanması**

#### **2.3.1. *Candida albicans* Kökeninin Hazırlanması**

PNL'lerin fagositoz ve hücre içi öldürme aktivitesini saptamak için mikroskopta, boyalı ve boyasız görünimleri iyi ayırt edilebilen *C.albicans* suşu kullanılmıştır. *C.albicans*'ın Sabouraud Dekstroz Broth (SDB) besiyerine pasajı yapılarak, bir gece 37 °C'de inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda *C.albicans* kültüründen SDB besiyerine tekrar pasaj yapılmış ve 37 °C'de 2 saat inkübe edilmiştir. Daha sonra iki saatlik kültür besiyeri bileşenlerinin maya hücrelerinden uzaklaştırılması için 2000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek 2 kez fizyolojik tuzlu su (FTS) ile yıkanmış ve maya hücrelerinin sayısı HBSS içinde Mc Farland 1 bulanıklığına göre ayarlanmıştır. Maya hücrelerinin canlılığı metilen mavisi boyama yöntemi ile saptanmıştır (6,42,20).

#### **2.3.2. *Candida albicans*'ın Opsonizasyonu**

Mc Farland 1 bulanıklığına göre ayarlanan *C.albicans* süspansiyonu ayrı bir tüp içinde sağlıklı kişilerden elde edilen taze steril insan serumu ile (4:1) 37 °Cde 30 dakika opsonize edilmiştir (6,19,20).

### **2.4. *Candida albicans* Blastokonidyasının PNL'ler Tarafından Fagositozunun ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesinin Saptanması**

Majör Depresyonlu hastalardan elde edilen PNL'ler 37 °C'de çalkalayıcı etüvde 30 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra PNL karışımı üzerine opsonize maya hücreleri konulmuş ve tekrar 30 dakika aynı ortamda inkübe edilmiştir. Karışımın son hücre yoğunluğu  $5 \times 10^6$  hücre/ml olmuştur (6,40,42,19,20).

İnkübasyonun 25. dakikasında her tüpe ölü maya hücrelerinin boyanması için 1 ml metilen mavisi (%0.01) eklenmiştir. Fagositik aktivite tayininde; 100 adet PNL içinde maya hücrelerini fagosite etmiş olan PNL'ler sayılmış, hücre içi öldürme

aktivitesi tayininde ise; 100 adet PNL içinde PNL'ler tarafından öldürülen, içinde mavi boyanmış ölü maya hücreleri bulunan PNL'ler sayılarak % cinsinden ifade edilmiştir (40,42,19,20).

#### **2.4.1. Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi Polimorf Nüveli Lökosit Fonksiyonlarının (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi ) İn Vitro Koşullarda Saptanması ve Sağlıklı Gönüllülerle Karşılaştırılması**

12 hastanın PNL fonksiyonlarını karşılaştırmak için hastalardan tedavi öncesi alınan kanlardan PNL'ler ayrılmış ve aşağıda belirtildiği gibi tüp serileri hazırlanmıştır.

PNL	+	HBSS	+	<i>C.albicans</i>
( 300µL)		( 300µL)		( 400µL)
1 X 10 <sup>7</sup> hücre/ml				1 X 10 <sup>7</sup> maya/ml

*C.albicans* süspansiyonunun hazırlanması ve opsonizasyonu 2.3.1 ve 2.3.2'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Yukarıda belirtildiği gibi hazırlanan tüpler 37°C'de opsonize maya ilave edilmeden çalkalayıcı etüvde 30 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda her bir deney tüpüne 400µL opsonize maya hücresi (1 X10<sup>7</sup> hücre/ml) konulmuş ve aynı ortamda tüpler 37° C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyonun 25.dakikasında her bir tüpe PNL'ler tarafından fagosite edilen ve öldürülen mayaların boyanması için 1 ml metilen mavisi (%0.01) ilave edilmiştir. İnkübasyonun 30. dakikası sonunda her bir tüpten lam lamel arası preparat hazırlanmış 100 adet PNL içinde fagositoz ve hücre içi öldürme aktivitesi değerlendirilmiştir. PNL'ler mikroskop altında (40x) sayılmıştır.

Fagositik aktivite tayininde 100 adet PNL içinde maya hücrelerini fagosite etmiş olan PNL'ler sayılmış, hücre içi öldürme aktivitesi tayininde ise;100 adet PNL içinde PNL'ler tarafından öldürülen (mavi boyanmış) maya hücrelerini içeren PNL'ler sayılarak % cinsinden ifade edilmiştir (40,42,19,20). Elde edilen veriler Anabilim Dalımızda üzerinde daha önceden çalışılmış olunan 10 adet sağlıklı gönüllünün (30-40 yaş) PNL Fonksiyonları değerleriyle karşılaştırılmıştır.



#### **2.4.2. Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay) PNL Fonksiyonlarının (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) Karşılaştırılması**

Majör Depresyonlu Hastalardan Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay) kan örnekleri alınıp yukarıda anlatılan işlemlerin aynısı uygulanmıştır. Tedavi öncesinde elde edilen değerlerle tedavi sonrasında alınan değerler karşılaştırılmıştır.

#### **2.5. Majör Depresyonlu Hastaların Serum Folik Asit, Kortizol, B<sub>12</sub> Vitamin Düzeylerinin Saptanması**

Bu analizler Marmara Üniversitesi Hastanesi Merkez Klinik Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Serum kortizol düzeyi DPC İmmulite 2000 cihazıyla tespit edilmiştir.

Serum Folik Asit ve B<sub>12</sub> Vitamin düzeyleri tespiti için ise Hitachi Elecsys 2010 cihazı kullanılmıştır.

#### **2.5.1. Majör Depresyonlu Hastaların Antidepresan İlaç Tedavisi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay) Serum Folik Asit, Kortizol, B<sub>12</sub> Vitamin Düzeyleri ile PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) Arasındaki İlişkinin Saptanması**

Tedavi öncesi inceleme yapılan MD hastalarına antidepresan ilaç tedavisi sonrası (1 ve 2 ay) kan örnekleri alınıp 2.5'de belirtilen cihazlarla serum kortizol, folik asit ve B<sub>12</sub> vitamin düzeyleri tespit edilmiş, elde edilen sonuçlarla, PNL fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) arasındaki ilişki araştırılmıştır.

## **2.6. Majör Depresyonlu Hastaların Serum Çinko ve Bakır Düzeylerinin Saptanması**

Bu analiz İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Majör Depresyonlu Hastalardan steril silikon kaplı tüplere alınan venöz kan 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmiş ve tüpün üst kısmında yer alan serum steril bir tüpe alınarak serum çinko ve bakır düzeylerinin belirlenmesi için - 20°C'de saklanmıştır. Serum çinko ve bakır düzeylerinin ölçülmesi için - 20°C'de saklanan serum örnekleri oda ısısına alınmıştır. Daha sonra çözünen serum örneklerine 1:4 oranında triklorasetik asit (TCA) ilave edilmiş ve oda ısısında 10 dakika bekletilmiştir. Tüpler 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumda bulunan proteinler çöktürülmüştür. Serum tüplerindeki üst sıvı çinkodan ve bakırdan arındırılmış steril bir tüpe alınmış ve daha sonra serumdaki çinko miktarı 213.9 nm dalga boyunda atomik absorpsiyon spektrofotometresinde ölçülmüştür. Okunan değerler TCA ile sulandırılmalarından dolayı sulandırım faktörü olan 5 sayısı ile çarpılmış ve elde edilen sonuçlar ppm olarak ifade edilmiştir (16).

### **2.6.1. Majör Depresyonlu Hastaların Antidepresan İlaç Tedavisi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay) Serum Çinko ve Bakır Düzeyleri ile PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi ) Arasındaki İlişkinin Saptanması**

Majör Depresyonlu Hastalardan tedavi sonrası (1 ve 2 ay) kan örnekleri alınarak 2.6'da belirtilen işlemler aynen uygulanmış, elde edilen sonuçlarla PNL Fonksiyonlarından alınan değerler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

## **2.7. Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası (1 ve 2 ay) Hematolojik Değerlerinin Düzeylerinin Saptanması**

Hematolojik Değerlerinin Düzeylerinin Belirlenmesi için Coulter LH 750 Analyzer cihazı kullanılmıştır. Tedavi öncesi, 1 ve 2 aylık antidepresan ilaç tedavisi sonrasında Majör Depresyonlu hastalardan alınan kan örneklerinin hematolojik değerleri saptanmıştır.

### **2.7.1. Majör Depresyonlu Hastaların Antidepresan İlaç Tedavisi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay) Hematolojik Değerleri ile PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi ) Arasındaki İlişkinin Saptanması**

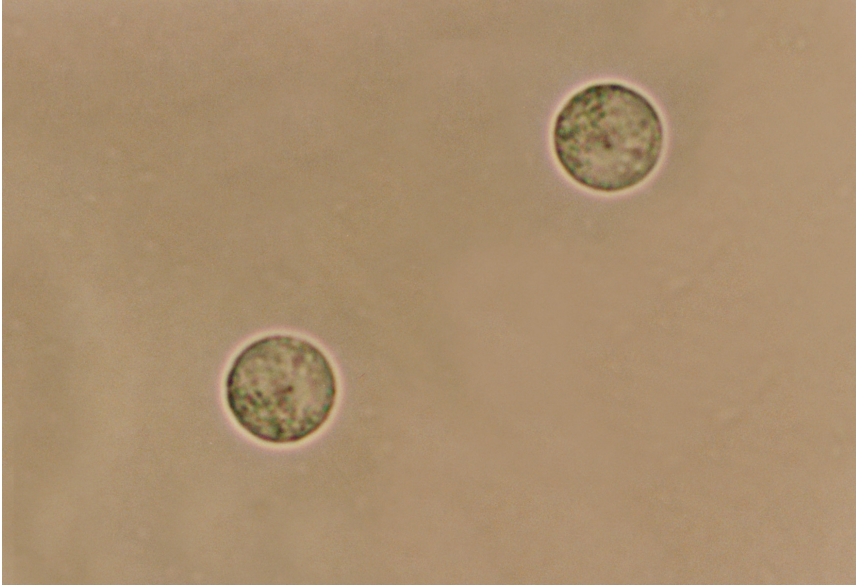
Majör Depresyonlu hastalardan tedavi sonrası (1 ve 2 ay) kan örnekleri alınarak hematolojik değerlerinin düzeyleri belirlenmiş, elde edilen sonuçlarla PNL Fonksiyonlarından alınan değerler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

## BULGULAR

### 2.2.Polimorf Nüveli Lökosit Canlılık Deneyi

Majör Depresyonlu hastaların, venöz kanından ayrılan PNL'lerin ( $1 \times 10^7$  hücre/ml) canlılık oranı %98 olarak tespit edilmiştir.

Majör Depresyonlu hastaların PNL'leri resim 1'de görülmektedir.

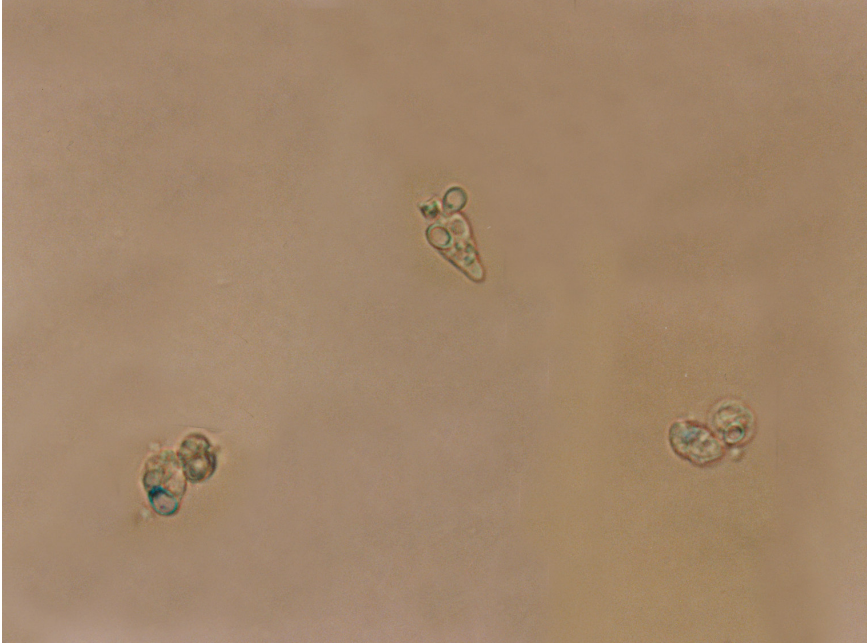


**Resim 1: Majör Depresyonlu Hastaların PNL'lerinin Görünümü**  
(Işık mikroskobu 100x büyütme)

Resim 2'de Majör Depresyonlu hastaların fagositik aktiviteleri, resim 3'de ise hücre içi öldürme aktiviteleri görülmektedir.



**Resim 2: *Candida albicans* 'ın PNL tarafından Fagositoz'unun görünümü (Işık mikroskobu 100x büyütme)**



**Resim 3: Majör Depresyonlu Hasta PNL'lerinin Hücre İçi Öldürme (mavi boyanmış) Aktivitelerinin Görünümü (Işık mikroskobu 40x büyütme)**

**2.4.1.Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi PNL Fonksiyonlarının (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) İn vitro Koşullarda Saptanması ve Sağlıklı Gönüllülerle Karşılaştırılması**

**Tablo 1: Majör Depresyonlu Hastaların Polimorf Nüveli Lökosit (PNL) Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme ) (n=12)**

Hasta No	Fagositik Aktivite %FI	Hücre İçi Öldürme Aktivitesi %CI
1	51	0
2	44	0
3	69	7
4	49	4
5	67	7
6	39	2
7	59	0
8	86	1
9	43	2
10	41	0
11	79	1
12	52	1
Ortalama	56.58 ± 15,49	2.08 ± 2,57

Tablo 1’de 12 Majör Depresyonlu hastanın PNL fonksiyonlarının aritmetik ortalaması görülmektedir. PNL’lerin fagositik aktivite yüzdesi 56.58 ± 15,49, hücre içi öldürme aktivitesi yüzdesi 2.08 ± 2,57 olarak bulunmuştur. Referans değerler; fagositik aktivitesi 40 hücre içi öldürme aktivitesi 4 bulunan değerler normal olarak kabul edilmiştir (20,12). Majör Depresyonlu hastalardan (n=12) 11’inin PNL’lerinin fagositik aktivitesinin normal değerlerin üzerinde olduğu, hücre içi öldürme aktivitesinin ise; 9 hastada normal değerlerden düşük olduğu görülmüştür.

**Tablo 2: Sağlıklı Gönüllülerin Polimorf Nüveli Lökosit (PNL) Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme) (n=10)**

Donör	Fagositik Aktivite %FI	Hücre İçi Öldürme Aktivitesi %CI
1	39.1	12.5
2	40.9	9.0
3	61.7	10.5
4	63.0	10.9
5	45.1	13.9
6	51.3	13.3
7	68.0	8.0
8	72.8	4.4
9	80.8	3.4
10	76.8	4.5
Ortalama	59.95 ± 15.11	9.04 ± 3.86

Tablo 2'de 10 sağlıklı gönüllünün PNL fonksiyonlarının aritmetik ortalaması görölmektedir. PNL'lerin fagositik aktivite yüzdesi  $59.95 \pm 15.11$ , hücre içi öldürme aktivitesi yüzdesi  $9.04 \pm 3.86$  olarak bulunmuş, her iki değerin de normal değerlerin üzerinde olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 3: Majör Depresyonlu Hastaların (n=12) ve Sağlıklı Gönüllülerin (n=10) PNL'lerinin Fagositik ve Hücre İçi Öldürme Aktivitelerinin Karşılaştırılması**

Donör	Fagositik Aktivite	Hücre İçi Öldürme Aktivitesi
Majör Depresyonlu Hasta (n=12)	56.58 ±15,49	2.08 ± 2,57
Sağlıklı Gönüllü (n=10)	59.95 ± 15.11	9.04 ± 3.86

Tablo 3’de Majör Depresyonlu hasta (n=12) ve sağlıklı gönüllülerin (n=10) PNL fonksiyonlarının aritmetik ortalamaları görülmektedir. Majör Depresyonlu hasta ve sağlıklı gönüllülerin fagositik aktivitelerinin karşılaştırılmasında aralarında anlamlı bir fark görülemez iken, hücre içi öldürme aktivitelerinin karşılaştırılmasında Majör Depresyonlu hastaların hücre içi öldürme aktivitesinin sağlıklı gönüllülere göre belirgin derecede düşük olduğu görülmüş fakat bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).



**2.4.2. Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay) PNL Fonksiyonlarının (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) Karşılaştırılması**

**Tablo 4: Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi, Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay) PNL Fonksiyonları**

HASTA		İLAÇ GURUBU ve ADI		TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI 1 AY		TEDAVİ SONRASI 2 AY	
No	Yaş	Grup Adı	Jenerik Adı	FI %	CI %	FI %	CI %	FI %	CI %
1	50	SSRI	Sertralin	51	0	80	0	64	0
2	36	SSRI	Essitalopram	44	0	54	0	49	0
3	28	SSRI	Fluoksetin	69	7	72	0	52	1
4	56	SSRI	Essitalopram	49	4	55	1	50	3
5	33	SSRI	Sertralin	67	7	69	6	84	6
6	55	SSRI	Sitalopram	39	2	40	3	79	6
7	53	SSRI	Sertralin	59	0	50	1	78	3
8	27	SSRI NaSSAs	Paroksetin Mirtazapin	86	1	77	12	77	0
9	34	SSRI SARIs	Paroksetin Trazodon	43	2	87	1	60	1
10	35	NRI	Reboksetin	41	0	74	13	62	3
11	39	SNRI	Venlafaksin	79	1	71	13	76	5
12	35	SRE	Tianeptin	52	1	54	0	55	4
<b>Ortalama</b>				56.58±15,49	2.08±2,57	65.25±14,22	4.16±5,40	65.50±12,69	2.66±2,26

Tablo 4'de Majör Depresyonlu hastaların tedavi öncesi ve antidepresan ilaç tedavisi sonrası (1 ve 2 ay) fagositik aktivite ve hücre içi öldürme aktivitesinin aritmetik ortalamaları görülmektedir. Veriler normal dağılıma uymadığı için istatistiksel olarak karşılaştırmada **non-parametrik test** kullanılmıştır. Ölçümsel testlerle çalışılması sebebiyle **Spearman Correlation** metodu seçilmiştir. Çalışmamızda, Majör Depresyonlu hastaların 1 aylık antidepresan ilaç tedavisi sonrasında fagositik aktivite ( $65,25 \pm 14,22$ ) ve hücre içi öldürme aktivitesinin ( $4,16 \pm 5,40$ ) tedavi öncesine göre

arttığı tespit edilmiş, 2 aylık antidepresan ilaç tedavisi sonrasında fagositik aktivite 1 aylık tedavi sonrası değerinde ( $65,50 \pm 12,69$ ), hücre içi öldürme aktivitesi azalarak tedavi öncesi değerinde ( $2,66 \pm 2,26$ ) bulunmuştur. Bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

### 2.5.1. Majör Depresyonlu Hastaların Antidepresan İlaç Tedavisi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası ( 1 ve 2 ay ) Serum Folik Asit, Kortizol, B<sub>12</sub> Vitamin Düzeyleri ile PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

**Tablo 5 : Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası ( 1 ve 2 ay ) Serum Folik Asit Düzeyi**

Hasta	Folik Asit Düzeyi (ng/ ml) *			
	No	Önce	1 Ay	2 Ay
1		5,09	5,03	4,15
2		5,35	3,92	4,27
3		7,08	4,83	5,42
4		6,13	4,69	5,31
5		3,37	6,73	8,02
6		4,73	6,24	5,9
7		7,35	6,8	5,71
8		8,11	4,75	9,87
9		7,43	6,66	8,17
10		3,6	5,02	6,98
11		8,5	6,24	6,39
12		3,81	3,54	4,23
<b>Ortalama</b>		$5.88 \pm 1,80$	$5,37 \pm 1,12$	$6,20 \pm 1,77$

\* Serum folik asit referans değeri 3-16 ng/ml

Tablo 5’de Majör Depresyonlu hastaların tedavi öncesi, ve antidepresan ilaç tedavisi sonrası (1 ve 2 ay) serum folik asit düzeylerinin aritmetik ortalamaları görülmektedir. Majör Depresyonlu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında (1 ve 2 ay) elde edilen serum folik asit düzeyleri referans değer aralığı içerisinde bulunmuştur. 2 aylık tedavi sonrasında folik asit değerleri tedavi öncesine ( $5,88 \pm 1,80$ ) göre artmıştır ( $6,20 \pm 1,77$ ). Bu artış anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo:6 Majör Depresyonlu Hastaların Antidepresan İlaç Tedavisi Öncesi, Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay ) Serum Folik Asit Düzeyleri ile PNL Fonksiyonları Arasındaki İlişkinin (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) Karşılaştırması**

	Tedavi Öncesi	1 Ay	2 Ay
* Folik Asit Düzeyi	$5,88 \pm 1,80$	$5,37 \pm 1,12$	$6,20 \pm 1,77$
Fagositik Aktivite	$56,58 \pm 15,49$	$65,25 \pm 14,22$	$65,50 \pm 12,69$
Hücre İçi Öldürme Aktivitesi	$2,08 \pm 2,57$	$4,16 \pm 5,40$	$2,66 \pm 2,26$

*\* Serum Folik asit referans değeri 3-16 ng/ml*

Tablo 6’da Majör Depresyonlu hastaların antidepresan ilaç tedavisi öncesi ve sonrası (1 ve 2 ay) serum folik asit düzeyleri ile PNL fonksiyonlarının aritmetik ortalamaları görülmektedir. 1 aylık tedavi sonrası serum folik asit düzeyi azalırken ( $5,37 \pm 1,12$ ) fagositik aktivite ( $65,25 \pm 14,22$ ) ve hücre içi öldürme aktivitesi ( $4,16 \pm 5,40$ ) artmış, 2 aylık tedavi sonrası serum folik asit düzeyi tedavi öncesine ( $5,88 \pm 1,80$ ) ve 1 aylık tedavi sonrası ( $5,37 \pm 1,12$ ) elde edilen değerlere göre artarken

(6,20,  $\pm$  1,77), fagositik aktivite tedavi öncesine göre (56,58  $\pm$  15,49) artmış (65,50  $\pm$  12,69), 1 aylık tedavi sonrası değerle aynı bulunmuştur, hücre içi öldürme aktivitesinde azalma görülmüş (2,66  $\pm$  2,26) fakat bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Tablo 6'da görüldüğü gibi, Majör Depresyonlu hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum folik asit düzeyleri ve fagositik aktivite değerleri referans değerler içinde bulunmuştur.

**Tablo 7: Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası (1 ve 2 ay) Serum Kortizol Düzeyi**

Hasta No	Kortizol Düzeyi ( $\mu\text{g}$ /dl ) *		
	Önce	1 Ay	2 Ay
1	7,66	13,3	11,4
2	7,98	6,76	10,9
3	6,09	7,17	4,62
4	<1,00	8,98	10,6
5	8,99	9,2	11,3
6	<1,00	3,8	4,26
7	9,23	9,24	9,59
8	12,8	8,22	7,39
9	12,2	17,6	11
10	14,8	9,7	11,3
11	15,2	12,2	11,6
12	4,06	7,52	6,79
<b>Ortalama</b>	8,41 $\pm$ 4,82	9,47 $\pm$ 3,55 **	9,22 $\pm$ 2,73**

\* Serum Kortizol referans değeri 5-25  $\mu\text{g}/\text{dl}$

\*\*  $p < 0,05$

Tablo 7’de Majör Depresyonlu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası (1 ve 2 ay) serum kortizol düzeyleri aritmetik ortalamaları görülmektedir. Majör Depresyonlu hastaların tedavi öncesi serum kortizol düzeylerinin referans değer aralığı içerisinde olduğu görülmektedir. Antidepresan ilaç tedavisi sonrasında (1 ve 2 ay ) serum kortizol düzeyi tedavi öncesine göre referans değer aralığı içerisinde anlamlı olarak arttığı saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). 1 ve 2 aylık tedavi sonrası serum kortizol düzeyi arasında belirgin bir fark görülmemiştir.

**Tablo:8 Majör Depresyonlu Hastaların Antidepresan İlaç Tedavisi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay ) Serum Kortizol Düzeyi ile PNL Fonksiyonları (Fagositöz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) Arasındaki İlişkinin Karşılaştırması**

	Tedavi Öncesi	1 Ay	2 Ay
* Kortizol Düzeyi	8,41 ± 4,82	9,47 ± 3,55 **	9,22 ± 2,73 **
Fagositik Aktivite	56,58 ± 15,49	65,25 ± 14,22	65,50 ± 12,69
Hücre İçi Öldürme Aktivitesi	2,08 ± 2,57	4,16 ± 5,40	2,66 ± 2,26

\* *Serum Kortizol referans değeri 5-25 µg/dl*

\*\*  $p < 0,05$

Tablo 8’de Majör Depresyonlu hastaların antidepresan ilaç tedavisi öncesi ve sonrası (1 ve 2 ay) serum kortizol düzeyi ile PNL Fonksiyonları (Fagositöz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) nin aritmetik ortalamaları görülmektedir. 1 aylık tedavi sonrasında MD hastalarında fagositik aktivite (65,25 ± 14,22) ve hücre içi öldürme aktivitesi

(4,16 ± 5,40) ile serum kortizol düzeyinde tedavi öncesine göre artma (9,47±3,55) , 2 aylık tedavi sonrası serum kortizol (9,22 ± 2,73) düzeyi ve fagositik aktivitede tedavi öncesine göre artma (65,50 ± 12,69) saptanmış hücre içi öldürme aktivesinde ise belirgin bir değişim görülmemiştir (2,66 ± 2,26). Tedavi öncesine göre serum kortizol düzeyindeki artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p<0,05). 1 ve 2 aylık tedavi sonrası PNL'lerin fagositik aktivitesinde tedavi öncesine göre önemli bir değişiklik görülmez iken hücre içi öldürme aktivitesinde istatistiksel açıdan anlamsız bir azalma görülmüştür.

**Tablo :9 Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası ( 1 ve 2 ay ) Serum B<sub>12</sub> Vitamin Düzeyi**

Hasta No	B <sub>12</sub> vitamin düzeyi (pg/ml) *		
	Önce	1 Ay	2 Ay
1	432,1	380,6	386,3
2	820	621,6	477,3
3	275,1	410,7	357,2
4	437,8	425,6	368,1
5	357,6	275,8	322,2
6	285,7	291,4	294,9
7	477,4	448,4	425,3
8	251,7	318,4	241,5
9	721,1	654,5	815,8
10	465	511,8	403,4
11	1622	1430	1050
12	244,5	243,4	230,8
<b>Ortalama</b>	532,5 ± 387,46	501,01 ± 320,04	447,73 ± 242,81

\* B<sub>12</sub> vitamini referans değeri 250-1100 pg/ml

Tablo 9’da Majör Depresyonlu hastaların tedavi öncesi ve antidepresan ilaç tedavisi sonrası ( 1 ve 2 ay) serum B<sub>12</sub> vitamin düzeyleri ve aritmetik ortalamaları görülmektedir. Çalışmamızdaki Majör Depresyonlu hastaların B<sub>12</sub> vitamin düzeyleri referans değer aralığı içerisinde bulunmuştur. 1 ve 2 aylık ilaç tedavisi sonunda B<sub>12</sub> vitamin düzeyi tedavi öncesine göre kendi referans aralığında anlamsız olarak azaldığı görülmüştür (p>0,05). Bu azalışın 1 vakada (230,8) referans değerlerin altında diğerlerinde ise referans değerlerin içinde olduğu saptanmıştır.

**Tablo 10: Majör Depresyonlu Hastaların Antidepresan İlaç Tedavisi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay ) Serum B<sub>12</sub> Vitamin Düzeyi ile PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesinin) Karşılaştırması**

	Tedavi Öncesi	1 Ay	2 Ay
* B <sub>12</sub> Vitamin Düzeyi	532,5 ± 387,46	501,01 ± 320,04	447,73 ± 242,81
Fagositik Aktivite	56,58 ± 15,49	65,25 ± 14,22	65,50 ± 12,69
Hücre İçi Öldürme Aktivitesi	2,08 ± 2,57	4,16 ± 5,40	2,66 ± 2,26

\* B<sub>12</sub> vitamini referans değeri 250-1100 pg/ml

Tablo 10’da Majör Depresyonlu hastaların antidepresan ilaç tedavisi öncesi ve sonrası (1 ve 2 ay) serum B<sub>12</sub> vitamin, ve PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) nin aritmetik ortalamaları verilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası B<sub>12</sub> serum düzeyi referans değerleri içinde bulunmuştur. 1 aylık tedavi sonrasında tedavi öncesine göre B<sub>12</sub> vitamin düzeyi referans değerleri içinde azalırken, fagositik aktivite ve hücre içi öldürme aktivitesi artmıştır. 2 aylık tedavi sonrasında tedavi öncesine göre

B<sub>12</sub> vitamin düzeyinin azaldığı, hücre içi öldürme aktivitesinin etkilenmediği fagositik aktivitenin ise arttığı saptanmıştır. 1 ve 2 aylık tedavi sonrası değerlerin karşılaştırılmasında ise fagositik aktivitede değişiklik görülmez iken vitamin B<sub>12</sub> düzeyi referans değerler içinde azalmıştır, hücre içi öldürme aktivitesi anlamsız olarak azalmıştır.

### 2.6.1. Majör Depresyonlu Hastaların Antidepresan İlaç Tedavisi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay) Serum Çinko ve Bakır Düzeyleri ile PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi ) Arasındaki İlişkinin Saptanması

**Tablo 11: Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası ( 1 ve 2 ay ) Serum Çinko Düzeyi**

Hasta No	Serum Çinko Düzeyi (ppm) *		
	Önce	1 Ay	2 Ay
1	2,40	2,24	1,78
2	4,54	2,05	1,94
3	2,14	1,74	2,08
4	1,63	2,33	1,21
5	1,89	2,10	2,34
6	2,10	1,95	1,82
7	1,70	1,75	1,35
8	2,05	2,10	1,45
9	1,93	1,61	2,23
10	1,78	2,89	1,44
11	2,07	1,69	3,58
12	2,24	1,56	1,29
<b>Ortalama</b>	2,20 ± 0,76	2,00 ± 0,37	1,876 ± 0,65

\* Serum Çinko düzeyi referans değeri 0,67-1,99 ppm



Tablo 11’de Majör Depresyonlu hastaların antidepresan ilaç tedavisi öncesi ve sonrası (1 ve 2 ay) serum çinko düzeyleri ve aritmetik ortalamaları görülmektedir. Çalışmamızda Majör Depresyonlu hastaların 7’sinin serum çinko düzeyinin referans değerlerden yüksek olduğu 5’nin serum çinko düzeyinin referans değerler içinde olduğu tespit edilmiştir. Antidepresan ilaç tedavisi sonrası (1 ve 2 ay) serum çinko düzeylerinin aritmetik ortalamalarının tedavi öncesine göre anlamsız olarak azaldığı ve tedavi öncesinde referans değerlerden yüksek olan serum çinko düzeyi aritmetik ortalamalarının 2 aylık tedavi sonrasında referans değerleri içinde kaldığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

**Tablo 12: Majör Depresyonlu Hastaların Antidepresan İlaç Tedavisi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası ( 1 ve 2 ay ) Serum Çinko Düzeyi ile PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi ) Karşılaştırması**

	Tedavi Öncesi	1 Ay	2 Ay
* Çinko Düzeyi	2,20 ± 0,76	2,00 ± 0,37	1,876 ± 0,65
Fagositik Aktivite	56,58 ± 15,49	65,25 ± 14,22	65,50 ± 12,69
Hücre İçi Öldürme Aktivitesi	2,08 ± 2,57	4,16 ± 5,40	2,66 ± 2,26

*\* Serum Çinko düzeyi referans değeri 0,67-1,99 ppm*

Tablo 12’de Majör Depresyonlu hastaların antidepresan ilaç tedavisi öncesi ve sonrası (1 ve 2 ay) serum çinko düzeyleri ve PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) nin aritmetik ortalamaları verilmiştir. 1 aylık antidepresan ilaç tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre serum çinko düzeyinde anlamsız bir azalma

görülürken PNL'lerin fagositik aktivitesi ve hücre içi öldürme aktivitesi anlamsız da olsa artmıştır. 2 aylık antidepresan ilaç tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre serum çinko düzeyinde azalma olmasına rağmen hücre içi öldürme aktivitesinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir, fagositik aktivite tedavi öncesine göre artmıştır. 2 aylık tedavi sonrasında serum çinko düzeyi azalırken hücre içi öldürme aktivitesinde 1 aylık tedaviye göre azalma saptanmıştır. Fagositik aktivite 2 ay sonrasında 1 aylık tedaviye göre değişmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 13: Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası (1 ve 2 ay) Serum Bakır Düzeyi**

Hasta No	Serum Bakır Düzeyi *		
	Önce	1 Ay	2 Ay
1	1,46	1,26	1,27
2	1,94	1,18	1,02
3	1,23	1,36	1,11
4	1,24	1,17	1,65
5	1,47	1,47	0,96
6	1,18	1,12	1,06
7	1,26	1,36	1,16
8	0,97	1,03	1,11
9	1,06	0,94	1,12
10	1,50	1,52	1,10
11	1,30	0,98	1,67
12	1,88	1,10	1,28
<b>Ortalama</b>	1,37 ± 0,29	1,20 ± 0,18	1,20 ± 0,22

\* Serum Bakır düzeyi referans değeri 0.58-1.76 ppm

Tablo 13’de Majör Depresyonlu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası (1 ve 2 ay) serum bakır düzeyleri ve aritmetik ortalamaları görülmektedir. Majör Depresyonlu hastaların 10’unun serum bakır düzeyleri referans değerler içerisinde olduğu saptanmıştır. Serum Bakır düzeyi referans değerlerden yüksek olan 2 hastanın tedavi sonrası (1 ve 2 ay) Serum Bakır düzeyinin referans değerler içerisinde olduğu görülmektedir. Diğer hastaların deney verilerinde anlamsız değişiklikler olmakla beraber tedavi sonunda (1 ve 2 ay) tüm hastaların serum bakır düzeylerinin referans değerler içerisinde olduğu saptanmıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 14: Majör Depresyonlu Hastaların Antidepresan İlaç Tedavisi Öncesi ve Antidepresan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay) Serum Bakır Düzeyi ile PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) Karşılaştırması**

	Tedavi Öncesi	1 Ay	2 Ay
Bakır Düzeyi	1,37 ± 0,29	1,20 ± 0,18	1,20 ± 0,22
Fagositik Aktivite	56,58 ± 15,49	65,25 ± 14,22	65,50 ± 12,69
Hücre İçi Öldürme Aktivitesi	2,08 ± 2,57	4,16 ± 5,40	2,66 ± 2,26

*\* Serum Bakır düzeyi referans değeri 0.58-1.76 ppm*

Tablo 14’de Majör Depresyonlu hastaların antidepresan ilaç tedavisi öncesi ve sonrası (1 ve 2 ay) serum bakır düzeyleri ve PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi) nin aritmetik ortalamaları görülmektedir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası (1 ve 2 ay) serum bakır düzeylerinde anlamsız değişiklikler olmakla beraber verilerin referans değerler içerisinde olduğu saptanmıştır. 1 aylık tedavi sonrasında

serum bakır düzeylerinin aritmetik ortalaması tedavi öncesine göre anlamsız bir azalma gösterirken, fagositik aktivite ve hücre içi öldürme aktivitesi de anlamsız olarak artmıştır. 2 aylık tedavi sonrasında tedavilerinin öncesine göre fagositik aktivite anlamsız olarak artarken hücre içi öldürme aktivitesi değişmemiştir.

## **2.7. Majör Depresyonlu Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası (1 ve 2 ay) Hematolojik Değerlerinin Düzeylerinin Saptanması**

Tablo: 15 Majör Depresyonu Hastaların Tedavi Öncesi Hematolojik Değerleri

HASTA NO	YAŞ	WBC 10 <sup>3</sup> /µL	NE %	LY %	MO %	EO %	BA %	NE# 10 <sup>3</sup> /µL	LY# 10 <sup>3</sup> /µL	MO# 10 <sup>3</sup> /µL	EO# 10 <sup>3</sup> /µL	BA# 10 <sup>3</sup> /µL	RBC 10 <sup>3</sup> /µL	HGB g/dL	HCT %	MCV fl	MCH pg	MCHC g/dL	RDW %	PLT 10 <sup>3</sup> /µL	MPV fL	PCT %	PDW ratio
1	50	10,3	57,9	32,9	5,7	2	1,5	6	3,4	0,6	0,2	0,2	5,29	16,8	48,3	91,2	31,7	34,7	14,4	179	9,8	0,175	17,6
2	36	3,9	46,8	40,3±	11,1	1,2	0,6	1,8	1,6	0,4	0	0	4,36	13,2	37,4	85,7	30,2	35,2	14,3	245	7,5	0,183	16,9
3	26	6,4	60,3	24,7	12,9	1,8	0,3	3,9	1,6	0,8	0,1	0	4,82	14,2	41,4	85,8	29,5	34,3	13,7	304	7,3	0,222	16,3
4	56	7,2	54,3	36,9	7,9	0,4	0,5	3,9	2,7	0,6	0	0	4,62	13,7	39	84,4	29,6	35	13	306	8,3	0,253	16,5
5	33	5	62,5	25,9	9,6	1,6	0,4	3,1	1,3	0,5	0,1	0	4,22	12	34,2	81,1	28,4	35	14	300	7,4	0,222	17
6	55	6,8	59,7	30,8	8,3	0,7	0,5	4	2,1	0,6	0,1	0	4,07	11,6	34,7	85,3	28,4	33,3	14,4	180	8,4	0,151	18,7
7	53	7,8	50,3	39,2	8,2	2	0,3	3,9	3	0,6	0,2	0	4,13	13,2	38,3	92,6	31,8	34,4	13,7	331	7,3	0,242	16,3
8	27	5,3	59,2	30,6	8,5	1,3	0,4	3,1	1,6	0,4	0,1	0	4,85	14,4	41,7	86	29,6	34,4	13,1	158	9,6	0,151	16,9
9	34	10,6	69,7	22,2	6,9	0,5	0,7	7,4	2,4	0,7	0,1	0,1	4,47	13,6	39,3	88	30,4	34,6	13,8	349	8,2	0,285	16,1
10	35	7,7	55	31,4	9	4,2	0,4	4,2	2,4	0,7	0,3	0	4,9	13,5	39,4	80,5	27,6	34,3	15,4	295	8,8	0,259	15,9
11	39	8,6	64,2	29,1	4,5	1,8	0,4	5,5	2,5	0,4	0,2	0	4,36	13,3	37,3	85,7	30,5	35,7	13,9	244	8,1	0,196	16,4
12	35	4,9	59,9	28,4	9,7	1,3	0,7	2,9	1,4	0,5	0,1	0	4,25	12,7	36,7	86,7	29,9	34,6	14	197	9,7	0,191	17,3
Ortalama	7,04±2,10	58,31±6,14	31,03±5,60	8,52±2,25	1,56±0,99	0,55±0,32	4,14±1,51	2,13±0,67	0,56±0,13	0,12±0,08	0,02±0,06	0,02±0,06	4,52±0,37	13,51±1,31	38,97±3,72	86,08±3,47	29,80±1,26	34,62±0,59	13,97±0,63	257,33±65,76	8,36±0,93	0,21±0,04	16,82±0,77
Ref.Aralığı	4,0-10	37-73	20-50	2,5-10	0,5-11	0,0-2,0	1,4-6,2	1,2-3,1	0-0,7	0-0,7	0-0,2	0-0,2	3,5-5,7	12,0-17,0	36-50	82-97	27-34	32-36	11,6-16,5	150-440	7,4-11		

Tablo: 16 Majör Depresyonlu Hastaların 1 Aylık Tedavi Sonrası Hematolojik Değerleri

HASTA NO	YAŞ	WBC 10 <sup>3</sup> /µL	NE %	LY %	MO %	EO %	BA %	NE# 10 <sup>3</sup> /µL	LY# 10 <sup>3</sup> /µL	MO# 10 <sup>3</sup> /µL	EO# 10 <sup>3</sup> /µL	BA# 10 <sup>3</sup> /µL	RBC 10 <sup>3</sup> /µL	HGB g/dL	HCT %	MCV fl	MCH pg	MCHC g/dL	RDW %	PLT 10 <sup>3</sup> /µL	MPV fL	PCT %	PDW ratio
1	50	8,1	54	37,8	6	1,9	0,3	4,4	3,1	0,5	0,2	0	5,11	16,5	46,6	91,3	32,4	35,5	14,7	235	8,3	0,193	16,8
2	36	5	55,5	34,9	8,3	0,9	0,4	2,8	1,7	0,4	0	0	4,49	13,6	38,7	86,2	30,2	35,1	14,9	269	8,1	0,216	16,5
3	26	6,4	58	29,6	9,3	2,6	0,5	3,7	1,9	0,6	0,2	0	4,46	13	38,7	86,8	29,1	33,5	13	313	7,1	0,222	16,7
4	56	6,1	56,4	35,8	6,7	0,4	0,7	3,4	2,2	0,4	0	0	4,48	13,2	37,9	84,6	29,4	34,8	13,1	248	9	0,224	16,7
5	33	5,9	60,3	28	9	2,3	0,4	3,6	1,7	0,5	0,1	0	4,03	11,1	32,4	80,4	27,5	34,2	12,6	317	7,4	0,232	16,2
6	55	9,6	72,9	19,9	6,2	0,8	0,2	7	1,9	0,6	0,1	0	3,88	10,9	33,4	86,2	28	32,5	14,8	199	8,5	0,168	17,5
7	53	8	63,9	25,8	8,1	1,9	0,3	5,1	2,1	0,6	0,2	0	4,31	13,5	39,2	90,9	31,2	34,3	14	341	7,2	0,243	16,7
8	27	8,8	70,3	22,7	5,8	0,9	0,3	6,2	2	0,5	0,1	0	4,6	13,9	40	87	30,1	34,6	12,9	212	9,4	0,199	17,6
9	34	12,4	61,4	30,1	7,5	0,6	0,4	7,6	3,7	0,9	0,1	0,1	4,28	13	38,2	89,2	30,4	34,1	13,5	317	7,6	0,242	16,5
10	35	11,9	59,9	28,8	6,5	4,3	0,5	7,2	3,4	0,8	0,5	0,1	4,88	13,4	39,2	80,4	27,4	34,1	14,8	345	8,2	0,283	16,2
11	39	8,3	64,6	29	4,9	1	0,5	5,4	2,4	0,4	0,1	0	4,47	13,8	39,4	88,2	30,7	34,9	13,7	258	8,3	0,215	16,8
12	35	5,4	60,6	29,6	7,9	1,3	0,6	3,3	1,6	0,4	0,1	0	4,12	12,4	35,7	86,6	30	34,6	13,2	189	10,2	0,191	18
Ortalama	7,99±2,41	61,48±5,70	29,33±5,15	7,18±1,37	1,57±1,10	0,42±0,14	4,97±1,69	2,30±0,70	0,55±0,16	0,14±0,13	0,01±0,03	0,01±0,03	4,42±0,34	13,19±1,42	38,28±3,57	86,48±3,45	29,70±1,50	34,35±0,78	13,76±0,84	270,25±55,39	8,27±0,92	0,219±0,02	16,85±0,56
Ref.Arılığı	4,0-10	37-73	20-50	2,5-10	0,5-11	0,0-2,0	1,4-6,2	1,2-3,1	0-0,7	0-0,7	0-0,2	3,5-5,7	12,0-17,0	36-50	82-97	27-34	32-36	11,6-16,5	150-440	7,4-11			

Tablo: 17 Majör Depresyonlu Hastaların 2 Aylık Tedavi Sonrası Hematolojik Değerleri

HASTA NO	YAŞ	WBC 10 <sup>3</sup> /µL	NE %	LY %	MO %	EO %	BA %	NE# 10 <sup>3</sup> /µL	LY# 10 <sup>3</sup> /µL	MO# 10 <sup>3</sup> /µL	EO# 10 <sup>3</sup> /µL	BA# 10 <sup>3</sup> /µL	RBC 10 <sup>3</sup> /µL	HGB g/dL	HCT %	MCV fl	MCH pg	MCHC g/dL	RDW %	PLT 10 <sup>3</sup> /µL	MPV fL	PCT %	PDW ratio
1	50	9,1	53,8	35,6	8,4	1,7	0,5	4,9	3,2	0,8	0,2	0	5,06	16,5	45,8	90,5	32,6	36	13,9	219	9,5	0,207	16,5
2	36	8,3	64,8	28	6,3	0,5	0,4	5,3	2,3	0,5	0	0	4,46	13,5	38,3	85,9	30,3	35,3	15	289	8,1	0,233	16,5
3	26	6,8	57,8	28,5	11	2,3	0,4	3,9	1,9	0,7	0,2	0	4,61	13,6	39,8	86,2	29,4	34,1	12,1	313	7,5	0,234	16,2
4	56	6,8	57,1	33,8	7,7	0,8	0,6	3,9	2,3	0,5	0,1	0	4,38	13	37,5	85,6	29,8	34,8	13,5	266	8,8	0,235	16,8
5	33	8,4	65,1	21,6	9	3,8	0,5	5,4	1,8	0,8	0,3	0	4,42	12,1	34,9	79	27,3	34,5	13,2	339	7,7	0,261	16,6
6	55	9,2	73,6	19,2	6,1	1	0,1	6,8	1,8	0,6	0,1	0	4,16	11,7	35,4	85,1	28,1	33,1	14,8	187	8,8	0,163	17,8
7	53	8,8	54,3	36	7,6	1,6	0,5	4,8	3,2	0,7	0,1	0	4,34	13,6	40	92,1	31,3	34	14	353	7,3	0,258	16,5
8	27	10,4	72,5	21	5,1	1	0,4	7,5	2,2	0,5	0,1	0	4,4	13	38,8	88,2	29,5	33,5	13,4	177	9,7	0,172	18,1
9	34	9	78,3	14,6	6,2	0,5	0,4	7,1	1,3	0,6	0	0	3,77	11,4	33,9	89,7	30,1	33,6	13,2	292	7,8	0,227	16,6
10	35	11,6	65,1	26,3	4,3	3,8	0,5	7,5	3	0,5	0,4	0,1	4,67	13,5	37,5	80,3	28,9	36	15,1	373	8,6	0,32	16,2
11	39	8,4	61,1	31,9	5,1	1,5	0,4	5,1	2,7	0,4	0,1	0	4,09	12,3	36,5	89,2	30,1	33,8	14,1	220	7,7	0,168	16,7
12	35	5,1	62,2	26,7	8,7	1,5	0,9	3,2	1,4	0,4	0,1	0	3,9	11,7	34,3	87,9	30	34,1	13,6	179	9,9	0,176	17,9
Ortalama		8,49±1,70	63,80±7,78	26,93±6,80	7,12±1,95	1,66±1,12	0,46±0,18	5,45±1,46	2,25±0,65	0,58±0,14	0,14±0,11	0,01±0,02	4,35±0,34	12,99±1,37	37,72±3,26	86,64±3,90	29,78±1,37	34,40±0,95	13,82±0,86	267,25±69,93	8,45±0,90	0,22±0,04	16,86±0,66
Ref.Arılığı		4,0-10	37-73	20-50	2,5-10	0,5-11	0,0-2,0	1,4-6,2	1,2-3,1	0-0,7	0-0,7	0-0,2	3,5-5,7	12,0-17,0	36-50	82-97	27-34	32-36	11,6-16,5	150-440	7,4-11		

Tablo 15’de Majör Depresyon hastalarının tedavi öncesi, tablo 16’da 1 aylık ve tablo 17’de 2 aylık antidepressan ilaç tedavisi sonrası hematolojik değerleri ve aritmetik ortalamaları görülmektedir. Majör Depresyonlu hastaların hematolojik değerlerinin referans değer aralığı içerisinde olduğu tespit edilmiştir. 2 aylık tedavi sonrası %EO değeri ve PLT sayıları tedavi öncesine göre, WBC, NE, PLT sayıları ve %EO değerleri de 1 aylık tedavi sonrası değerlere göre anlamlı olarak artmıştır ( $p<0,05$ ). 2 aylık tedavi sonrası %NE değeri ise tedavi öncesine göre anlamsız olarak artmıştır ( $p>0,05$ ).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında %LY, %MO, %BA değerleri ve RBC, HGB, HCT miktarları referans değerler içerisinde anlamsız olarak azalmış, LY, MO, EO, BA sayıları ve MCV, MCH, MCHC, RDW, MPV, PCT, PDW değerleri ise etkilenmemiştir ( $p>0,05$ ).

### **2.7.1. Majör Depresyonlu Hastaların Antidepressan İlaç Tedavisi Öncesi ve Antidepressan İlaç Tedavisi Sonrası (1 ve 2 ay) Hematolojik Değerleri ile PNL Fonksiyonları (Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi ) Arasındaki İlişkinin Saptanması**

WBC, NE ve PLT sayıları % NE ve % EO değerleri artarken PNL’lerin fagositik aktivitelerinin de arttığı, %LY,% MO, %BA, RBC, HGB, HCT değerleri ise azalırken PNL’lerin fagositik aktivitelerinin yine arttığı, hücre içi öldürme aktivitesinin ise etkilenmediği saptanmıştır.



## TARTIŞMA

Depresyonla immün-inflamatuvar yanıt arasında ilişki olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Endojen interferon üretimine sebep olan grip, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit gibi pek çok viral hastalıkta hastalık davranışı olarak bilinen emosyonel ve davranışsal değişikliklerin olduğu bilinmektedir. Depresyonda yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, uyku bozuklukları ve psikomotor aktivitede azalma gibi semptomların ortaya çıktığı bildirilmiştir (50).

Alkol, sigara, soğuk, aşırı sıcak, zehirli gazlar, ilaç bağımlılığı, anestezi, stres, travma, yorgunluk, mide salgısı bozukluğu gibi faktörler savunmayı olumsuz yönde etkilemekte ve doğal direnci azaltmaktadır (38).

Son yıllarda biyolojik yanıt değiştirici ajan olarak kabul edilen antimikrobik ilaçların dışında, antimikrobik olmayan bazı ilaçların da immün sistemi olumlu yada olumsuz yönde etkiledikleri bildirilmiştir (21,25,45).

Bağışıklık sistemi ve merkezi sinir sistemi (MSS) arasında hormonlar, peptidler ve nörotransmitterler aracılığı ile doğrudan bir etkileşim vardır. Bağışıklık sistemiyle ilişkili hastalıklara ruhsal stresin ve Majör Depresyonun (MD) etkileri bir çok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalardaki ortak görüş stres ve depresyonun bağışıklık sistemi üzerine olumsuz etki gösterdiği yönündedir (47).

Yapılan araştırmalar hariçten sitokin verilmesinin depresif tabloya yol açtığını, IFN- $\alpha$  tedavisi sırasında %50'i geçen oranda MD'e rastlandığını göstermektedir (13).

Weiss ve arkadaşları stres modeli oluşturdukları farelerde lenfositlerden in vitro IL-2 ve IFN yapımının stres altında olmayan farelerden oldukça fazla olduğunu bulmuşlardır (47).

Tedavi öncesi ve 3 aylık antidepresan ilaç tedavisi sonrası PMN-E değişimi ile ilgili yapılan bir çalışmada Majör Depresyon hastalarında HDRS derecesiyle PMN-E düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmektedir (7).

Literatüre göre, Majör Depresyonda serotonin miktarı azalmakta, serotonin emilim hızı düşmekte, serotonin reseptörleri azalmakta, proinflamatuvar sitokinlerden IL-1, IL-6 ve ayrıca CRP, haptoglobulin, asit faz reaktan konsantrasyonları artmaktadır (3,47).

Çalışmamızda Majör Depresyonlu hastaların tedavi öncesi fagositik aktivite verilerinin referans değerler içerisinde olduğu, hücre içi öldürme aktivitesinin referans değerlere ve sağlıklı gönüllülerin hücre içi öldürme aktivitelerine göre düşük olduğu saptanmıştır. Antidepresan ilaç tedavisi sonrası (1 ve 2 ay) fagositik aktivite tedavi öncesine göre artarken, hücre içi öldürme aktivitesi etkilenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Antidepresan ilaçların PNL'ler üzerine etkisi hakkında pek bilgi mevcut olmamasına karşın fagositik aktivitedeki artış antidepresan ilaç tedavisinin olumlu bir etkisi olarak düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada ise, farelerde stresin olumsuz etkilerine karşı nefazodonun koruyucu bağışıklık etkisi gösterilmiştir (17).

Çalışmamızda Sertralin ve Sitalopram'ın PNL'lerin fagositik aktivitesini belirgin derecede arttırdığı tespit edilmiştir. Bu da Anabilim Dalımızda yapılan in vitro çalışmalarla uygunluk göstermektedir. Sertralin in vitro çalışmalarda sağlıklı insan PNL'lerinin hücre içi öldürme aktivitesini anlamsız olarak arttırırken bizim çalışmamızda etkilememiştir (49). Sitalopram bizim çalışmamızda hücre içi öldürme aktivitesini anlamsız olarak arttırmıştır, bu konuda yapılan in vitro çalışmalar verimizi desteklemektedir (49) Fluoksetin ise bizim çalışmamızda fagositik aktiviteyi ve hücre içi öldürme aktivitesini anlamsız olarak azaltmıştır. Bu in vitro çalışmayla uygunluk göstermemektedir. Farklılık olması çalışmanın in vivo olması ve ilaç dozu ile ilişkili olabilir. Yapılan bir çalışmada farelerde fluoksetin ve buspironun kronik tedavisinin T-hücre popülasyonlarında, concanavalin A'ya dalak hücrelerinin blastogenik cevabında stres sonucu oluşan azalmaya karşı koruduğu belirtilmektedir.

Yine bu araştırmaya göre, NK hücre aktivitesinde, fagositozun in vivo ve in vitro aktivitesinde strese bağlı azalma bu ilaçların farelere verilmesiyle nlenmiştir. Buspiron'un dalak ve karaciğerde *Listeria monocytogenes* gibi hücre içi patojenlere karşı T-hücre aracılı savunmada stresin baskılayıcı etkisini kısmen azalttığı bildirilmektedir (17).

Majör Depresyonlu hastalardan tedavi öncesi kan örnekleri alınarak in vitro koşullarda farklı dozlarda antidepresan ilaçların PNL fonksiyonlarına etkileri araştırılabilir, en uygun antidepresan ilaç ve dozu belirlenebilir böylece hastaların klinik tedavilerine immnoterapik yeni yaklaşımlar getirilebilir.

Çalışmamızda PNL'lerin hücre içi öldürme aktivitesinin aritmetik ortalamasının 1 aylık antidepresan ilaç tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre anlamsız olarak arttığı, 2 aylık antidepresan ilaç tedavisi sonrasında ise 1 aylık tedavi sonrası verilerine göre anlamsız olarak azaldığı saptanmıştır. Her ne kadar 2 aylık tedavi sonrasında hücre içi öldürme aktivitesi tedavi öncesi verilerinden yüksek olsa da, referans değerlere ve sağlıklı kontrollerin hücre içi öldürme aktivitesi verilerine (2) göre düşüktür. Bilindiği gibi Majör Depresyon uzun süreli tedavi gerektiren bir hastalıktır. Tedavinin uzun süre devam etmesi durumunda hasta PNL'lerinin hücre içi öldürme aktivitesi daha da düşebilir ve hasta çeşitli infeksiyon hastalıklarına karşı daha duyarlı olabilir.

Yapılan alışmalar, MD tedavisinde kullanılan antidepresanların etkinleşmiş monosit ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokin salınımını azalttığını, kemotaksisi inhibe ettiğini ve antiinflamatuvar sitokin ekspresyonunu baskıladığını göstermiştir. Tipik rnek olarak, klomipramin, sertralin ve trazodonun in vivo çalışmalarda IFN-γ artışını baskıladığı oysa sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda klomipramin ve sertralinin IL-10 düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca antidepresanlar depresyonun semptomatolojisine katkıda bulunan ve sitokinlerin salınımını arttıran prostaglandin E<sub>2</sub> ve nitrik oksit yapımını da engellemektedir (47).

MD hastalarında yapılan bir çalışmada 6 haftalık antidepresan ilaç tedavisi sonrasında IL-12 değerlerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığı, TGF- $\beta$ 1 'in ise tedavi öncesine göre anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (30).

Bugün bazı vitaminlerin ve eser elementlerin vücudumuzun metabolik işlevlerinin regülasyonunda önemli olan enzim ve koenzim yapılarına girerek hücre metabolizmasında rol aldıkları ve immün sistem üzerine olumlu etkileri bilinmektedir (21,25,45).

Folat ve vitamin B<sub>12</sub> normal santral sinir sistemi fonksiyonları için gereklidir. Serotonin, diğer monoamin nörotransmitterleri ve katekolaminlerin sentezinde ve metabolizmasında yer alan tek-karbon metabolizması için gereklidir. Folat beyindeki serotonin ve katekolaminlerin sentezinde kofaktör olan tetrahidrobiopterin konsantrasyonunun normal düzeyde olmasını sağlar. Folat ve vitamin B<sub>12</sub> eksikliği homosistein konsantrasyonunun değişmesine sebep olur ki bu MD patogeneziyle ilgili olabilir (9).

Araştırmalara göre, depresyonlu hastalarda folik asit ve B<sub>12</sub> vitamin düzeyi genel populasyondan düşüktür, düşük folat düzeyi ile tedaviye direnç arasında ilişki olduğu gösterilmektedir (3). Çalışmamızda Majör Depresyonlu hastaların tedavi öncesi serum folik asit düzeyi referans değer aralığı içerisinde bulunmuştur. Folik asit düzeyi 2 aylık tedavi sonrasında gerek tedavi öncesine ve gerekse 1 aylık tedavi sonrasında elde edilen değerlere göre referans değer aralığı içerisinde anlamsız olarak artmıştır ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda her ne kadar 1 vakada durum farklı olsa da folik asit miktarı düşük olduğunda PNL'lerin fagositik aktivitesinin de düşük olduğu, folik asit miktarı yükselince de fagositik aktivitenin yükseldiği görülmektedir. Yapılan çalışmalarda Majör Depresyon hastalarının tedavisine folik asit eklenmesinin antidepresanların terapötik etkisini arttırabileceği, tedavi süresini kısaltabileceği bildirilmektedir (1,5). Bu da bizlere folik asit desteğinin PNL fonksiyonlarını stimüle ederek arttırabileceğini ve immün sistemi güçlendirebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki Majör Depresyonlu hastaların B<sub>12</sub> vitamin düzeyleri referans değer aralığı içerisinde bulunmuştur. 1 ve 2 aylık ilaç tedavisi sonunda B<sub>12</sub> vitamin düzeyinin tedavi öncesine göre ve kendi aralarında azaldığı görülmüştür. Tedavi sonunda, tedavi öncesine göre anlamsız olarak azalma görülse de bu azalış 1 vakada referans değerlerin altında bulunmuş, diğerlerinde referans değerleri içinde olduğu görülmüştür. 5 vakada B<sub>12</sub> vitamini fagositik aktivite ile doğru orantılı olarak, 5 vakada ise ters orantılı olarak değişmektedir. 2 vakada ise B<sub>12</sub> değişimi fagositik aktiviteyi etkilememiştir. 5 vakada hücre içi öldürme aktivitesi B<sub>12</sub> vitamini ile doğru orantılı olarak, 1 vakada ters orantılı olarak değişmiş, 6 vakada ise B<sub>12</sub> değişiminden etkilenmemiştir. Yapılan çalışmalarda folik asitin tersine vitamin B<sub>12</sub> düzeyinin antidepresan tedaviyi olumlu veya olumsuz yönde etkilemediği bildirilmektedir(9). Kavrama fonksiyonu ve depresyon derecesiyle ilgili yapılan bir çalışmada 3 aylık çalışma süresinde B<sub>12</sub> vitamininin olumlu bir etkisi tespit edilememiştir (22). Bizim çalışmamızda da B<sub>12</sub> vitamin düzeyi ile fagositik ve hücre içi öldürme aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Literatüre göre, Majör Depresyonda prostaglandin E, kortizol ve nitrik oksit düzeyi artmakta, selenyum ve çinko oranı ise düşmektedir (3,47). Çalışmamızda Majör Depresyonlu hastaların tedavi öncesi serum kortizol düzeylerinin referans değer aralığı içerisinde olduğu görülmektedir. Antidepresan ilaç tedavisi sonrasında (1 ve 2 ay) serum kortizol düzeyinin tedavi öncesine göre referans değer aralığı içerisinde arttığı saptanmıştır. Spearman Correlation metoduna göre bu artış anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Birkaç vaka istisna olmakla beraber kortizol değişiminin PNL'lerin fagositik aktivitesiyle doğru orantılı olduğu, hücre içi öldürme aktivitesi ile ise birkaç vakada ters orantılı olmakla beraber genelde etkilemediği görülmüştür.

Çalışmamızda Majör Depresyonlu hastaların 7'sinin serum çinko düzeyinin referans değerlerden yüksek olduğu diğerlerinin ise serum çinko düzeyinin referans değerler içinde olduğu tespit edilmiştir. Antidepresan ilaç tedavisi sonrası (1 ve 2 ay) serum çinko düzeylerinin aritmetik ortalamalarının tedavi öncesine göre anlamsız olarak azaldığı ve tedavi öncesinde referans değerlerden yüksek olan serum çinko düzeyi

aritmetik ortalamalarının 2 aylık tedavi sonrasında referans değerleri düzeyine ulaştığı görülmektedir ( $p>0,05$ ).

Çinkonun immün sistem üzerine etkileri pek çok çalışmada belirtilmektedir. Çinkonun immün sistem üzerine in vivo ve in vitro etkisi konsantrasyonuna bağlıdır. Çinko eksikliğinde bütün immün sistem hücre fonksiyonlarında azalma görülür. Monositler, NK hücrelerinde fonksiyonlar bozulur, sitotoksiste düşer ve nötrofil granülositlerinde fagositoz azalır. T hücrelerinin normal fonksiyonları bozulur, B hücreleri apoptose gider (23). Çinko immün sistem üzerinde sekonder etkileri olan çeşitli organların fonksiyonlarını etkileyen 300'den fazla enzimin kofaktörüdür (41). Yüksek çinko düzeyinin de immün sistem üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmektedir (23,20). Çalışmamız literatür bilgileriyle uygunluk göstermektedir. İstatiksel olarak sonuçlar anlamlı çıkmasada hasta verileri incelendiğinde pek çok vakada tedavi öncesinde referans değerlerin üzerinde olan serum çinko miktarının tedavi sonrasında azalarak referans değerlere ulaştığı ve buna bağlı olarak fagositik aktivitenin arttığı görülmektedir. Hücre içi öldürme aktivitesi ise genel olarak etkilenmemiştir.

Çalışmamızda Majör Depresyonlu hastaların 10'unun serum bakır düzeylerinin referans değerler içerisinde olduğu saptanmıştır. Serum Bakır düzeyi referans değerlerden yüksek olan 2 hastanın tedavi sonrası ( 1 ve 2 ay) verilerinin referans değerler içerisinde olduğu görülmüştür. Diğer hastaların deney verilerinde anlamsız değişiklikler olmakla beraber tedavi sonunda (1 ve 2 ay) tüm hastaların serum bakır düzeylerinin referans değerler içerisinde olduğu saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Serum bakır düzeyinin PNL'lerin fagositik ve hücre içi öldürme aktivitesini etkilemediğini düşünmekteyiz.

Literatüre göre, stres ve depresyon lökosit ve nötrofil miktarında artışa ve lenfosit miktarında azalmaya neden olur (47). Çalışmamızda Majör Depresyonlu hastaların hematolojik değerlerinin referans değer aralığı içerisinde olduğu tespit edilmiştir. 2 aylık tedavi sonrası %EO değeri ve PLT sayıları tedavi öncesine göre, WBC, NE, PLT sayıları ve %EO değerleri de 1 aylık tedavi sonrası değerlere göre

anlamli olarak artmiştir ( $p<0,05$ ). Song ve Leonard, uzun süreli sertralin tedavisinin nötrofil yüzdesini ve T lenfositlerdeki proliferasyon aktivitesini arttırdığını bildirmektedirler (31). Bulgularımızı literatür bilgileri desteklemektedir. Maes ve ark. depresyona bağılı lökositozda monosit, nötrofil gibi fagositik hücrelerin arttığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar depresyonu aktive olmuş T lenfositler ve fagositik hücrelerin katıldığı otoimmün bir olay olarak tanımlamaktadır (7).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında çalışmamızda %LY, %MO, %BA'leri ve RBC, HGB, HCT miktarları referans değerler içerisinde azalmış, LY, MO, EO, BA sayıları ve MCV, MCH, MCHC, RDW, MPV, PCT, PDW değerleri etkilenmemiştir ( $p>0,05$ ). WBC, NE ve PLT sayıları % NE ve % EO değerleri artarken PNL'lerin fagositik aktivitelerinin de arttığı, %LY,% MO, %BA, RBC, HGB, HCT değerleri ise azalırken PNL'lerin fagositik aktivitelerinin yine arttığı, hücre içi öldürme aktivitesinin ise etkilenmediği saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda, antidepresan ilaçların tedavinin birinci ve ikinci ayından sonra tedavi öncesine göre fagositik aktiviteyi anlamsız olarak arttırdığı, hücre içi öldürme aktivitesini ise tedavi sonrası (1 ay) attırırken, tedavi sonrası (2 ay) azalttığı saptanmıştır. Çalışılan hasta sayısı daha fazla, tedavi süresi daha uzun olsaydı hücre içi öldürme aktivitesi daha da düşebilirdi. Bu da bize uzun süreli tedavide hastalarda PNL'lerin hücre içi öldürme aktivitesinin kontrol edilmesinin gerekliliğini düşündürmektedir. Hücre içi öldürme aktivitesini stimüle edici destek tedavinin uygulanması, bu konuda çalışmaların ilerletilmesi kanısındayız. Sinir sistem ile immün sistem arasında yapılmakta olan moleküler, selüler, fonksiyonel ve genetik çalışmaların yanısıra bu yönde klinik ve immünolojik çalışmaların aydınlatılması ve ilerletilmesi gerekmektedir.

## SONUÇ

1- Depresyonun konak savunması üzerine etkileri tartışmaya açık bir konudur. Çalışmamızda antidepresan ilaçlardan Sertralin, Sitalopram, Reboksetin ve ayrıca Paroksetin-Trazodon kombinasyonunun MD'li hastalarda semptomatik rahatlama sağlamanın dışında MD'li hasta PNL'lerinin fagositik aktivitelerini 1. ve 2.ayın sonunda arttırdığı saptanmıştır( $p>0,05$ ).

2- Çalışmalarımızdaki bulguların ışığı altında; terapötik düzeylerde kullanılan antidepresan ilaçların MD'li hasta PNL fonksiyonlarını baskılamadığı, ancak sertralinin PNL fonksiyonlarından fagositik aktiviteyi hücre içi öldürme aktivitesine göre daha fazla arttırdığı ve diğer antidepresanlardan daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

3- Çalışmamızda, antidepresan ilaçların tedavinin birinci ve ikinci ayından sonra tedavi öncesine göre fagositik aktiviteyi anlamsız olarak arttırdığı, hücre içi öldürme aktivitesini ise tedavi sonrası (1 ay) attırırken, tedavi sonrası (2 ay) azalttığı saptanmıştır. Uzun süreli tedavide hastalarda PNL'lerin hücre içi öldürme aktivitesinin kontrol edilmesi buna göre hücre içi öldürme aktivitesini stimüle edici destek tedavinin uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

4- Çalışmamızda antidepresan ilaçların, serum folik asit ve kortizol düzeylerini referans değerler içerisinde arttırdığı, tedavi öncesinde referans değerlerden yüksek olan serum çinko düzeyini azaltarak referans değerlere ulaştırdığı, serum B<sub>12</sub> vitamin düzeyini referans değerler içerisinde azalttığı ve serum bakır düzeylerini etkilemediği ayrıca kan tablosu üzerinde de olumsuz bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

5- Çalışmamızda ayrıca folik asitin PNL'lerin fagositik aktivitesi üzerine olumlu, kortizol değişiminin de fagositik aktivite ile doğru orantılı olduğu, belirli konsantrasyonlardaki çinkonun fagositik aktiviteyi olumlu etkilediği, B<sub>12</sub> vitamin ve bakır düzeyinin MD'li hasta PNL'lerinin fagositik ve hücre içi öldürme aktivitesini etkilemediği sonucuna varılmıştır.



## KAYNAKLAR

- 1) Abou- Saleh T.M., Coppen A.: Folic acid and the treatment of depression, *Journal of Psychosomatic Research* 61: 285-287, 2006
- 2) Adalati R., Gürer S.Ü., Çevikbaş A., Johansson C.: Tip 1 Diabetli hastalarda gentamisin, vankomisin ve kombinasyonlarının polimorf nüveli lökosit fonksiyonları üzerine etkilerinin in vitro araştırılması, *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 29: 165-168, 1999
- 3) Albayrak Ö.E., Ceylan E.M.: Depresyon etiyojisinde nörobiyolojik etkenler, *Düşünen Adam Dergisi*, Mart 2004
- 4) Alexander J.W., Windhorst D.B., Good R.A.: Improved tests for the evolution of neutrophil function in human disease: *J Lab and ClinMed*, 72 (1): 136-148, 1968
- 5) Analan E., Doğan O., Akyüz G.: Majör depresif bozukluğun tedavisinde folik asitin rolü, *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 1(1): 5-12, 2000
- 6) Barbior B.M., Cohen H.J.: Measurement of neutrophil function: phagocytosis, degranulation, the respiratory burst and bacterial killing: Ed: Cline M.J: *Methods in Hematology, Leukocyte Function*, 1 ed, Churchill, Livinstone, USA, 1981
- 7) Bekaroğlu M., Değer O., Karahan S.C., Bilici M., Soylu C., Örem A. : Effects of antidepressant treatments on polymorphonuclear elastase levels in patients with depression, *Journal of Affective Disorders*, 59 :175-182 , 2000
- 8) Bilgehan H.: *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*, 3.basım, S.133, Fakülteler Kitabevi, Barış Yayınları, İzmir, 2002
- 9) Bodnar M.L., Wisner L.K.: Nutrition and Depression: Implications for improving mental health among childbearing-aged women, *Biol Psychiatry*, 58: 679-685, 2005
- 10) Bourin M.: Psychopharmacological Treatment of Depression: *Bull Clin Psychopharmacol*,11: 46-52, 2001
- 11) Cohen S.M.: Molecular events in the activation of human neutrophils for microbial killing. *Clin Infect Dis*, 18(suppl2): 170-179, 1994
- 12) Daşdelen N., Gürer S.Ü., Çevikbaş A., İmamoğlu Ç., Johansson C.: PNL fonksiyonlarını inhibe eden ve immünomodülatör etki gösteren antibiyotiklerin kombine kullanımlarının insan PNL fonksiyonları üzerine in vitro etkisinin araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 29: 17-22, 1999

- 13) Doksat K.M.: Evrimsel Perspektiften Depresyon ve Sitokinler, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 13: 97-108, 2003
- 14) Dökmeci İ.: Farmakoloji, Kısaltılmış bilgiler ve sınav hazırlık soruları, Nobel Tıp Kitabevleri, 152-159, 2000
- 15) Erkoçak A.: Genel Histoloji, 3.baskı, 207-228, Ankara, 1980
- 16) Falchuk K.H., Hilt K.L., Vallee B.L.: Determination of zinc in biological samples by atomic absorption spectrometry Ed: Beamish F.E, VanLoon J.C, Analysis of Metals s.422-435, Academic Pres, New York, 1977
- 17) Garabal F.M., Varela M., Riveiro P., Balboa J., Liñares D., Manñá P., Mayán M.J., Rey-Méndez M., Núñez J.M.: Effects of nefazodone on the immune system of mice, European Neuropsychopharmacology, 10: 255-264, 2000
- 18) Gillespie S., Bamford K.: Medical Microbiology and Infection at a Glance, S:70, 2000
- 19) Gürer S.Ü., Çevikbaş A., Yıldırım A., Derici K., Daşdelen N., İmamoğlu Ç., Johansson C.: Kronik vajinal kandidiyazlı hastalarda flukanazolün polimorf nüveli lökosit fonksiyonlarına etkisi, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 26: 28-33, 1996
- 20) Gürer S.Ü., Göçer P., Erçağ E., Erten N., Rayaman E., Gürbüz B., Üzer A., Karan A., Çevikbaş A.: The effects of some antibiotics on polymorphonuclear leukocyte functions of elderly patients in vitro before and after zinc supplementation, International Immunopharmacology, 6: 808-816, 2006
- 21) Hafström I., Seligmann B.E., Friedman M.M., Gallin J.I.: Auranofin affects early events in human polymorphonuclear neutrophyl activation by receptor-mediated stimuli. J.Immunol., 132(4): 2007-2014, 1984
- 22) Hvas M.A., Juul S., Lauritzen L., Nexø E., Ellegaard J.: No effect of vitamin B-12 treatment on cognitive function and depression randomized placebo controlled study, Journal of Affective Disorders, 81: 269-273, 2004
- 23) Ibs H.K., Rink L.: Immunity Enhanced by Trace Elements, Zinc-Altered Immune Function . J.Nutr.133: 1452S-1456S, 2003
- 24) Junqueira C.J., Carneiono J., Kelley R.O.: Temel Histoloji, 8.Basım, 221-231, Barış Kitabevi, İstanbul, 1998
- 25) Kaul N., Andrabi K.I., Ganguli N.K., Wahi P.L.: Effect of nifedipine administration on the functional capacity of neutrophyl. Mol.Cell. Biochem., 120: 81-85, 1993

- 26) Kayaalp O.S.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Beşinci Baskı, 2: 1879-1904, 1990
- 27) Kayser H.F., Bienz A.K, Eckert J, Zinkernagel M.R,: Tıbbi Mikrobiyoloji. Çeviri. Çevirenler: Küçükler M.A., Tümbay E., Anđ Ö., Erturan Z., 9.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002
- 28) Kılıçturgay K.: İmmünolojiye Giriş, Bursa Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri, 8-11, 132-137, 1994
- 29) Labro M.T., Benna J.E., Abdelghaffar H.: Modulation of human polymorphonuclear neutrophil function by macrolides: preliminary data concerning dirithromycin. J.Antimicrov Chemother, 31 (Suppl C): 51-64, 1993
- 30) Lee M.K., Kim K.Y.: The role of IL-12 and TGF- $\beta$ 1 in the pathophysiology of major depressive disorder, International Immunopharmacology 6: 1298-1304, 2006
- 31) Leonard B.E., Song C.: Stres and The Immune System in the Etiology of Anxiety and Depression. Pharmacology Biochemistry and Behavior Volume 54, Issue 1, 299-303, May 1996
- 32) Lüllmann H., Mohr K., Ziegler A., Bieger D.: Renkli Farmakoloji Atlası, Palme Yayıncılık, 2001
- 33) Mims A.C., Playfair J., Roitt I., Wakelin D., Williams R.: Medical Microbiology, Mosby, 1993
- 34) Murathanoğlu O.: Histoloji, İ.Ü.Fen Fak.Basımevi, İstanbul, 1996
- 35) Murray R.P., Baron J.E., Jorgensen H.J., Pfaller A.M., Tenenbom H.R.: Manual of Clinical Microbiology, 8th Edition, Volume 2, 1702-1704, 2003
- 36) Nowak G., Siwek M., Dudek D., Zieba A., Pilc A. : Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy in unipolar depression:a preliminary placebo-controlled study, Pol.J.Pharmacol, 55: 1143-1147, 2003
- 37) Ozban N.: Hücre Sitoloji Ders Kitabı, 3.baskı, Fen Fak.Basımevi, İstanbul, 1994
- 38) Özbal Y.: Temel İmmünoloji Nobel Tıp Kitabevleri Ltd, 2.baskı S:47-53, İstanbul, 2000
- 39) Parker Ş.: Histoloji, Uludağ Üniversitesi Basımevi, 93-109, 1990
- 40) Richardson M.D., Scott G., Shankland G.S.: Effect of cilofungin on phagocytosis and intracellular killing of *Candida albicans* by human neutrophils Eur J Clin.Microbiol.Infect Dis, 11(1): 22-26, 1992

- 41) Rink L., Gabriel P.: Zinc and the immune system, Proceedings of the Nutrition Society, 59: 541-552, 2000
- 42) Roilides E., Walsh J.J., Rubin M., Venzon D., Pizzo P.A.: Effects of antifungal agents on the function of human neutrophils in vitro: Antimicrob Agents Chemother, 34(2): 196-201, 1990
- 43) Roitt I., Brostoff J., Male D.: Immunology, sixth edition, Mosby, 15-21, 2001
- 44) Sawyer D.W., Donowitz R.G., Mandell G.L.: Polymorphonuclear neutrophils: an effective antimicrobial force. Rev Infect Dis, 11(Suppl 7): 1532-1544, 1989
- 45) Shalabi E.A.: Acetaminophen inhibits the human polymorphonuclear leukocyte function in vitro. Immunopharmacology, 24: 37-46, 1992
- 46) Sherwood R.E., Kinsky T.T.: Mechanisms of the inflammatory response, Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology, 18: 385-405, 2004
- 47) Tuğlu C., Kara H.: Depresyon, Sitokinler ve Bağışıklık Sistemi, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 13: 142-150, 2003
- 48) Tuna E.: Sağlıklı Gönüllülerde Antidepresan İlaçların Polimorf Nüveli Lökosit Fonksiyonları Üzerine In vitro Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, 2006
- 49) Tümbay E.: Pratik Tıp Mikolojisi, 1.baskı, 145-46, 1983
- 50) Yanık M., Erel Ö., Altındağ A., Katı M: Majör Depresyonda Hassas C-Reaktif Protein Düzeyleri ve Tedavi ile İlişkisi, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 14: 9-13, 2004
- 51) Yeğin O.: Temel İmmunoloji ve İmmun Eksiklik Hastalıkları yayın no:45, Akdeniz Üniversitesi Basımevi, Antalya, 1992
- 52) Yıldız A., Gönül,S.A., Tamam,L.: Mechanism of Actions of Antidepressants: Beyond the Receptors, Bull Clin Psychopharmacol, 12: 194-200, 2002

## ÖZGEÇMİŞ

1978 Yılında İstanbul'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi İstanbul'da tamamladım. 2000 yılında İstanbul Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümü'nde Lisans eğitimime başladım ve 2003 yılında mezun oldum. 2003 yılında Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimime başladım. Halen Yeditepe Üniversitesi Bioteknoloji Enstitüsü Genetik ve Biyomühendislik Anabilim Dalı'nda Araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ARAŞTIRMA ETİK KURULU**

Sayı : B.30.2.MAR.0.01.00.02/AEK- 135  
Konu:

Sayın : Yrd. Doç. Dr. Ümran Soyöğul GÜRER

MAR-YÇ-2004-0208 protokol nolu “ Majör depresyonlu hastaların polimorf nüveli lökosit fonksiyonları üzerine antidepresan ilaç tedavisinin etkisinin araştırılması ” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hacer DİRESKENELİ  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Araştırma Etik Kurul Başkanı





Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne;

Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı** çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 24 / 11 / 2006

İMZA

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr.Ümran S.GÜRER  
Üniversitesi : Marmara

Üye : Prof.Dr.Adile ÇEVİKBAŞ  
Üniversitesi : Marmara

Üye : Prof.Dr.Emel BOZKAYA  
Üniversitesi : İstanbul

ONAY

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..14 / 12 / 2006 tarih ve 9...  
sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Sevim ROLLAS  
Müdür