

Panik Bozukluğunda Adenozin Deaminaz ve Dipeptidil Peptidaz IV Enzim Düzeyleri

Dr. Aslı YOLAÇ YARPUZ¹, Dr. Ayşegül YILMAZ², Dr. Atilla SOYKAN³,
Dr. Serenay ELGÜN⁴, Dr. Hakan KUMBASAR⁵

Özet / Abstract

Amaç: Adenozin deaminaz (ADA) ve dipeptidil peptidaz IV (DPP IV) immün sistem işlevlerinde önemli rol oynayan T hücre ile ilişkili enzimlerdir. Bu çalışmada panik bozukluğundaki immün süreçler hakkında fikir edinmek amacıyla yalnızca panik bozukluğu olan hastalarda serum ADA ve DPP IV enzim düzeyleri değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmada DSM-IV'e göre panik bozukluğu tanısı konmuş ve son 1 aydır herhangi bir ilaç almayan, tıbbi olarak sağlıklı, toplam 33 hasta ile sağlıklı 24 kontrol denekten alınan kan örneklerinde enzim düzeyleri çalışılmıştır.

Bulgular: ADA ve DPP IV enzim düzeyleri hasta grubunda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (ADA için $p < 0.001$, DPP IV için $p < 0.05$). Sosyodemografik değişkenler, hastalık süresi, agorafobinin varlığı, stresör varlığı, panik atak toplam belirti sayısı, HAM-D ve HAM-A puanları ile enzim düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ADA ve DPP IV enzim düzeylerinin kendi aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. HAM-A puanları toplam panik atak belirti sayısı ile ilişkili bulunmuştur ($p < 0.001$). Bunun dışında ölçek puanları ile diğer değişkenler arasında da anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır.

Sonuç: Bulgularımız başta major depresyon olmak üzere birçok psikiyatrik hastalıkta saptandığı gibi panik bozukluğu seyrinde de birincil veya ikincil immün sistem anormalliği olabileceğini düşündürmektedir. Daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalar panik bozukluğu ve immün sistem ilişkisinin belirlenmesinde daha aydınlatıcı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Panik bozukluğu, adenozin deaminaz, dipeptidil peptidaz IV, immün sistem

SUMMARY: Levels of Adenosine Deaminase and Dipeptidyl Peptidase IV in Patients with Panic Disorder

Objective: Adenosine deaminase and dipeptidyl peptidase IV are enzymes connected to T cells that play an important role in immune system functioning. In this study, in order to understand the immune processes in panic disorder, we determined the serum levels of adenosine deaminase and dipeptidyl peptidase IV in medication-free panic disorder patients and compared them to those of healthy controls.

Method: Enzymes levels were determined in blood samples of 24 healthy controls and 33 panic disorder patients diagnosed according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV that were medication free during the previous month and medically healthy.

Results: Levels of both enzymes were significantly higher in panic disorder patients than in the controls ($P < 0.001$ for adenosine deaminase and $P < 0.05$ for dipeptidyl peptidase IV). The levels of the enzymes did not correlate with sociodemographic variables, duration of the disorder, presence of agoraphobia, presence of stressors, number of panic attack symptoms, and Hamilton depression and anxiety rating scale scores. In addition, the 2 enzymes' levels did not correlate with each other. There was a correlation between Hamilton anxiety rating scale score and the number of panic attack symptoms ($P < 0.001$); however, Hamilton anxiety rating scale scores were not correlated with the other variables.

Conclusion: Our results suggest that there may be a primary or secondary impaired immune state in the course of panic disorder, as there is in many other psychiatric disorders, such as major depression. Future studies with larger samples are needed to clarify the relationship between the immune system and panic disorder.

Key Words: Panic disorder, adenosine deaminase, dipeptidyl peptidase IV, immune system

¹Uzm., ²Uzm., ³Prof., ⁴Prof., Ankara Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., ⁵Prof., Ankara Ü Biyokimya AD., Ankara.
Dr. Ayşegül Yılmaz, e-posta: aysgulyilmaz@yahoo.co.uk

GİRİŞ

Panik bozukluğu spontan, beklenmedik panik atakların yinelenmesiyle karakterize, sosyal ve mesleki işlevsellikte ciddi sorunlara yol açan bir anksiyete bozukluğudur. Güncel hipotezler tek başına panik bozukluğun etiyolojisini açıklamaktan uzaktır ve çok sayıda ve birbirleriyle karşılıklı etkileşen nörotransmitterler ile beynin farklı alanlarında bir işlev bozukluğu olduğu öne sürülmektedir (Aydın ve ark. 2001).

Psikonöroimmünoloji (PNİ), normal ve patolojik santral sinir sistemi (SSS) gelişimini ve işlevlerini immünolojik teknikler kullanarak araştırır. Bu alanda yapılan çalışmalar SSS ve immün sistem etkinliğinin karşılıklı olarak birbirlerini etkilediğini göstermektedir (Aydın ve ark. 2001, Schwarz ve ark. 2001). Stres, nöroimmünomodülasyonda dengesizliğe yol açmakta ve stresin immün sisteme etkisi stresörün tipine, kontrol edilebilirliğine ve konağa göre değişiklik göstermektedir (Galinowski 1993).

Başta depresyon ve şizofreni olmak üzere bazı psikiyatrik hastalıklarda nöroendokrin ve immün değişiklikler görülmektedir (Maes ve ark. 1996, 2000, Schiepers ve ark. 2005). Bu durumun patofizyolojinin bir parçası ve hastalığın sebebi mi yoksa anormal beyin işlevinin bir yansıması mı olduğu hala tartışmalıdır. Bununla birlikte SSS'deki hücreler ve lenfositler arasında reseptör ekspresyonu ve transdüksiyon süreçlerinde benzerlikler bulunmakta ve bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda SSS'deki metabolizma ve hücre işlev değişiklikleri, kan lenfositlerindeki metabolizma ve işlev değişiklikleri ile benzer seyretmektedir (Gladkevich ve ark. 2004). Bu nedenle lenfositlerin beyin hücrelerinin metabolizmasını yansıttığı ve psikiyatrik bozukluklarla ilgili çalışmalarda kullanılabileceği öne sürülmektedir.

Panik bozukluğu allerji ve astım gibi immünolojik hastalıklarla yüksek oranda komorbidite göstermektedir (Kovalenko ve ark. 2001). Ayrıca panik bozukluğu immün cevaplarda sıkça değişiklik gözlenen major depresyon ile biyolojik, klinik ve terapötik özellikler açısından yakın benzerlikler göstermekte ve %50 gibi yüksek bir oranda depresyonla komorbid bulunmaktadır (Schleifer ve ark. 2002). Yapılan çalışmalarda depresyonu olan hastalarda tespit edilen geniş ve tutarlı immün sistem değişikliklerine karşılık panik bozukluğu ve immün sistem ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar son derece azdır ve tutarlı olmayan sonuçlar içermektedir. O'Neill ve arkadaşları (1990) panik bozukluğu olan hastalarda polimorfonükleer lökosit (PMNL) etkinliğinde azalma olduğunu, Ramesh ve arkadaşları (1991) IgA düzeyinde artış oldu-

ğunu, Brambilla ve arkadaşları (1992) fitohemaglütinin mitojenine T lenfosit çoğalma yanıtında değişiklik olmadığını, Schmidt-Traub ve arkadaşları (1997) Ig E aracılı tip 1 allerjik yanıtta artış, Rapaport ve arkadaşları (1998) CD16 (doğal öldürücü hücre) ve CD19 B lenfositlerde artış, Schleifer ve arkadaşları (2002) CD19 B lenfositlerde azalma, Park ve arkadaşları (2005) toplam immün hücre sayısında fark yokken CD4 (yardımcı=Th)/CD8 (supresör=Ts) oranında artış ve Ts sayısında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Panik bozukluğunda sitokinler ile ilgili yapılan çalışmalarda da IL-2 düzeyinin yüksek olduğu ve IL-1 α ve IL-1 β düzeylerinde farklılık olmadığı (Rapaport ve ark. 1994), IL-2 ve IL-3 düzeylerinde farklılık olmadığı (Weizman ve ark. 1999), IL-18 düzeyinin arttığı (Kokai ve ark. 2002) ve IL-2 üretimi ile lenfosit sayısında çoğalma yanıtının azaldığı (Koh ve ark. 2004) gösterilmiştir. Andreoli ve arkadaşları (1992) ise depresyonu olan panik bozukluğu hastalarında T hücre sayısı ve fitohemaglütinine mitojen cevabının yalnız depresyonu olan hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmiş ve panik bozukluğu komorbiditesinin depresyonda immünolojik parametrelerde anlamlı değişikliğe neden olduğunu öne sürmüştür. Kim ve arkadaşları (2004) panik bozukluğu hastalarında antidepresan tedavi öncesi lenfosit alt tiplerinde bir fark yokken 3 aylık tedavi sonrasında CD3, CD4 ve CD8 T lenfositlerde artış, CD19 B hücrelerinde ise azalma olduğunu göstermişler ve farmakolojik tedavinin hastalardaki immün işlevleri etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir.

Adenozin deaminaz (ADA) ve dipeptidil peptidaz IV (DPP IV), özellikle T lenfosit aktivasyonu ve hücre immünitenin oluşumunda görev alan, normal immün cevapların sağlanması için gerekli enzimlerdir. DPP IV, sondan bir önceki pozisyonda prolin ya da alanin olan peptidlerden N terminal dipeptidleri ayıran bir ekzopeptidazdır. Tiroid, akciğer, dalak, karaciğer, kemik iliği, barsaklar gibi hemen hemen tüm memeli dokularında bulunmakla birlikte DPP IV etkinliği esas olarak Th lenfositlerde bulunmaktadır. Lenfositik DPP IV, total serum DPP IV etkinliğini yansıtmakta ve serum DPP IV, T lenfositlerden orijin almaktadır (Elgün ve ark. 1999a). Bir çok sitokin, kemokin ve büyüme faktörü DPP IV'e hassas, sondan önceki pozisyonda prolin ya da alanin bulunduran N terminal dizisine sahiptir. Bu nedenle DPP IV, T hücre aracılı immün cevapta rolü olan bir çok biyolojik peptidin bölünmesinde rol almakta ve T hücre aracılı immün cevapta anahtar rol oynamaktadır. Peptidlerin DPP IV tarafından bölünmesi peptid etkinliğinde artış, azalma ya da değişme ile sonuçlanabilmektedir (Maes ve ark. 1991, Elgün ve ark. 1999a, Van West

TABLO 1. Örneklemenin Sosyodemografik Özellikleri.

	Hasta (n=33)	Kontrol (n=24)	
Yaş (Ortalaması ± ss)	39.3 ± 12.9	32.9 ± 9.1	p<0.05
Toplam eğitim süresi (yıl) (Ortalaması ± ss)	11.0 ± 4.2	12.7 ± 3.4	p>0.05
Cinsiyet			
Kadın	22 (%66.7)	15 (%62.5)	p<0.05
Erkek	11 (%33.3)	9 (%37.5)	
Medeni durum			
Evli	22 (%66.7)	17 (%70.8)	
Bekar	9 (%27.3)	7 (%29.2)	p>0.05
Dul/boşanmış	2 (%6.1)	0 0	
İş durumu			
Ev hanımı/çalışmıyor	13 (%39.4)	5 (%20.8)	
Çalışan	14 (%42.5)	14 (%58.4)	p>0.05
Öğrenci	3 (%9.1)	2 (%8.3)	
Diğer	3 (%9.1)	3 (%10.5)	

ve ark. 2000). DPP IV inhibisyonu IL-2, IL-10, IL-12 ve IFN γ üretiminde inhibisyona neden olmakta ve bu da T hücrelerin aktivasyon ve çoğalmasını bozmaktadır (Elgün ve ark. 1999b). DPP IV, lenfositlerde membrana bağlı formda olduğunda lökosit antijen CD-26 adını almakta ve T hücre aktivasyonu ile sitokin üretiminde (IL2 ve IFN α) rol oynamaktadır. Yani hematopoetik sistemde DPP IV, CD26 olarak tanınmaktadır (Van West ve ark. 2000). DPP IV düzeyi immünitesi baskılanmış hastalarda, romatoid artrit, otoimmün kronik hepatit ve sistemik lupus eritamatozus gibi otoimmün hastalıklarda düşük bulunmuştur (Elgün ve ark. 1999b, Maes ve ark. 1996, Van West ve ark. 2000).

ADA, adenozin ve deoksiadenozinin, inozin ve deoksiinozine hidrolitik deaminasyonunu katalize eden bir purin metabolizması enzimidir. T lenfo-monosit gelişimi ve işlevlerinde rol almaktadır (Da Cunha 1991). Enzim düzeyi esas olarak lenfositlerin mitojenik ve antijenik cevapları sırasında artmaktadır ve diğer taraftan ADA inhibitörleri lenfosit blastogenezini inhibe etmektedir. Bu nedenle ADA düzeyi T hücrelerde B lenfositlerden daha yüksek bulunmaktadır (Herken ve ark. 2006). Daha önceleri sitozolik bir enzim olarak bilinirken son zamanlarda başta T lenfositlerde olmak üzere hücre yüzeylerinde bulunduğu ve CD26/DPP IV'ün de içinde olduğu bazı membran proteinleriyle etkileştiği bilinmekte ve bir ekto-enzim olarak da değerlendirilmektedir. T hücrelerinde DPP IV/CD26 ve ADA'nın bu kolokalizasyonu T hücre aktivasyonu için önemlidir, çünkü ADA/CD26 etkileşimi T hücrelerde T hücre reseptör aktivasyonuna yol

açan kostimulator sinyallerle sonuçlanmaktadır (Elgün ve ark. 2001).

DPP IV etkinliği daha önce bazı psikiyatrik hastalıklarda araştırılmış ve Livnat ve arkadaşları (1985), Maes ve arkadaşları (1991), Rapaport ve arkadaşları (1994) ve Herken ve arkadaşları (2006) depresyonda DPP IV etkinliğinin azaldığını bildirmişlerdir. Ayrıca interferon tedavisi alan hastalarda DPP IV düzeyinin azaldığı, depresyon belirtilerinin ortaya çıktığı ve depresif belirtilerin şiddetinin DPP IV düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Maes ve ark. 2001a, 2001b, 2004). Psikiyatrik hastalıklarda ADA düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalar ise yok denecek kadar azdır. Elgün ve arkadaşlarının (1999b) depresyonlu hastalarda yaptıkları çalışmada ADA düzeyinin azaldığı, Herken ve arkadaşları (2006) tarafından panik bozukluğu olanlarda yapılan çalışmada da enzim düzeyinin arttığı gösterilmiştir.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, panik bozukluğunda ADA ve DPP IV enzim düzeylerinin birlikte araştırıldığı ilk çalışmadır. Daha önce benzer bir çalışmaya rastlanmadığından ileride yapılacak çalışmalara öncülük etmesi ve panik bozukluğunun immünopatogenezinin araştırıldığı çalışmalara ışık tutması açısından önemlidir. Bu çalışmada, panik bozukluğu olan hastalarda T hücre ile ilişkili enzimler olan ADA ve DPP IV'ün serum düzeylerinin değişip değişmediği ve bu yolla bu hastalarda bir immun sistem bozukluğu olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

TABLO 2. Hasta ve Kontrollerde ADA ve DPP IV Enzim Düzeyleri.

	Hasta	Kontrol	
ADA	17.98±3.43	13.79±2.86	p<0.001
DPP IV	30.48±26.50	26.50±4.36	p<0.05

YÖNTEM

Örneklem

Çalışmanın örneklemini Haziran 2004–Aralık 2005 arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre panik bozukluğu tanısı konulan 33 hasta oluşturmaktadır. Çalışmaya alınma ölçütlerine göre 18-65 yaş arasında olan, tıbbi olarak sağlıklı, değerlendirmeden önceki 1 ay boyunca herhangi bir psikotrop ilaç ve son 15 gün boyunca da herhangi bir ilaç almayan hastalar seçilmiştir. Psikiyatrik değerlendirme sonucunda Eksen-I bozukluğu ek tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubunu yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik özellikler açısından hasta grubuna benzer özellikler taşıyan 24 sağlıklı birey oluşturmuştur.

Araçlar

Çalışmaya alınan hastalara ve kontrol grubuna sosyodemografik veri toplama formu, DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) uygulanmıştır.

Sosyodemografik veri toplama formunda hastanın adı soyadı, yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, mesleği, halen yaşadığı yer vb. sosyodemografik bilgiler sorgulanmıştır.

SCID-I, major DSM-IV Eksen I tanılarının konması için geliştirilmiş, yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. First ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilen ölçek, Çorapçıoğlu ve arkadaşları (1999) tarafından Türkçe'ye uyarlanmış ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Yapılandırılmış görüşmeler değerlendirme sürecinin standardizasyonu ile tanının güvenilirliğinin artırılması, DSM-IV tanı ölçütlerinin uygulanmasını kolaylaştırması ile, tanılarının geçerliliğinin artırılması, gözden kaçabilecek bazı belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir.

HAM-D, depresyon düzeyini ve şiddetini ölçme-ye kullanılan bir ölçektir. Her madde için 0 ile 4 arasında puanlar alınan ölçekte 17 madde bulunmaktadır.

Hamilton (1967) tarafından geliştirilmiş, Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır.

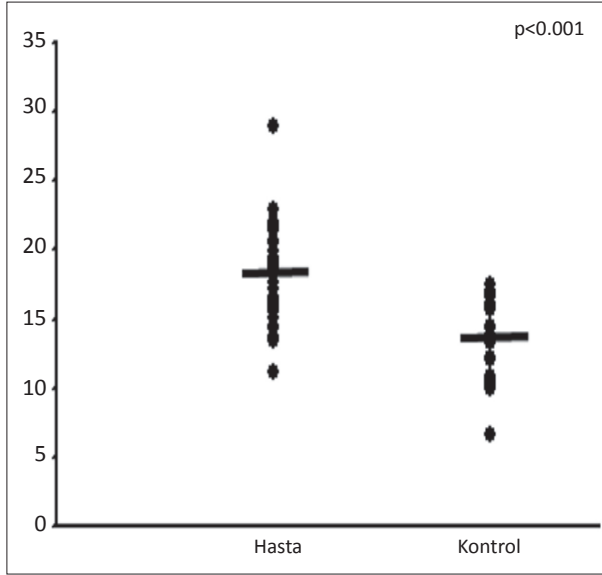
HAM-A, deneklerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılır. Hamilton (1959) tarafından geliştirilmiş ve Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Her madde 0-4 arasında puanlanır, toplam 14 maddeden oluşmaktadır.

İşlem

Hastalara çalışmanın amacı, yapılış biçimi anlatıldıktan sonra gönüllü olanlar çalışmaya alınmış ve gönüllüler için bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik komitesinden onay alınmıştır. Çalışmaya alınma kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların psikiyatrik değerlendirmeleri ve ölçek uygulamaları yazının birinci yazarı tarafından yapıldıktan sonra rutin laboratuvar tetkikleri (tam kan, biyokimya, tiroid işlev testleri, EKG ve idrar tetkikleri) ve biyokimyasal değerlendirme için kan örnekleri alınmıştır. Hastaların psikiyatrik değerlendirmeleri ve kan örneği alımı panik atak sonrasında gerçekleştirilmiştir. Biyokimyasal değerlendirme için yaklaşık 5 cc venöz kan sitratlı tüpe alınmış, 3500 x g'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra plazmaları ayrılmıştır. Kan örnekleri analiz öncesi -20°C'de dondurulmuş ve değerlendirme Haziran 2004–Aralık 2005 arasında tüm kan örnekleri toplandıktan sonra yapılmıştır. Serum ADA ve DPP IV düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçülmüş ve sonuçlar iu/L cinsinden verilmiştir (Nagatsu ve ark. 1976, Oosthuizen ve ark. 1993).

Analiz

Bulguların analizi "SPSS for Windows 11.5" paket programında değerlendirilmiştir. Değerlendirmelerde hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında ölçümle belirtilen veriler için student's t testi, kategorik veriler için ki-kare testi; HAM-D, HAM-A, ADA ve DPP IV değerlerini etkileyen faktörlerin belirlenmesinde kategorik veriler için student's t testi, ölçümle belirtilen veriler için



ŞEKİL 1. ADA Enzim Düzeyinin Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı.

ise pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 1’de görülmektedir. Hasta ve kontroller arasında yaş ve çalışma durumu açısından anlamlı farklılık varken ($p<0.05$), toplam eğitim süresi, cinsiyet ve medeni durum açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Panik bozukluğu olan hastaların hastalık süresi 1 ay ile 120 ay (10 yıl) arasında değişmektedir. Hastaların 13’ü (%40.6) ilk atak sırasında, 19’u (%59.4) tekrarlayan atakta başvurmuştur. Hastaların 25’inde (%75.8) agorafobi panik bozukluğuna eşlik etmektedir. Hastaların ortalama HAM-D puanı $3.09 (\pm 1.940)$, HAM-A puanı ise $9.81 (\pm 5.899)$ olarak tespit edilmiştir.

Hem ADA, hem de DPP IV enzim düzeyleri hasta grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (ADA için $p<0.001$, DPP IV için $p<0.05$). Hasta ve kontrollerin ADA ve DPP IV enzim değerleri Tablo 2’de, dağılımı Şekil 1 ve 2’de gösterilmiştir.

Sosyodemografik değişkenler (yaş, cinsiyet, eğitim yılı) ile enzim düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Enzim düzeyleri hastalık süresi, agorafobinin varlığı, stresör varlığı, panik atak toplam belirti sayısı, HAM-D ve HAM-A puanları ile de ilişkili bulunmamıştır ($p>0.05$).

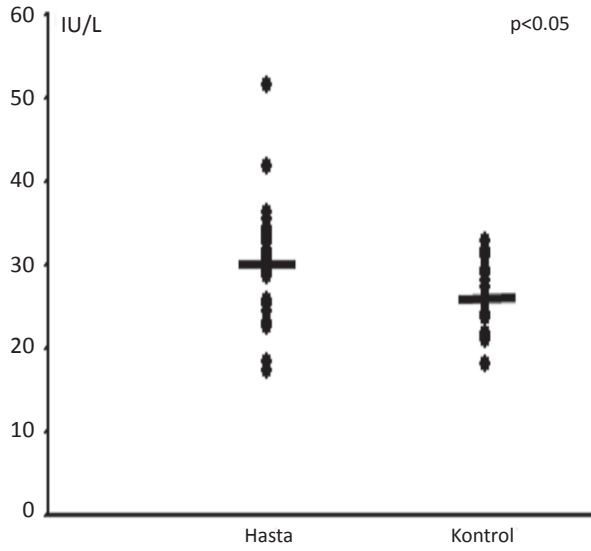
Çalışmada ADA ve DPP IV enzim düzeylerinin kendi aralarında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada panik bozukluğu olan hastalarda ve sağlıklı kontrollerde ADA ve DPP IV enzim düzeyleri araştırılmış, enzim düzeylerinin sosyodemografik değişkenler, hastalık belirtileri, HAM-D ve HAM-A ölçek puanlarıyla ilişkisi incelenmiştir. Başta hücrel immünite olmak üzere normal immün cevapların gelişiminde önemli rol oynayan ADA ve DPP IV enzimlerinin panik bozukluğundaki düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmış, böylelikle hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasına katkıda bulunulabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada panik bozukluğu olan hastalarda ADA ve DPP IV enzim düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, daha önce Herken ve arkadaşlarının (2006) panik bozukluğu olan hastalarda ADA düzeyinin yüksek olduğunu bildirdikleri çalışmayla benzer bir sonuç içermektedir. Öte yandan Elgün ve arkadaşları (1999b) major depresyonda ADA düzeyini düşük olarak saptamışlardır. DPP IV düzeyi açısından bakıldığında da major depresyonu olan hastalarda (Livnat ve ark.1985, Maes ve ark. 1991, Rapaport ve ark.1994, Herken ve ark. 2006) ve interferon tedavisi sonrasında depresyon gelişen hastalarda (Maes ve arkadaşları 2001a, 2001b, 2004) DPP IV düzeyi düşük olarak saptanmıştır.

Depresyonu olan hastalarda enzim düzeylerinin düşük saptandığı çalışmalarda bu hastalıkta immün sistem bozukluğu olduğu ileri sürülmüştür. Bu durumda bizim çalışmamızda panik bozukluğu olan hastalarda saptanan enzim düzeylerindeki artışın hücrel immünitede de artışı yansıtabileceği düşünülebilir ancak bunu destekleyecek elimizde yeterince veri bulunmamaktadır. Organizmadaki birçok immün değişiklik nonspesifiktir ve immün cevabın son noktasından ziyade bir ara dönemini yansıtmaktadır. Bu nedenle immün kaskadın spesifik bir yönündeki değişiklik tek başına immün süreçlerdeki anlamlı bir değişikliğin kanıtı olmayabilir. Örneğin Hildebrandt ve arkadaşları (1999) anorektik hastalarda CD 26 pozitif hücreleri düşük, serum DPP IV etkinliği artmış olarak saptadıkları çalışmalarında serum DPP IV düzeyindeki artışın CD 26 hücre kaybını telafi etmeye yönelik olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu nedenle, bu çalışmada artmış enzim düzeylerinin immün cevabın hangi dönemini yansıttığının belirlenebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



ŞEKİL 2. DPP IV Enzim Düzeyinin Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı.

Çalışmamızda hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim yılı, hastalık süresi, agorafobinin varlığı, stresör varlığı, HAM-D ve HAM-A puanları ile enzim düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Depresyonlu hastalarda ise DPP IV düzeyindeki azalmanın depresyonun şiddeti ile orantılı olduğu saptanmıştır (Elgün ve ark. 1999, Maes ve ark. 1991, 2001a).

Hastaların HAM-D skorlarındaki düşüklüğün nedeni depresyonu olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesidir. HAM-A skorlarındaki düşüklüğün nedeninin ise hastaların değerlendirmelerinin panik atağı geçtikten sonra yapılmış olması, bu nedenle ölçekteki daha yaygınlaşmış olarak algılanan anksiyete belirtilerine olumsuz yanıt vermeleri olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle daha sonra yapılacak çalışmalar için panik bozukluğuna özgü ölçeklerin kullanılması önerilebilir. Anksiyete skorlarının düşüklüğünün bir başka nedeni de çalışma için yapılan görüşmenin hasta bir ruh sağlığı hekimi tarafından değerlendirildikten sonra yapılmış olması, böylelikle anksiyete belirtilerinin bir ölçüde yatışmış olması olabilir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun yaşları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Literatürde her iki enzimin yaş ile ilişkisine bakıldığında sıçanlarda ADA düzeyinin yaşla değişmediğini gösteren bir çalışma (Mackiewicz ve ark. 2006) ve hastaların diş plaklarında bakılan DPP IV düzeyinin yaşla birlikte arttığını gösteren bir çalışmaya (Hu ve ark. 1999) rastlanmıştır. Ancak bu konuda daha geniş ve ayrıntılı bilgiye ulaşılamadığından her iki grup arasındaki yaş farkı olası karıştırıcı değişken olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklardan biri hastalarda sigara içiminin dikkate alınmamış olmasıdır. Sigaranın potansiyel olarak immün sisteme etkisi olduğu öne sürülmektedir ve bazı çalışmalarda B lenfositler ve diğer immün sistem değerleriyle ilişkili bulunmuştur (Schleifer ve ark. 2002). Bir başka kısıtlılık da hastaya medikal tedavi başlanacağından, değerlendirme ve kan örneği alımının hasta kliniğe başvurduğu saatlerde yapılmış olması ve immün sistem işlevleri için önemli olan sirkadiyen ritmin gözetilememiş olmasıdır. Bu nedenle hastalardan alınan örnekteki enzim düzeyinin 24 saat için sabit olduğu tartışmalıdır. Ayrıca panik bozukluğu olan hastalar çalışmalarda duygudurum ve diğer anksiyete bozukluklarının aksine genellikle panik atak dışındaki zamanlarda değerlendirilmektedir. Bu nedenle immün sistemdeki geçici değişikliklerin panik atağın kendisinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir.

Çalışmamız sırasında bazı güçlüklerle karşılaşmıştır. Bunlardan biri panik bozukluğunun depresyonla sık komorbidite göstermesi ve bu nedenle depresyonu olan hastaların çalışma dışı bırakılmasıdır. Herhangi bir tıbbi hastalığın bulunması da enzim düzeylerini etkileyebileceğinden genel tıbbi hastalığı olan panik bozukluğu hastaları da çalışmaya dahil edilmemiş ve her iki durum da çalışanın vaka sayısının kısıtlı olmasına neden olmuştur. Hasta sayısını kısıtlayan bir başka etken de biyokimyasal değerlendirme için hastaların immün parametreleri etkileyecek herhangi bir ilaç almamış olma şartının aranmasıdır. Panik bozukluğu teşhisi daha önce konulmuş hastalar kliniğe başvurmadan önce sıklıkla yaşadıkları panik atağın ardından anksiyolitik ilaç almış olarak gelmektedirler. Alınan ilaçların enzim düzeylerini ne ölçüde etkileyeceği bilinmediğinden bu hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır. Bununla birlikte sadece panik bozukluğu bulunan ve ek dahili hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan bir örnekleme ulaşılmış olması aynı zamanda çalışmanın gücü olarak da nitelendirilebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada panik bozukluğu olan hastalarda T lenfositler ile ilişkili enzimler olan DPP IV ve ADA'nın serum düzeylerinin değişip değişmediğine bakılmış ve her iki enzim düzeyinin de bu hastalarda yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar panik bozukluğunda hücrel immün sistem ile ilgili bir işlev bozukluğu olabileceğini düşündürmüştür. Yüksek bulunan enzim düzeyleri bu hastalıkta değişmiş olan immün cevabı yansıtır olabilir, ancak bu değişikliklerin hastalık sürecindeki rolünün tam olarak açıklanabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. İleride yapılacak çalışmalarda örneklemin genişletilerek daha geniş sayıda

panik bozukluğu hastası ile çalışılması, hasta ve kontrol deneklerinde sigara içiminin kontrol edilmesi ve enzim değerlendirmeleri için hastalardan kan örneklerinin diüurnal ritme uygun olarak sabit bir saatte ve tercihen

sabah alınması önerilebilir. Panik bozukluğun immüno-patolojisini araştırmaya yönelik yapılacak diğer çalışmalar ile psikonöroimmünoloji alanında birçok yararlı sonuca ulaşılabileceğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- Andreoli A, Keller SE, Rabaeus M, Zaugg L, Garrone G, Taban C (1992) Immunity, major depression, and panic disorder comorbidity. *Biol Psychiatry*, 31:896-908.
- Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikofarmakoloji Dergisi*, 4:251-259.
- Aydın N, Kırkpınar İ (2001) Psikiyatrik Bozukluklar ve Otoimmünite. *Erzurum Yayınları*, s.10-15.
- Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Battaglia M, Sciuto G, Diaferia G (1992) Psychoimmunoendocrine aspects of panic disorder. *Neuropsychobiology*, 26: 12-22.
- Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinik Versiyon. Ankara, Hekimler Yayın Birliği.
- Da Cunha JG (1991) Adenosine deaminase. A pluridisciplinary enzyme. *Acta Med Port*, 4:315-323.
- Elgün S, Keskiner A, Akan H, Karaca L (1999a) Serum dipeptidyl peptidase IV activity correlates with the T cell CD26 antigen *Clin Chem Lab Med*, 37(8):839-40.
- Elgün S, Keskiner A, Kumbasar H (1999b) Dipeptidyl peptidase IV and adenosine deaminase activity, decrease in depression. *Psychoneuroendocrinology*, 24:823-832.
- Elgün S, Keskiner A, Yılmaz E (2001) Tissue dipeptidyl peptidase IV and adenosine deaminase activities in benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Cancer Research Therapy and Control*, 11:107-111.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M (1997) Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV). Washington D.C, American Psychiatric Press.
- Galinowski A (1993) Stress and panic. Immunologic aspects. *Encephale*, 19 (Spec No 1):147-151.
- Gladkevich A, Kauffman HF, Korf J (2004) Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28:559-576.
- Hamilton M (1959) The assesment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*, 32:50-55.
- Hamilton M (1967) Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*, 6:278-296.
- Herken H, Akyol O, Yılmaz R, Tutkun H, Savas H, Ozen ME, Kalendaroglu A, Gulec M (2006) Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase: alterations by antidepressant treatment. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 21: 53-59.
- Hildebrandt M, Rose M, Mayr C, Schüller C, Reutter W, Salama A (1999) Alterations in expression and in serum activity of dipeptidyl peptidase IV in patients with hyporectic eating disorders. *Scand J Immunol*, 50: 536-540.
- Hu T, Zhou X, Zhang J (1999) The activities of proteolytic enzymes in dental plaque of patients in different age-sex groups. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 30:368-369-378.
- Kim Y, Park Q, Yu B (2004) Changes in lymphocyte subsets after short-term pharmacotherapy in patients with panic disorder. *Psychiatry Research*, 128:183-190.
- Koh KB, Lee Y (2004) Reduced anxiety level by therapeutic interventions and cell-mediated immunity in panic disorder patients. *Psychother Psychosom*, 73:286-92.
- Kokai M, Kashiwamura S, Okamura H, Ohara K, Morita Y (2002) Plasma interleukin-18 levels in patients with psychiatric disorders. *J Immunother*, 25 (Suppl 1):S68-71.
- Kovalenko PA, Hoven CW, Wu P, Wicks J, Mandell DJ, Tiet Q, Aust NZ (2001) Association between allergy and anxiety disorders in youth. *J Psychiatry*, 35:815-821.
- Livnat S, Felten S, Carlson S, Bellinger DL, Felten D (1985) Involvement of peripheral and central catecholamine systems in neural-immune interactions. *J Neuroimmunol*, 10:5-30.
- Mackiewicz M, Nikonova EV, Zimmermann JE, Romer MA, Cater J, Galante RJ, Pack (2006) Age-related changes in adenosine metabolic enzymes in sleep/wake regulatory areas of the brain. *Neurobiol Aging*, 27:351-360.
- Maes M, Meester I, Vanhoof G, Scharpe S, Bosmans E, Vandervorst C, Verkerk R, Minner B, Suy E, Raus J (1991) Decreased serum dipeptidyl peptidase IV activity in major depression. *Biol Psychiatry*, 30: 577-586.
- Maes M, Meester I, Scharpe S, Desnder R, Ranjan R, Meltzer HY (1996) Alterations in plasma dipeptidyl peptidase IV enzyme activity in depression and schizophrenia: effects of antidepressants and antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr Scand*, 93:1-8.
- Maes M, Chiavetto LB, Bignotti S, Tura JB, Pioli R, Boin F, Kenis G, Bosmans E (2000) Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *European Neuropsychopharmacology*, 10:119-124.
- Maes M, Capuron L, Ravaut A, Gualde N, Bosmans E, Egged B (2001a) Lowered serum dipeptidyl peptidase IV activity is associated with depressive symptoms and cytokine production in cancer patients receiving IL-2 based immunotherapy. *Neuropsychopharmacology*, 24: 130-140.
- Maes M, Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, Almerighi C, Meltzer H (2001b) Treatment with interferon-alpha (IFN alpha) of hepatitis C patients induces lower serum dipeptidyl peptidase IV activity, which is related to IFN alpha-induced depressive and anxiety symptoms and immune activation. *Mol Psychiatry*, 6:475-480.
- Maes M, Bonaccorso S (2004) Lower activities of serum peptidases predict higher depressive and anxiety levels following interferon-alpha-based immunotherapy in patients with hepatitis C. *Acta Psychiatr Scand*, 109:126-131.
- Nagatsu T, Hino M, Fuyamada H, Hayakawa T, Sakakibara S (1976) New chromogenic substrates for x-prolyl dipeptidyl aminopeptidase. *Anal. Biochem*, 74:466-476.
- O'Neill B, Leonard BE (1990) Abnormal zymosan-induced neutrophil chemiluminescence as a marker of depression. *J Affect Disord*, 19:265-272.
- Oosthuizen HM, Ungerer JPP, Bissbort SH (1993) Kinetic determination of serum adenosine deaminase. *Clin Chem*, 39:2182-2185.
- Park JE, Kim SW, Park Q, Jeong DU, Yu BH (2005) Lymphocyte subsets and mood states in panic disorder patients. *J Korean Med Sci*, 20:215-219.
- Ramesh C, Yeragani VK, Balon R, Pohl R (1991) A comparative study of immune status in panic disorder patients and controls. *Acta Psychiatr Scand*, 84:396-397.
- Rapaport MH, Stein MB (1994) Serum cytokine and soluble interleukin-2 receptors in patients with panic disorder. *Anxiety*, 1:22-25.
- Rapaport MH (1998) Circulating lymphocyte phenotypic surface markers in anxiety disorder patients and normal volunteers. *Biol Psychiatry*, 43:458-63.

Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M (2005) Cytokines and major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 29:201-17.

Schmidt-Traub S, Bamler KJ (1997) The psychoimmunological association of panic disorder and allergic reaction. Br J Clin Psychol, 36 (Pt 1):51-62.

Schwarz J, Chiang S, Müller N, Ackenheil M (2001) T-helper-1 and T-helper-2 Responses in Psychiatric Disorders. Brain Behav Immun, 15:340-370.

Schleifer SJ, Keller SE, Bartlett JA (2002) Panic disorder and immunity: few effects on circulating lymphocytes, mitogen response, and NK cell activity. Brain Behav Immun, 16:698-705.

Sperner-Unterweger B (2005) Immunological aetiology of major psychiatric disorders: evidence and therapeutic implications. Drugs, 65:1493-520.

Van West D, Monteleone P, Di Lieto A, Meester I, Durinx C, Scharpe S (2000) Lowered serum dipeptidyl peptidase IV activity in patients with anorexia and bulimia nervosa. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 250: 86-92.

Weizman R, Laor N, Wiener Z, Wolmer L, Bessler H (1999) Cytokine production in panic disorder patients. Clin Neuropharmacol, 22(2):107-9.

Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. (1998) Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi, 9:114-117.

TÜRKİYE SİNİR ve RUH SAĞLIĞI DERNEĞİ

Prof. Dr. MUALLA ÖZTÜRK ÇOCUK RUH SAĞLIĞI ÖDÜLÜ 2008

1. 1990'dan beri her yıl çocuk ruh sağlığı alanında en başarılı çalışmaya verilmekte olan "**Prof. Dr. Mualla Öztürk Çocuk Ruh Sağlığı Ödülü 2008**" için aşağıdaki koşullar belirlenmiştir.
2. 2008 ödülü olarak **4.000 YTL.** ve ödül belgesi verilecektir.
3. Çalışma:
 - a. Yayımlanmamış ya da 2006-2007 yıllarında yayımlanmış, yabancı dilde hazırlanmış ise Türkçe çevirisi de bulunan özgün bir araştırma ya da kuramsal inceleme olabilir.
 - b. Çalışma yayımlanmamış ise, Türk Psikiyatri Dergisi yazım koşullarına uygun bir makale biçiminde hazırlanmış olmalıdır. Çalışmalar yazarların ad, soyad, ünvan, görev ve çalışma adreslerini, telefon-faks numaralarını, çalışmanın yapıldığı yeri içeren ayrı bir kapak yazısı ile birlikte verilmelidir. Asıl araştırmacı Türk vatandaşı olmalıdır.
 - c. Çalışma 6 kopya olarak en geç **31 Aralık 2007** tarihine kadar aşağıda bildirilen adrese postalanmış ya da elden verilmiş olmalıdır.
 - d. Çalışmalar, aşağıda belirlenen seçici kurul tarafından değerlendirilecek ve ödül her yıl Ankara'da Prof. Dr. Mualla Öztürk anısına düzenlenmekte olan Çocuk Ruh Sağlığı Sempozyumu'nda verilecektir.

Seçici Kurul

Prof. Dr. Ayhan Çavdar
Doç. Dr. İlgi Ertem
Prof. Dr. Efser Kerimoğlu
Dr. Birsan Sonuvar
Prof. Dr. Ayşe Yalın
Prof. Dr. Yankı Yazgan

Başvuru Adresi

Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği
Büklüm Sokak 89/3
Kavaklıdere, 06700 Ankara