

## DEPRESİF BOZUKLUKTA MYELİN BASIC PROTEİNE KARŞI GELİŞEN ANTİKOR DÜZEYLERİ, NÖROGÖRÜNTÜLEME VE TEDAVİ YANITI İLE İLİŞKİSİ

Samet Öksüz<sup>1</sup>, Aykut Karahan<sup>1</sup>, Hüseyin Yaman<sup>2</sup>, Selçuk Akkaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

<sup>2</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon

<sup>3</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

**Giriş ve Amaç:** Major Depresif bozukluk (MDB) ciddi bir sağlık problemi olmasına rağmen, patogenezi yeteri kadar aydınlatılmamıştır. Fried ve arkadaşları, depresif bozukluk tanı kriterlerinin çeşitli kombinasyonlarını incelediklerinde, 1030 farklı klinik tablonun ortaya çıkabileceğini hesaplamışlardır. Klinik uygulamada sıkça kullanılan “Hastalık yoktur, hasta vardır.” ifadesi dahi bu çeşitliliği açıklamakta yetersiz kalmaktadır.

Bu bağlamda, son yıllarda depresif bozukluğun biyolojik temellerine yönelik çalışmalar artmıştır. Özellikle inflamatuvar yanıtın, beyin yapısı ve işlevinde değişikliklere yol açabildiği, myelinizasyonu bozabildiği, depresif semptomların gelişiminde rol oynayabileceği ve hastalığın prognozunu olumsuz etkileyebileceği gösterilmiştir.

Merkezi sinir sisteminde en fazla bulunan ikinci miyelin proteini olan myelin basic protein; yüksek oranda immünolojiktir ve sinir büyümesini ve aksonal rejenerasyonu desteklemektedir (Whitaker 1998). Ancak anti-MBP düzeylerinin depresyonla olan ilişkisi henüz ele alınmamıştır.

Depresif bozuklukta hipokampal hacim değişiklikleri ve işlevsellik kaybı yapılan çalışmalarda gösterilmiş fakat oluşum mekanizmaları henüz yeterince aydınlatılmamıştır.

Depresyonun patofizyolojisinin aydınlatılması, yeni terapötik hedeflerin belirlenmesini, hastalığın prognozunun öngörülmesini ve bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin optimize edilmesini mümkün kılacaktır. Bu nedenle çalışmamızda, depresif bozuklukta anti-MBP düzeylerini ve bu düzeylerin hastalık şiddeti, prognoz, işlevsellik ve hipokampal hacimlerle olan ilişkisini inceledik.

**Yöntem:** Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) psikiyatri polikliniğine başvuran, 18-65 yaş arası MDB tanısı konmuş 30 hasta ve bu hastalarla yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. MDB tanısı, klinisyen tarafından DSM- V-TR kriterlerine göre konuldu ve araştırmacı psikiyatrist tarafından SCID-5-CV kullanılarak doğrulandı. Dışlama kriterleri, bilinen kronik inflamatuvar hastalıklar, kanser, alerjik veya immünolojik hastalıklar; aktif enfeksiyon hastalığı; kafa travması öyküsü, demans, epilepsi veya diğer majör nörolojik bozukluklar; alkol veya madde kullanım bozukluğu; mental retardasyon; aktif olarak antibiyotik, anti-inflamatuvar veya immünsüpresif ilaç kullanımı; sol el

baskınlığı ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) açısından kontrendikasyon varlığı olarak belirlendi.

İlk başvuru esnasında hastalara ve sağlıklı gönüllülere Hamilton Depresyon ölçeği (HAM-D- 17) ve Kısa İşlevsellik Değerlendirme ölçeği (KİDÖ) uygulandı. 2 aylık takiplerin sonunda hasta grubunda HAM-D-17 tekrarlanmış olup kontrol grubunda herhangi bir takip yapılmadı. Katılımcıların anti-MBP düzeyleri ELİSA yöntemiyle analiz edildi. MRG tetkikleri KTÜ Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan 3 Tesla MRG cihazı (Magnetom Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) kullanılarak yapıldı. Elde edilen T1 ağırlıklı görüntüler mıricon programı ile DCOM formatından NIFTI formatına dönüştürüldü ve yapısal analizi vol2Brain kullanılarak tam otomatik olarak raporlandı (Manjón ve Coupé 2016). Araştırmanın etik izni, KTÜ Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 2023/203 protokol numarası ile alındı.

**Bulgular:** Çalışmaya 30 depresyon hastası ve 30 sağlıklı kontrol alındı. Depresyon grubunda 2 aylık takipleri 25 hasta tamamladı. Anti-MBP değerleri kesme değeri 3,195 alındığında yüksek doğrulukta (%96,7 sensivite, %86,7 spesifisite, %87,9 pozitif prediktif değer ve %96,3 negatif prediktif değer) depresif bozukluğu olan hastaları sağlıklı kontrollerden ayırt etti. Anti-MBP düzeyleri ile HAM-D ( $r = 0,641$ ,  $p < 0,001$ ) ve KİDÖ alt ölçekleri olan özerklik ( $r = 0,583$ ), mesleki işlevsellik ( $r = 0,323$ ), bilişsel işlevsellik ( $r = 0,540$ ), mali konular ( $r = 0,329$ ), kişilerarası ilişkiler ( $r = 0,651$ ), boş zaman etkinlikleri ve toplam skor ( $r = 0,58,1$ ) ( $r = 0,334$ ) (tümü  $p < 0,05$ ) arasında anlamlı korelasyonlar gözlemlendi. Hipokampus hacmini etkilediği literatürde gösterilmiş olan yaş ve cinsiyet faktörlerini kontrol ettiğimiz regresyon analizinde, anti-MBP düzeyleri arttıkça toplam hipokampal hacim ( $p=0,003$ ), sağ hipokampal hacim ( $p=0,003$ ) ve sol hipokampal hacimde ( $p=0,005$ ) azalma tespit edildi. 2 aylık takiplerde tedaviye yanıtı ölçeklerde %50 azalma olarak aldığımızda tedaviye yanıt veren grupta anti-MBP değerleri anlamlı bir şekilde daha düşüktü ( $p=0,020$ ).

**Tartışma ve Sonuç:** Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma anti-MBP düzeylerinin depresif bozukluk ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda birçok bulgu elde edilmiştir: 1) anti-MBP değerlerinin yüksek doğrulukta (%96,7 sensivite, %86,7 spesifisite, %87,9 pozitif prediktif değer ve %96,3 negatif prediktif

değer) depresif bozukluğu olan hastaları sağlıklı kontrollerden ayırt ettiği saptanmıştır; 2) serum anti-MBP düzeylerinde artış katılımcıların depresif belirti şiddetinde ve işlevsellik düzeylerinde kötüleşme ile yüksek düzeyde ilişkili saptanmıştır; 3) serum anti-MBP düzeyleri yaş, cinsiyet ve depresif bozukluk tanısından bağımsız olarak hipokampal hacimde azalma ile ilişkili bulunmuştur ve 4) anti-MBP değerleri yüksek olan hastalarda tedaviye yanıt oranı daha az bulunmuştur.

İnflamatuvar aktivitenin yüksek olduğu depresif hastalarda daha şiddetli semptomlar bulunduğu ve tedaviye yanıtın daha kötü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca duygudurum bozukluklarında myelinizasyonun bozulduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (Sacchet ve Gotlib 2017). Şizofrenide negatif semptomları olan hastaların anti-MBP ortalama aktivitesi pozitif semptomları olanlara oranla 2.5 kat daha yüksek bulunmuştur (Parshukova ve ark.

2019). Bipolar bozukluğu olan bireylerde anti-MBP'nin myelin hasarı ve inflamasyon ile bağlantılı olabileceği ifade edilmiştir. Fakat depresif bozuklukta anti-MBP'nin yeri henüz literatürde çalışılmamış. Bu bağlamda çalışmamızda tespit edilen anti-MBP yüksekliği depresif bozuklukta görülen myelinizasyon bozukluklarına bir açıklama sunmakla birlikte depresif bozuklukta görülen immüno-metabolik değişiklik tablosunda da eksik parçaları tamamlamak için katkı sunmaktadır.

Depresyonda işlevsellik kaybı birçok çalışmada ortaya konmuş ve depresyon hastalarının ayaktan tedavisinde işlevsellik önem kazanmıştır. Yapılan araştırmalarda inflamasyonun beyin yapısı ve işlevlerini olumsuz etkilediği ve dolayısıyla işlevsellik üzerinde de negatif bir etki yarattığını gösterilmiştir. Ayrıca romatoid artritli hastalarda yapılan bir çalışmada anti-MBP düzeylerinin bilişsel bozuklukla ilişkili olduğu bulunmuştur (Baptista ve 2017). Depresyonda bilişsel alanlardaki işlev bozukluğunun günlük yaşamda daha geniş işlevsel bozukluklara katkıda bulunabildiği de gösterilmiştir. Çalışmamızda, anti-MBP düzeylerindeki artışın işlevsellikte azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, inflamasyon aracılığıyla gelişen nörodejeneratif süreçlerin depresif bozuklukta bilişsel belirtilerin ve işlev kaybının ortaya çıkmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu, yaş, cinsiyet ve depresif bozukluk tanısından bağımsız olarak anti-MBP düzeyleri arttıkça hipokampal hacimlerin azaldığını göstermesidir. Yapılan araştırmalarda hipokampal hacimlerin tedavi yanıtı ve depresyon şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiş olsa da hipokampal hacim değişiklikleri bir neden olmaktan ziyade bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Çalışmamız, anti-MBP düzeylerinin hipokampal hacim kaybının patogeneğinde rol oynayan faktörlerden biri olabileceğini gösteren ilk çalışmadır.

Son olarak çalışmamızda anti-MBP değerleri yüksek olan hastalarda tedaviye yanıt oranı daha düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışmada depresif bozukluğun patogeneğini daha iyi anlamak ve olası biyobelirteçleri belirlemek amacıyla, depresif hastalar ve sağlıklı kontrollerde anti-MBP düzeyleri incelenmiştir. Depresif bozuklukta anti-MBP düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, anti-MBP düzeylerindeki artışın işlevsellikte ve hipokampal hacimlerde azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve anti-MBP değerleri yüksek olanlarda tedaviye yanıt oranı daha az bulunmuştur. Depresif bozuklukta nöroimmün değişiklikler ve myelinizasyon süreçlerine ilişkin bilgilerimizin genişletilmesi, hem hastalığın erken tanısı hem de bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından yeni olanaklar sunabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Major depresif bozukluk, hipokampus, myelin basic protein, manyetik rezonans görüntüleme

#### Kaynaklar

- Baptista TSA, Petersen LE, Molina JK ve ark. (2017) Autoantibodies against myelin sheath and S100 $\beta$  are associated with cognitive dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 36: 1959–1968.
- Manjón, JV, Coupé P. (2016) Volbrain: An online MRI brain volumetry system. *Front Neuroinform* 10: 197669.
- Parshukova D, Smirnova LP, Ermakov EA ve ark (2019) Autoimmunity and immune system dysregulation in schizophrenia: IgGs from sera of patients hydrolyze myelin basic protein. *J Mol Recognit* 32(2):e2759.
- Sacchet MD, Gotlib IH (2017) Myelination of the brain in major depressive disorder: An in vivo quantitative magnetic resonance imaging study. *SCI Rep* 7(1): 2200.
- Whitaker JN (1998) Myelin basic protein in cerebrospinal fluid and other body fluids. *Mult Scler* 4(1):16-21.