



تأثیر درمان دارویی افسردگی بر سلولهای کشنده طبیعی در افسردگی اساسی

دکتر شهین طوبایی*، دکتر مهرداد سجادی**، دکتر عباسعلی قادری***

چکیده

هدف: این پژوهش با هدف بررسی ارتباط سلولهای کشنده طبیعی و سیر بالینی افسردگی پیش و پس از درمان انجام شده است. روش: ۱۵ بیمار با تشخیص اختلال افسردگی اساسی اولیه و ۱۵ نفر افراد غیر بیمار از میان دانشجویان پزشکی و کارکنان آزمایشگاه انتخاب شدند و از نظر سن و جنس آزمودنیهای دو گروه همتاسازی شدند. در گروه بیمار ۶ نفر از ۱۵ نفر درمان را ادامه ندادند و ۲ نفر نیز در برابر درمان مقاومت کردند. یافته ها: پژوهش نشان داد که پس از ۲ ماه درمان دارویی افسردگی، سطح سلولهای کشنده طبیعی بطور معنی داری در گروه بیمار افزایش یافت. نتیجه: با توجه به بررسی اخیر و پژوهشهای پیشین می توان گفت که نقش اختلالهای روانپزشکی به ویژه افسردگی بر سلولهای کشنده طبیعی چشمگیر بوده و توجه به بهداشت روانی و دخالت روانپزشکی در بیماریهایی که ارتباط نزدیکی با نارسایی دستگاه ایمنی دارند، می تواند راهگشای بهبودی هر چه بیشتر سلامت روانی افراد باشد.

Andeeshah
Va
Raftar
اندیشه و رفتار

۲۴

کلیدواژه: سلولهای کشنده طبیعی، افسردگی اساسی، مقیاس هامیلتون

بررسیهای ایمنی شناسی، عصبی روانی و چگونگی تأثیر عوامل فیزیولوژیک و روانشناختی بر یکدیگر را تشکیل می دهد. (کاپلان^۱ و سادوک^۲ ۱۹۹۸). هیپوتالاموس از راه دو محور، یکی هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال و دیگری سمپاتی - آدرنال - مدولا باعث تغییراتی در شبکه دستگاه ایمنی فرد به ویژه سلولهای کشنده

مقدمه

افسردگی یکی از اختلالهای روانپزشکی می باشد که ارتباط آن با دستگاه ایمنی فرد مورد توجه روزافزون قرار گرفته است. افسردگی که در روانپزشکی به خاطر شیوع زیاد آن به سرماخوردگی تشبیه می شود، بخش عمده ای از

* روان پزشک، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز. شیراز، بلوار چمران، بیمارستان حافظ، بخش روانپزشکی
** ایمنولوژیست، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز. شیراز، خیابان زند، دانشکده پزشکی، بخش ایمنولوژی
*** دستیار روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز. شیراز، بلوار چمران، بیمارستان حافظ، بخش روانپزشکی

طبیعی می شود. از آنجا که در افراد افسرده بیش فعالی دو محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال وجود دارد و آزمایشهای پاراکلینیکی این موضوع را نشان داده اند، نقش افسردگی به ویژه طولانی شدن آن به عنوان عامل مزمن و مؤثر در اختلالهای دستگاه ایمنی و سلولهای کشنده طبیعی چشمگیر است (کاپلان و همکاران، ۱۹۹۵). براون^۱ و پاراسکراس^۲ (۱۹۸۲) عنوان نمودند که ممکن است علت افسردگی در بیماران مبتلا به سرطان کاهش فعالیت گیرنده های سروتونینی باشد و علت آن را بسته شدن گیرنده های سروتونینی توسط آنتی بادی هایی دانسته اند که از سلولهای بدخیم آزاد می شوند.

شلیفر^۳ و همکاران (۱۹۸۴) در پژوهشی نشان دادند که تحریک لنفوسیتها توسط فیتوهماگلوتینین^۴ کونکانوالین^۵ A و پوکویدمیتوزن^۶ به طرز چشمگیری در گروه بیماران افسرده بستری از گروه گواه پایین تر است اما درصد این گونه سلولها در دو گروه با یکدیگر تفاوتی نداشتند. در بررسی ایروین^۷ و همکاران (۱۹۸۷) دو شاخص اعمال ایمنی یعنی فعالیت سلولهای کشنده طبیعی و اندازه زیر گروه لنفوسیتهای T در ۳۷ نفر زن که اخیراً در زندگی آنها استرسهایی ناشدتهای مختلف رخ داده بود، مورد بررسی قرار گرفت. زنانی که تغییرات مهمی در زندگی تجربه کرده بودند بیشتر از کسانی که تغییرات خفیفتر تجربه کرده بودند، دچار کاهش فعالیت سلولهای کشنده طبیعی شدند و شدت نشانه های افسردگی در این زنان با اختلال در فعالیت سلولهای کشنده طبیعی مرتبط بود. برای اندازه گیری میزان افسردگی در این افراد آزمون هامیلتون به کار رفت. در بیماران با میزان بالای افسردگی، فعالیت سلولهای کشنده طبیعی بطور چشمگیری پایین بود. نروزی^۸ و

همکاران (۱۹۸۹) پژوهشی را در زمینه کاهش فعالیت سلولهای کشنده طبیعی در بیماران افسرده نوع ملانکولیک انجام دادند. نتایج این بررسی نشان داد که کورتیکوتروپین و کورتیزول در افراد افسرده بالاتر از گروه گواه است. بر اساس نتایج بدست آمده در بررسی اوآنز^۹ و فولدز^{۱۰} (۱۹۹۲) بر روی فنوتیپ سلولهای کشنده طبیعی، ارتباط مثبتی بین سن و درصد لو-۷ لنفوسیت^{۱۱} در تمام موارد دیده شد. درصد لو-۷ لنفوسیت در بیماران با افسردگی اساسی ۲۷/۴٪ پایینتر از افراد بهنجار بود و مردان کاهش بیشتری در میزان لنفوسیتها نسبت به زنان نشان دادند. در بررسی دیگری توسط باوور^{۱۲} و همکاران (۱۹۹۵) ارتباط هورمونی به ویژه کورتیزول مورد ارزیابی قرار گرفت. در بیماران افسرده سالمند تغییرات ایمنولوژیک مهمی مانند کاهش فعالیت سلولهای کشنده ایمنی دیده شد.

زوریلا^{۱۳} و همکاران (۱۹۹۶) ارتباط فشارهای روانی و نشانه های افسردگی را در گسترش بیماریهای ویروسی مورد بررسی قرار دادند. در این رابطه با روش متآنالیز ارتباط فشارهای روانی و نشانه های افسردگی را در ۱۶ پژوهش مربوط به عود بالینی عفونت هرپس و ۱۹ پژوهش مربوط به عفونت HIV مورد بازنگری قرار داده و دریافتند که نشانه های افسردگی تا

- | | |
|----------------------|-----------------------|
| 1- Brown | 2- Paraskeras |
| 3- Schleifer | 4- Phytohemagglutinin |
| 5- Concanavalin | 6- Pokeweed mitogen |
| 7- Irwin | 8- Nerozzi |
| 9- Evans | 10- Folds |
| 11- leu-7 lymphocyte | 12- Baure |
| 13- Zorrilla | |

اندازه‌ای افزایش دهنده خطر عود عفونت هرپس بوده و همچنین گزارشهایی از افزایش نشانه‌های HIV در این ارتباط بدست آوردند. همچنین دریافتند که فشارهای روانی در افراد مبتلا به عفونت HIV کاهش تعداد و فعالیت سلولهای کشنده طبیعی را به دنبال دارد. بالین^۱ و همکاران (۱۹۹۷) در بررسی خودتأثیر درمان دارویی فلووکسامین^۲ را که یکی از داروهای گروه مهار کننده اختصاصی جذب مجدد سروتونین است را بر روی بیماران مبتلا به سرطان آزمودند و ارتباط معنی داری میان مقیاس افسردگی هامیلتون و شمار سلولهای کشنده طبیعی نشان دادند. میانگین افزایش شمار سلولهای کشنده طبیعی در بیماران درمان شده در بررسی آنها ۵۳٪ بود. راویندران^۳ و همکاران (۱۹۹۹) زیرگروههای لنفوسیتی را در بیماران مبتلا به اختلال وسواسی - جبری، افسردگی اساسی و گروه غیربیمار بررسی نمودند. آنان دریافتند که در بیماران مبتلا به اختلال وسواسی - جبری علیرغم اینکه نشانه هایشان کاهش یافته ولی تغییرات چشمگیری در مقدار سلولهای کشنده طبیعی نشان نمی دهند، اما در مورد افسردگی اساسی افزایش تعداد سلولهای کشنده طبیعی و رسیدن به سطح عادی به ویژه در مردان پس از درمان افسردگی دیده شد. پژوهش حاضر در این راستا و با هدف بررسی شمار سلولهای کشنده طبیعی در بیماران افسرده و مقایسه آن پیش از درمان افسردگی و پس از آن می باشد.

روش

این پژوهش از نوع آینده نگر و تجربی است

1- Ballin

2- Fluvoxamin

3- Ravindran

و به بررسی ارتباط سلولهای کشنده طبیعی در بیماران افسرده در طی دو ماه درمان پرداخته است. جامعه آماری این پژوهش بیمارانی با اختلال افسردگی اساسی اولیه بودند که به راهنمایی مراکز دانشگاهی و یا درمانگاه آموزشی بیمارستان ابن سینا در شیراز مراجعه می نمودند. انتخاب آزمودنیهای پژوهش به تصادف از میان کسانی که تشخیص اولیه و قطعی افسردگی اساسی داشتند، انجام شد. برای تأیید افسردگی اساسی تشخیص بالینی و مقیاس افسردگی هامیلتون به کار گرفته می شد. معیار انتخاب بیماران داشتن سن بین ۲۰ و ۶۰ سال، نداشتن اختلالی به جز افسردگی اساسی اولیه در محور I و نداشتن بیماری جسمی بود. شرایط خروج از بررسی نیز بروز بیماری جسمی در طی پژوهش، قطع درمان پیش از زمان مقرر، مصرف مواد یا داروهای در طی درمان بود که احتمال تأثیر آنها بر سلولهای کشنده طبیعی وجود داشت. مقاومت به درمان و عدم بهبود عامل افسردگی اساسی بر اساس تشخیص بالینی و مقیاس افسردگی هامیلتون در نظر گرفته شد. دوره درمان این بیماران دو ماه در نظر گرفته شد. گروه غیر بیمار افراد سالمی بودند که در زمان پژوهش هیچ نوع بیماری بدنی یا روانی نداشتند. در انتخاب گروه غیر بیمار، متغیرهای سن و جنس برای همسازی دو گروه در نظر گرفته شد. در زمان شروع بررسی ۱۵ نفر بیمار و ۱۵ نفر افراد غیر بیمار در نظر گرفته شدند. با ۷ بیمار و ۷ نفر از افراد غیر بیمار که معیارهای پژوهش را دارا بودند آزمایشهای لازم در آغاز پژوهش و پس از دو ماه انجام شد. از کل افراد مورد بررسی ۶ نفر به دلیل عدم مراجعه و ۲ نفر به علت مقاومت به درمان، بررسی را به پایان نرساندند. از گروه افراد غیربیمار نیز به دلیل مشکلات گوناگون ۸ نفر از

بررسی کنار گذاشته شدند. از هفت نفر گروه بیمار ۴ نفر زن و سه نفر مرد و از هفت نفر گروه غیر بیمار ۳ نفر زن و ۴ نفر مرد بودند. سن افراد گروه بیمار از ۲۱ سال تا ۵۷ بود. سن افراد گروه گواه ۲۵ سال تا ۵۲ سال بود. سه نفر از افراد گروه بیمار متأهل و ۴ نفر مجرد بودند. در گروه گواه دو نفر مجرد و ۵ نفر متأهل بودند. جدول ۱ ویژگیهای جمعیت شناختی دو گروه بیمار و گواه را نشان می‌دهد. آزمون t تفاوت معنی داری از نظر ویژگیهای جمعیت شناختی دو گروه نشان نداد.

تمام آزمایشها برای پیشگیری از تأثیر ریتم شبانه بر روی تغییرات سلولهای کشنده طبیعی در هنگام صبح انجام گردید. در درمان بیماران از دو گروه داروهای ضد افسردگی یعنی داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای مانند ایمپیرامین و نورتریپتیلین و داروهای مهار کننده اختصاصی باز جذب سروتونین یعنی فلوکستین بهره گرفته شد. برای گردآوری داده های پژوهش ابزار زیر به کار گرفته شد.

مقیاس افسردگی هامیلتون: این مقیاس که به صورت ۱۷، ۲۱ و ۲۴ ماده‌ای آن در دسترس می باشد بر پایه مصاحبه با بیمار افزون بر اطلاعاتی که از منابع دیگر از جمله همراهان بیمار گرفته می‌شد توسط درمانگر درجه بندی می‌شد.

دستگاه فلوسیمتری: این دستگاه برای شمارش تعداد سلولهای کشنده طبیعی به کار می‌رود. این دستگاه نورهای منتشر و فلورسنت را که از سلولها یا ذرات میکروسکوپی عبور می‌کند به صورت اشعه لیزر وارد می نماید. در اینجا برای شمارش سلولهای کشنده طبیعی نخست ۱۰۰ میکرولیتر خون وریدی اگزالاته را با ۱۰ میکرولیتر آنتی بادی مخلوط نموده و نیم ساعت در انکوباتور قرار می‌دهند. سپس نمونه خون را

به همراه محلولهای مخصوص وارد دستگاه می‌کنند. برای انجام آزمایش مارکرهای مختلفی از جمله CD16 و CD65 به کار می‌رود. در اینجا مارکر CD65 به کار گرفته شد.

داده‌ها به کمک نرم افزار SPSS و آزمون های آماری t، من ویتنی^۱، ضریب همبستگی پیرسون و آزمون ویلکاکسون^۲ تحلیل گردید.

یافته ها

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار سنی آزمودنیهای پژوهش در گروه بیماران افسرده و گروه گواه

تعداد	میانگین سنی	انحراف معیار	گروه بیمار
۷	۲۹/۴	۱۲/۸	گروه بیمار
۷	۳۷/۴	۱۰/۶۶	گروه گواه

در بررسی شمار سلولهای کشنده طبیعی مرحله پیش و پس از درمان موارد زیر قابل توجه بود: تفاوت شمار سلولهای کشنده طبیعی پیش و پس از درمان معنی دار بود ($p < 0.05$)، در گروه گواه این تفاوت معنی دار نبود. مقایسه دو گروه بیمار و گواه از نظر شمار سلولهای کشنده طبیعی در آغاز بررسی تفاوت معنی داری را نشان نداد ولی این مقایسه پس از درمان تفاوتی معنی دار داشت ($p < 0.05$).

مقایسه شمار سلولها پیش و پس از درمان به کمک آزمون آماری ویلکاکسون در گروه بیماران تفاوت معنی داری را نشان نداد. میانگین پیش از درمان در این گروه ۳۸/۹ و پس از درمان ۹/۷ بود. میانگین کاهش نمره‌های مقیاس افسردگی در

1 - Mann-Whitney

2 - Wilcoxon

جدول ۲- میانگین، انحراف معیار تعداد سلولهای کشنده طبیعی و نمره های آزمون ویلکاکسون در مرحله پیش از درمان و پس از آن در گروه بیمار و کنترل

تعداد سلولهای کشنده طبیعی بر حسب درصد	قبل از درمان		بعد از درمان		نمره آزمون ویلکاکسون
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
گروه بیمار	۵/۳۹	۲/۳۶	۷/۴۴	۲/۴	۰/۴۳
گروه کنترل	۴/۱۷	۱/۸۱	۴/۳۷	۱/۵۷	۰/۶۵۵
سطح معنی داری	N.S.		۰/۰۵		

از موارد دیگر مورد بررسی میانگین تعداد سلولهای کشنده طبیعی بود که برای هر فرد اعم از بیمار یا سالم باید با سطح خونی خود او مقایسه گردد.

دانش ایمنی شناسی عصبی - روانی دانش جوانی است و به بسیاری از پرسشها از جمله این پرسش که چگونه سلولهای کشنده طبیعی علیرغم اینکه جزء دستگاه ایمنی اکتسابی نیستند سلولهای ویروسی و بدخیم را از سلولهای خودی تشخیص می دهند، پاسخ می دهد. از آنجا که سلولهای کشنده طبیعی رابطه زیادی با تغییرات خلقی و به ویژه افسردگی دارند، به عنوان یک سد ایمنی قوی در مقایسه با دستگاه ایمنی اکتسابی با سرعت بیشتری نیز عمل می کنند و در موارد زیادی از جمله از بین بردن تومورهای سرطانی، پیوند مغز استخوان و در بیماریهای خود ایمنی به طرز چشمگیری مؤثر واقع می شوند (یان و همکاران، ۱۹۹۸). بطور کلی تغییرات خلقی اثراتی پایا دارند و به دلیل مزمن بودن می توانند به مرور زمان وضعیت ایمنی فرد را به یکی از دو سرطیف نزدیک کنند. گفتنی است که در درمانهای رایجی که برای برخی بیماران مبتلا به اختلالات بدنی انجام می گردد داروهایی به کار برده می شود که در بیشتر موارد، خود پیامدهای جبران ناپذیری را به دنبال دارند که نمونه آنها

گروه بیماران پس از درمان، ۲۹/۱۵ بود. کمترین نمره افسردگی پیش از درمان ۳۲ و بیشترین نمره ۴۴ بود. پس از درمان کمترین نمره ۴ و بیشترین نمره ۱۶ بود.

بحث

یافته های پژوهش نشان داد که درمان بیماران افسرده می تواند باعث افزایش درصد شمار سلولهای کشنده طبیعی آنها شود. در پژوهش اوانز و همکاران (۱۹۹۲) که برای بررسی سلولهای کشنده طبیعی مارکر CD16 را به کار برده بودند، افسردگی سبب کاهش شمار سلولهای کشنده طبیعی در مردان شده بود. در حالی که در بررسی حاضر و برخی بررسیها؛ (بالین و همکاران، ۱۹۹۷؛ یان^۱ و همکاران، ۱۹۹۸) این افزایش در هر دو جنس دیده شده است.

در بررسی بالین و همکاران (۱۹۹۷) میانگین افزایش تعداد سلولهای کشنده طبیعی در گروه بیمار ۵۳٪ بود حال آنکه در بررسی اخیر میانگین افزایش ۳/۳۸٪ می باشد. شاید دلیل این تفاوت آن باشد که بیماران مورد بررسی بالین مبتلا به سرطان بودند که در کنار آن دچار افسردگی نیز بودند.

1 - Yan

textbook of psychiatry (6th ed.). Baltimore: Williams and Wilkins.

- Kaplan, H. I., & Sadock B. J. (1998). *Synopsis of psychiatry* (8th ed.). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Nerozzi, D., Santoni, A., & Bersanji, G. (1989). Reduced natural killer cell activity in major depression: Neuroendocrine implications. *Psychoneuroendocrinology*, 14, 295-301.
- Ravindran, V., Griffiths, J., & Merali, Z. (1999). Circulating lymphocyte subset in obsessive compulsive disorder, major depression and normal controls. *Journal of Affective Disorders*, 52, 1-10.
- Schleifer, J., Steven, J., Keller, S. E. (1984). Lymphocyte function in major depression. *Archive General Psychiatry*, 41, 484-486.
- Yan, Y., Steinherz, P., Klingeman, H. G. (1998). Antileukemia activity of a natural killer cells line against human leukemias. *Clinical Cancer Research*, 4, 2859-2868.
- Zorrilla, E. P., Mckay, J. R., & Luborsky, L. (1996). *American Journal of Psychiatry*, 153, 626-635.

داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی است.

روشن است که یادآوری این نکات به این معنی نیست که بایستی برای درمان بیماران به روشهایی روی آورد که در زمینه ایمنی شناسی عصبی - روانی مؤثرند بلکه هدف آن است که با رویکرد علمی نوینی که نقش ایمنی شناسی عصبی - روانی در آنها آشکار گردیده است، در کنار درمانهای پزشکی نقش روان داروشناسی و رویکرد روانپزشکی را به عنوان مکمل درمان برای بهبود هر چه بیشتر بیماران در نظر داشته باشیم.

با توجه به متغیرهای مختلفی از جمله: جمعیت محدود آماری، تنوع سلولهای کشنده طبیعی در دامنه بهنجار، تنوع ژنتیکی و شدت افسردگی، نیاز به بررسیهای گستردهتری است تا بتوان یافتههای پژوهش را تعمیم داد.

منابع

- Ballin, A., Gerhon, V., & Tanay, A. (1997). The antidepressant Fluvoxamine increase natural killer cell counts in cancer patients. *Journal of Medical Science*, 33, 720-723.
- Baure, M., Geuer, G., & Luz, C. (1995). Evaluation of immune parameters in depressed patients. *Life Science*, 57, 665-674.
- Brown, J. H., & Paraskeras, F. (1982). Cancer and depression: Cancer presenting with depressive illness: An autoimmune disease? *British Journal of Psychiatry*, 141, 227-232.
- Evans, D. L., Folds, D. (1992). Circulating natural killer cell phenotypes in men and women with major depression. *Archive of General Psychiatry*, 49, 388-395.
- Irwin, M., Daniels, M., & Bloom, T. (1987). Life events, depressive symptoms, immune function. *American Journal of Psychiatry*, 144, 437-441.
- Kaplan, H. I., & Sadock B. J. (1995). *Comprehensive*