

**Araştırma / Original article****İlaç kullanmayan majör depresif bozukluk ve panik bozukluğu hastalarında idrar neopterin düzeyi\***İbrahim TAYMUR,<sup>1</sup> Nurper ERBERK ÖZEN,<sup>2</sup> Rıza Cumhuri BORATAV,<sup>3</sup> Halil YAMAN<sup>4</sup>**ÖZET**

**Amaç:** Monoamin sentezinde rol alan pterinlerin idrar düzeylerinin majör depresif bozukluk ve panik bozukluğu hastalarında ölçülerek sağlıklı bireylerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışmaya 14 panik bozukluğu, 26 depresif bozukluk hastası ve herhangi bir yakınması olmayan 20 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla katılımcılara Beck Depresyon Ölçeği, Beck Anksiyete Ölçeği, Panik Agorafobi Ölçeği, Durumluk ve Süreklilik Kaygı Ölçeği uygulanmıştır. **Bulgular:** Grupların neopterin düzeyleri değerlendirildiğinde depresif bozukluk grubunda  $199.6 \pm 90.8$ , panik bozukluğu grubunda  $182.9 \pm 68.0$  ve kontrol grubunda  $181.4 \pm 202.8$   $\mu\text{mol/kreatinin}$  olarak bulunmuştur ( $p=0.030$ ). Depresif bozuklukta neopterin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir ( $p=0.015$ ). **Sonuç:** Tetrahidrobiopterin (BH4), serotonin, noradrenalin ve dopaminin, tirozin ve triptofandan sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilaz için kofaktör olarak görev yapmaktadır. Plazma neopterin düzeyindeki artış, BH4 sentez yolundaki aktivasyona ve monoamin düzeylerindeki düşüklüğe işaret eder. Çalışmamızın sonuçlarına göre, monoaminlerin sentezinde rol alan neopterinler ve BH4 düzeyindeki değişikliklerin, panik bozukluğundan çok, depresif bozukluk oluşumunda etkisi olabilir. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2011; 12:7-12)

**Anahtar sözcükler:** Neopterin, depresyon, panik bozukluğu, tetrahidrobiopterin

**Urinary neopterin levels in patients with major depressive disorder and panic disorder who do not receive pharmacologic treatment****ABSTRACT**

**Objective:** To measure urinary level of pterine which takes place in synthesis of monoamine in major depressive disorder and panic disorder patients and compare results with healthy group. **Methods:** Fourteen patients with panic disorder, 26 patients with major depressive disorder and 20 healthy volunteers were included to the study. Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory, Panic-Agoraphobia Scale, State-Trait Anxiety Inventory were applied to patients in order to evaluate severity of disorders. **Results:** Measurement results of neopterin levels were  $199.6 \pm 90.8$   $\mu\text{mol/creatinine}$  in depressive disorder group,  $182.9 \pm 68.0$   $\mu\text{mol/creatinine}$  in panic disorder group and  $181.4 \pm 202.8$   $\mu\text{mol/creatinine}$  in control group ( $p=0.030$ ). Neopterin level in depressive disorder is significantly higher than control group ( $p=0.015$ ). **Conclusion:** Tetrahydrobiopterin (BH4) is cofactor of tyrosine hydroxylase and tryptophan hydroxylase, the rate limiting enzymes in synthesis of serotonin, noradrenaline and dopamine from tyrosine and tryptophan. Rise in plasma levels of neopterin means activation in BH4 synthesis and reduction in monoamine levels. According to the results our study, changes in neopterin and BH4 levels may have

\* 14. Bahar Sempozyumunda sunulmuştur (13-17 Nisan 2010, Antalya).

<sup>1</sup> Uzm.Dr., Sağlık Bakanlığı Dışkapı Y.B. Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

<sup>2</sup> Doç.Dr., Ufuk Üniv. Tıp Fak. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Ankara

<sup>3</sup> Uzm.Dr., Compositis Psikiyatri Araştırma Merkezi, Ankara

<sup>4</sup> Doç.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Biyokimya ABD, Ankara

**Yazışma adresi/Address for correspondence:**

Uzm.Dr. İbrahim TAYMUR, Sağlık Bakanlığı Dışkapı Y.B. Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara/Türkiye

E-mail: dritay@yahoo.com

Geliş tarihi: 04.05.2010, Kabul tarihi: 02.08.2010

## 8 İlaç kullanmayan majör depresif bozukluk ve panik ... hastalarında idrar neopterin düzeyi

*influence in appearing depressive disorder more than panic disorder. (Anatolian Journal of Psychiatry 2011; 12:7-12)*

**Key words:** neopterin, depression, panic disorder, tetrahydrobiopterine

### GİRİŞ

Pteridin tetrahydrobiopterin (BH4), monoaminlerin ve nitrik oksitin biyosentezinde görev alan enzimlerin temel kofaktörüdür.<sup>1</sup> BH4, fenilalaninden katekolaminler ve indolaminlerin sentezinde yer alır ve bu yolda hız kısıtlayıcı enzim triptofan hidrosilaz için kofaktördür.<sup>2</sup> BH4 kofaktör işlevinden bağımsız olarak aynı zamanda sinir uçlarından nörotransmitter salınmasını düzenleyici etkiye de sahiptir.<sup>2</sup> Neopterin ve biopterin, pterin metabolizmasının farklı yollarının son ürünleridir.<sup>3,4</sup> Biopterin ve neopterin ölçümleri BH4 metabolizmasındaki değişikliklerin bir göstergesi olabilir. BH4 metabolizmasındaki değişiklikler total biopterin ve neopterin ölçümleri ile değerlendirilebilir.<sup>5</sup>

Pteridinlerle psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Majör depresif bozukluğu olan hastalarda total biopterin ve neopterin düzeylerinde artış,<sup>2,6,7</sup> biopterin düzeyinde azalma,<sup>8</sup> BH4 düzeyinde artış,<sup>9,10</sup> BH4 düzeyinde azalma<sup>11,12</sup> gibi çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Mevsimsel depresif bozukluğu olanlarda kontrol grubuna göre artmış neopterin ve azalmış biopterin düzeyleri bulunmuştur.<sup>13</sup> Travma sonrası stres bozukluğunda sağlıklı kontrol grubuna göre azalmış neopterin düzeyi<sup>14,15</sup> bildirilirken, obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda serum neopterin düzeyinin kontrol grubu ile farklılık göstermediği bulunmuştur.<sup>16</sup>

Yakın zamana kadar serotonin, noradrenalin, dopamin gibi biyolojik aminlerin psikiyatrik bozukluklardaki etkisiyle ilgili birçok tutarlı çalışma vardır. Ancak bu aminlerin üretim aşamalarında yer alan folat, triptofan, BH4, neopterin ve biopterine yönelik daha az sayıda çalışma vardır. Pterinler ve pterinlerin oluşum basamaklarında etkili diğer maddeler ile ilgili çalışmalar ağırlıklı olarak majör depresif bozuklukla yapılmıştır. Anksiyete bozukluğu ve diğer psikiyatrik rahatsızlıklara yönelik çalışmalar çok az olmakla birlikte, iki ya da daha fazla psikiyatrik bozuklukta neopterin düzeyinin karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada panik bozukluğu ve depresif bozukluk hastalarının idrar neopterin düzeylerini hem bu iki tanı grubu arasında, hem de sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

**Anatolian Journal of Psychiatry 2011; 12:7-12**

### YÖNTEM

#### Örneklem

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'nde DSM-IV'e göre<sup>17</sup> panik bozukluğu veya majör depresif bozukluk tanı ölçütlerini karşılayan, 18-55 yaşları arasında, son bir aydır psikotrop ilaç almayan hastalar alınmıştır. Araştırma protokolü Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından kabul edilmiştir. Bu proje Helsinki Deklerasyonuna uygun biçimde yapılmıştır. Hastalardan çalışmaya katıldıklarına yönelik yazılı onam formu alınmıştır. Çalışmaya 26 depresif bozukluk, 14 panik bozukluğu hastası ve herhangi bir yakınlığı olmayan 20 sağlıklı kişi alınmıştır. Kontrol grubu üniversite çalışanları ve öğrencilerinden oluşturulmuştur. Bu kişilerin yaşamları boyunca herhangi bir psikiyatrik bozukluk öyküsünün olmamasına ve psikiyatrik tedavi görmemiş olmalarına dikkat edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm bireylerde idrar neopterin düzeyini etkileyecek dışlama ölçütlerine yönelik ayrıntılı öykü, fizik muayene ve tetkikler yapılmıştır. Tetkik olarak rutin biyokimya, hemogram, ASO, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı ve tam idrar tahlili istenmiştir. Dışlama ölçütleri, neopterin düzeyini etkileyecek genel tıbbi hastalık veya tedavi, herhangi akut ve kronik bir hastalık, yakın zamanda antiinflamatuvar ve oral kontraseptif ilaç kullanımı, madde kullanımı, gebelik, değerlendirme ölçeklerini yanıtlamaya engel olacak düzeyde mental sınırlılık, okuryazar olmama durumlarıdır.

Çalışmaya katılanlara sosyodemografik özellikler ve neopterin düzeyini etkileyecek hastalık ve ilaçlara yönelik soru formu verilmiştir. Hastalara majör depresif bozukluk ve panik bozukluğu tanıları DSM-IV tanı ölçütlerine göre konulmuştur. Çalışmaya katılan tüm bireylere Beck Depresyon ve Anksiyete Ölçeği, Panik Agorafobi Ölçeği, Durumluk ve Süreklilik Kaygı Ölçeği verilmiştir.

#### Araçlar

**1. Beck Depresyon Ölçeği-BDÖ (Beck Depression Inventory):** Depresyonda görülen duygusal, bedensel, bilişsel ve motivasyona dayalı belirtileri ölçen, klinik gözlemlerden elde

edilen veriler üzerine oluşturulmuş 21 maddelik Beck tarafından geliştirilen bir ölçektir.<sup>18</sup> Depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. Ölçeğin Türkçe için geçerlilik ve güvenilirlik makalesinde kesme puanınının 17 olarak kabul edildiği bildirilmiştir.<sup>19</sup>

**2. Beck Anksiyete Ölçeği-BAÖ (Beck Anxiety Inventory):** Bireyin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığını ölçen, 21 maddeden oluşan, 0-3 arası puanlanan Likert tipi kendini değerlendirme ölçeğidir. Toplam puanın yüksekliği kişinin yaşadığı anksiyetenin yüksekliğini gösterir. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup<sup>20</sup> ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.<sup>21</sup>

**3. Panik Agorafobi Ölçeği (PAÖ):** Panik bozukluğu tanısı konmuş olan hastada panik ataklarını, fobik kaçınmayı, beklenti anksiyetesini, sosyal ilişkilerde kısıtlanmayı, bedensel hastalık inancını göz önüne alarak alt bölümler halinde şiddet derecelendirilir. Beş başlıkta toplanan toplam 14 soru içermektedir. Beşli Likert tipi bir ölçektir. Hem gözlemci, hem de öz bildirim formu geliştirilmiş, kesme noktası 11/12 olarak belirlenmiştir. Özgün formu Bandelow tarafından geliştirilmiş,<sup>22</sup> Türkçe'ye Tural ve arkadaşları tarafından uyarlanmıştır.<sup>23</sup>

**4. Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği (State and Trait Anxiety Inventory, STAI-S, STAI-T):** Birey tarafından yanıtlanan her biri 20 soruluk, iki farklı kağıt-kalem testidir. Araştırmada kullanılacak iki alt ölçekten biri olan Durumluk Kaygı Ölçeği (STAI-S), bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak kendini nasıl hissettiğini, diğeri ise Sürekli Kaygı Ölçeği (STAI-T) olup, bireyin genelde kendini nasıl hissettiğini ölçer. Ölçek Spielberger tarafından geliştirilmiştir.<sup>24</sup> Türkçe'ye Öner ve Le Compte tarafından uyarlanmıştır.<sup>25</sup>

**Neopterin düzeyi ölçümü:** Çalışmamızda idrar neopterin düzeyi, yüksek basınçlı likit kromatografi (HPLC) yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Örnekler 24 saate kadar 2-8°C'de, altı aya kadar -20°C'de ışıktan korunarak saklanmıştır. Erişkinlerdeki normal değerler 100-200 µmol/kreatinin'dir. İdrar neopterin düzeyi yaşa ve cinsiyete bağlı hafif değişiklikler gösterebilir.<sup>26</sup>

#### İstatistik analiz

Veriler Windows 15.0 SPSS programında değerlendirilmiştir. Demografik bilgilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulanmıştır. Üç grubun (majör depresyon, panik bozukluğu ve kontrol)

idrar neopterin düzeylerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis, grupların kendi aralarında karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Üç grup arasındaki BDÖ, BAÖ, STAI-S, STAI-T ve PAÖ puanlarının karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA ve post hoc Tukey testi uygulanmıştır. Korelasyonların değerlendirilmesinde Pearson korelasyon (two-tailed) analizi kullanılmıştır. Anlamlılık değeri  $p < 0.05$  kabul edilmiştir.

#### BULGULAR

##### Sosyodemografik özellikler

Tablo 1'de görüldüğü gibi, çalışmaya 26 majör depresif bozukluk (22 kadın ve 4 erkek), 14 panik bozukluğu (8 kadın ve 6 erkek) ve 20 sağlıklı kontrol (7 kadın ve 13 erkek) olmak üzere toplam 60 kişi alınmıştır. Gruplar arasında cinsiyete göre anlamlı fark bulunmuştur ( $p = 0.003$ ). Yaş ortalamaları majör depresif bozukluk grubunda  $33.3 \pm 9.7$ , panik bozukluğu grubunda  $37.8 \pm 10.8$  ve kontrol grubunda  $32.7 \pm 9.4$ 'dür. Eğitim düzeyi ve medeni durum açısından gruplar arasındaki fark anlamlı değildir (sırasıyla  $p = 0.073$  ve  $p = 0.214$ ). BDÖ, BAÖ, STAI-S, STAI-T puan ortalamaları, majör depresif bozukluk (sırasıyla  $24.1 \pm 10.4$ ,  $21.8 \pm 8.0$ ,  $47.0 \pm 10.3$ ,  $54.9 \pm 7.7$ ) ve panik bozukluğu (sırasıyla  $19.5 \pm 10.7$ ,  $31.2 \pm 12.7$ ,  $42.4 \pm 9.4$ ,  $51.5 \pm 7.9$ ) grupları arasında anlamlı bir fark göstermezken (sırasıyla  $p = 0.402$ ,  $p = 0.051$ ,  $p = 0.346$ ,  $p = 0.265$ ); kontrol grubundaki değerler (sırasıyla  $2.9 \pm 2.7$ ,  $4.7 \pm 4.2$ ,  $31.0 \pm 5.5$ ,  $38.4 \pm 6.2$ ) majör depresif bozukluk ve panik bozukluğu grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla  $p = 0.000$ ,  $p = 0.000$ ,  $p = 0.000$ ,  $p = 0.000$  ve  $p = 0.000$ ,  $p = 0.000$ ,  $p = 0.001$ ) (Tablo 1). PAÖ puan ortalamaları panik bozukluğu ( $24.1 \pm 7.8$ ) grubunda, majör depresif bozukluk ( $2.1 \pm 3.4$ ) ve kontrol ( $1.2 \pm 0.9$ ) grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p = 0.000$  ve  $p = 0.000$ ) (Tablo 1)

Grupların neopterin düzeyleri majör depresif bozuklukta  $199.6 \pm 90.8$ , panik bozukluğunda  $182.9 \pm 68.0$  ve kontrol grubunda  $181.4 \pm 202.8$  µmol/kreatinin olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.030$ ). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde majör depresif bozukluk ve panik bozukluğu ile panik bozukluğu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmazken (sırasıyla  $p = 0.534$  ve  $p = 0.047$ ), majör depresif bozukluk ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.015$ ) (Şekil 1).

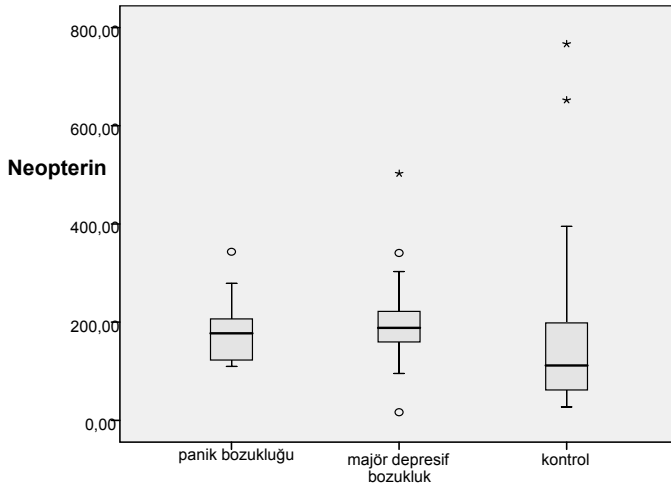
## 10 İlaç kullanmayan majör depresif bozukluk ve panik ... hastalarında idrar neopterin düzeyi

**Tablo 1.** Grupların sosyodemografik verileri, ölçeklerin puanları ve neopterin düzeyleri

	Majör depresyon (s=26) Ort. ± SS	Panik boz. (s=14) Ort. ± SS	Kontrol (s=20) Ort. ± SS
Yaş	33.3 ± 9.7	37.8 ± 10.8	32.7 ± 9.4
Cinsiyet (s, %) Kadın	22, %84.6	8, %57.1	7, %35
Erkek	4, %16.4	6, %42.9	13, %65
Medeni durum (evli %)	21, %80.8	12, %85.7	12, %60
Beck Depresyon Ölçeği	24.1 ± 10.4	19.5 ± 10.7	2.9 ± 2.7
Beck Anksiyete Ölçeği	21.8 ± 8.0	31.2 ± 12.7	4.7 ± 4.2
Durumluk Kaygı Ölçeği	47.0 ± 10.3	42.4 ± 9.4	31.0 ± 5.5
Sürekli Kaygı Ölçeği	54.9 ± 7.7	51.5 ± 7.9	38.4 ± 6.2
Panik Agorafobi Ölçeği	2.1 ± 3.4	24.1 ± 7.8	1.2 ± 0.9
İdrar neopterin düzeyi*	199.6 ± 90.8	182.9 ± 68.0	181.4 ± 202.8

\*µmol/kreatinin (Ölçülen laboratuvar için normal değerler: 100-200 µmol/kreatinin)

**Şekil 1.** Üç grubun neopterin düzeyleri



### TARTIŞMA

Serotonin ve noradrenalin gibi monoaminlerin depresif bozukluk ve anksiyete bozukluklarının etiyolojisinde yer aldığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Serotonin ve noradrenalin gibi biyolojik aminlerin oluşumunda etkili olan triptofan, folat, BH4, neopterin ve bipterinlerin bu bozuklukların oluşumuna katkısı üzerinde ise henüz görüş birliği yoktur.

Triptofan serotoninin öncüsü olduğundan, duygudurum bozukluklarının nörobiyolojisinde önemli bir yere sahiptir.<sup>27</sup> Triptofan düşüklüğü sağlıklı bireylerde duygudurumda düşüş, bellek bozuklukları, agresyonda artış gibi durumlara

neden olabilmektedir. Triptofan düşüklüğü ilaç almayan depresyonlu hastalarda yakınmalarda kötüleşmeye neden olurken, antidepresan tedaviye yanıt veren depresyon hastalarında alevlenmelere neden olmaktadır.<sup>28</sup> Panik bozukluğu hastalarında da benzer sonuçlar bildirilmiştir.<sup>29</sup> Benzer olarak ilaç almayan depresif hastalarda plazma triptofan konsantrasyonları sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur.

BH4'ün etkisi ilk olarak 1982'de Curtius ve arkadaşları tarafından depresif bozukluğu olan üç hastada bildirilmiştir.<sup>30</sup> Aynı yazarlar bir yıl sonraki çalışmalarında BH4'ün depresif bozukluğu olanların tedavilerine eklenmesinin yakınmaları azalttığını belirtmiştir.<sup>31</sup> Blair ve arkadaşları

şiddetli depresyon öyküsü olan dört hastanın ölüm sonrası beyinlerinde BH4 düzeyinin azalmış olduğunu bulmuş; bu gözlem onlara BH4 ile depresif bozukluk arasında bir ilişki olduğunu düşündürmüştür.<sup>32</sup> Daha sonraki çalışmalarında aynı araştırmacılar BH4'ün birçok nörotransmitterin sentez ve salınımından sorumlu olduğunu, duygudurum bozuklukları ile pteridinler arasında ilişki olduğunu vurgulamıştır.<sup>1</sup> Yakın zamanda, özellikle deneysel çalışmalar depresif bozuklukta kullanılan antidepresanların, BH4'ün temel kofaktörü olduğu tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilaz enzimleri üzerine etkisini göstermiştir. Bu çalışmalar depresyonun patofizyolojisinde BH4'ün etkinliğini düşündürmektedir.<sup>33</sup>

Depresif bozuklukta BH4 ile yakın ilişkisi olan neopterin ve biopterin ile yapılan çalışmalarda tutarsızlıklar gözlenmiştir. Çalışmalarda neopterin ve biopterin düzeyleri kan veya idrarda ölçülmüştür. Birçok çalışmada idrarda artmış neopterin düzeyi,<sup>34,35</sup> plazmada artmış biopterin düzeyi,<sup>36,10,11</sup> azalmış plazma biopterin düzeyi<sup>8</sup> gözlenmiştir. O'Toole ve arkadaşları ise depresyonu olanlarla sağlıklı kontrollerin plazma neopterin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulmamıştır.<sup>12</sup> Atmış iki postpartum depresyon hastasında sağlıklı kontrollere göre artmış idrar neopterin, artmış idrar biopterin düzeyi ve kontrol grubuna benzer neopterin/biopterin oranı bulunmuştur.<sup>37</sup> Kronik yorgunluk sendromu olan 30 hastadan dokuzunun serum neopterin düzeyi serum neopterin ölçümlerinin sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.<sup>38</sup> Yakın tarihli çalışmalarda depresif nöbet sayısı<sup>39</sup> ve depresyonda tedaviye yanıt<sup>40</sup> ile serum neopterin düzeyleri arasında yakın ilişki olduğu bildirilmiştir.

Anksiyete bozuklukları ve pterinlerle ilgili çok az çalışma vardır. Travma sonrası stres bozukluğunda (TSSB) serum neopterin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuş, uygulanan deksametazon supresyon testi sonrasında hastaların serum neopterin düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmiş, fakat kontrol grubunda değişiklik gözlenmemiştir.<sup>15</sup> Atmaca ve arkadaşları TSSB'de sertralin ile düşük neopterin düzeylerinin normale çıktığını bulmuştur.<sup>14</sup> OKB'si olan

27, OKB ile beraber depresif bozukluğu olan 17 kişilik iki grupta, sadece OKB'si olan grubun serum neopterin düzeyi kontrol grubundan farklılık göstermezken, OKB ve depresif bozukluk birlikteliği taşıyan grubun serum neopterin düzeyleri kontrol grubundan düşük bulunmuştur.<sup>16</sup> Literatürde panik bozukluğu ile neopterin düzeylerinin ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamız hem bu özelliğiyle, hem de panik bozukluğu ve majör depresif bozuklukta pteridin düzeylerini sağlıklı bireylerle karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları, daha önceki depresif bozukluğu olan hastalarda idrar neopterin düzeylerini yüksek bulan çalışmaları destekler niteliktedir. Ayrıca bu düzey panik bozukluğu ve sağlıklı kontrol grubuna göre de anlamlı olarak yüksektir. Bu sonuç bize anksiyete bozukluklarındaki neopterin düzeylerinin duygudurum bozukluklarındaki neopterin düzeylerinden farklılık gösterdiğini düşündürmektedir. Panik bozukluğu grubunun değerleri kontrol grubuna benzer olmakla beraber, anksiyete bozukluklarında neopterin düzeyleri ile ilgili çalışma verilerinin yetersizliği nedeniyle bu sonuçları yorumlamak için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

## SONUÇ

Depresif bozukluk ve anksiyete bozukluklarının patofizyolojisinde uzun yıllardır monoaminler üzerinde durulmaktadır. Monoaminlerin sentez aşamasında BH4 önemli yer almaktadır. Biz bu çalışmamızda BH4 miktarını belirleyen neopterin düzeylerini değerlendirdik. Depresif bozuklukta neopterin düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğunu, panik bozukluğunda anlamlı bir fark göstermediğini bulduk. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, duygudurum bozukluklarının etiyolojisinde monoaminlerin sentez aşamasında bir sorun olabileceği, anksiyete bozukluklarının farklı düzeneklerle ilişkili olabileceği söylenebilir. Bu konudaki çalışmaların artırılması sonucunda ileride pterinler, duygudurum bozukluklarının alt tipleri, şiddeti ve prognozu ile ilgili ipuçları ya da yordayıcısı olabileceği kazanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Hoekstra R, Fekkes D. Pteridines and affective disorders. *Acta Neuropsychiatrica* 2002; 14:120-126.
2. Abou-Saleh MT, Anderson DN, Collins J, Hughes K, Cattell RJ, Hamon CG, et al. The role of pterins in depression and the effects of antidepressive therapy. *Biol Psychiatry* 1995; 38:458-463.
3. Thony B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *Biochemistry J* 2000; 347(Pt 1):1-16.
4. Levine RA. Tetrahydrobiopterin and biogenic amine metabolism in neuropsychiatry, immunology, and aging. *Ann NY Acad Sci* 1988; 521:129-139.

## 12 İlaç kullanmayan majör depresif bozukluk ve panik ... hastalarında idrar neopterin düzeyi

5. Barford PA, Blair JA, Eggar C, Hamon C, Morar C, Whitburn SB. Tetrahydrobiopterin metabolism in the temporal lobe of patients dying with senile dementia of Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47:736-738.
6. Hashimoto R, Ozaki N, Ohta T, Kasahara Y, Kaneda N, Nagatsu T. Total biopterin levels of plasma in patients with depression. *Neuropsychobiology* 1987; 17:176-177.
7. Duch DS, Woolf JH, Nichol CA, Davidson JR, Garbut JC. Urinary excretion of biopterin and neopterin in psychiatric disorders. *Psychiatr Res* 1984; 11:83-89.
8. Hoekstra R, van den Broek WW, Fekkes D, Buijn JA, Mulder PG, Peplinkhuizen L. Effect of electroconvulsive therapy on biopterin and large neutral amino acids in severe, medication-resistant depression. *Psychiatry Res* 2001; 103:115-123.
9. Coppen A, Swade C, Jones SA, Armstrong RA, Blair JA, Leeming RJ. Depression and tetrahydrobiopterin: the folate connection. *J Affect Disord* 1989; 16:103-107.
10. Knapp S, Irwin M. Plasma levels of tetrahydrobiopterin and folate in major depression. *Biol Psychiatry* 1989; 26:156-162.
11. Hashimoto R, Ozaki N, Ohta T, Kasahara Y, Kaneda N, Nagatsu T. The plasma tetrahydrobiopterin levels in patients with affective disorders. *Biol Psychiatry* 1990; 28:526-528.
12. O'Toole SM, Chiappelli F, Rubin RT. Plasma neopterin in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. *Psychiatry Res* 1998; 79:21-29.
13. Hoekstra R, Fekkes D, van de Wetering BJ, Peplinkhuizen L, Verhoeven WM. Effect of light therapy on biopterin, neopterin and tryptophan in patients with seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 2003; 120:37-42.
14. Atmaca M, Tezcan M, Kuloglu M, Onal S. Neopterin production in posttraumatic stress disorder before and after pharmacotherapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253:34-36.
15. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Onal S, Ustundag B. Neopterin levels and dexamethasone suppression test in posttraumatic stress disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252:161-165.
16. Kuloğlu M, Atmaca M, Onal S, Geçici O, Bulut V, Tezcan E. Neopterin levels and dexamethasone suppression test in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2007; 151:265-270.
17. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders - patient edition (SCID-I/P, version 2.0). New York, Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1995.
18. Beck AT. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-571.
19. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 7:3-13.
20. Beck AT, Epstein N, Brown G. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56:893-897.
21. Ulusoy M, Şahin NH, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *J Cogn Psychother* 1998; 12:163-172.
22. Bandelow B. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia II. The Panic and Agoraphobia Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10:73-81.
23. Tural Ü, Fidaner H, Alkın T, Bandelow B. Panik ve agorafobi ölçeğinin geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2000; 11:29-39.
24. Spielberg CD. Manual for state-trait anxiety inventory. California, Consulting Psychologists Press, 1970.
25. Öner N. Le Compte A. Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı. İstanbul, Boğaziçi Üniversitesi Yayınları, 1985.
26. Hausen A, Fuchs D, König K, Wachter H. Determination of neopterin in urine by reversed-phase high performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1982; 227:61-70.
27. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* 1994; 40:288-295.
28. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2000; 12(Suppl.1):2-19.
29. Bell C, Abrams J, Nutt D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *Br J Psychiatry* 2001; 178:399-405.
30. Curtius H-CH, Müldner H, Niederwieser A. Tetrahydrobiopterin: Efficacy in endogenous depression and Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1982; 55:301-308.
31. Curtius HC, Niederwieser A, Levine R, Lovenberg W, Woggon B, Angst J. Successful treatment of depression with tetrahydrobiopterin. *Lancet* 1983; 1(8325):657-658.
32. Blair JA, Barford PA, Morar C. Tetrahydrobiopterin metabolism in depression. *Lancet* 1984; 2:163.
33. Miura H, Qiao H, Kitagami T, Ohta T, Ozaki N. Fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, suppresses tetrahydrobiopterin levels and dopamine as well as serotonin turnover in the mesoprefrontal system of mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 177:307-314.
34. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Okayli G, Bosmans E, D'Hondt P, et al. Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response. *Psychiatry Res* 1994; 54:143-160.
35. Dunbar PR, Hill J, Neale TJ, Mellsop GW. Neopterin measurement provides evidence of altered cell-mediated immunity in patients with depression, but not with schizophrenia. *Psychol Med* 1992; 22:1051-1057.
36. Hashimoto R, Mizutani M, Ohta T, Nakazawa K, Nagatsu T. Changes in plasma tetrahydrobiopterin levels of depressives in depressive and remission phases: reconfirmed by measurement with an internal standard. *Neuropsychobiology* 1994; 29:57-60.
37. Abou-Saleh MT, Ghubash R, Karim L, Krymski M, Anderson DN. The role of pterins and related factors in the biology of early postpartum depression. *Eur Neuropharmacol* 1999; 9:295-300.
38. Chao CC, Gallagher M, Phair J, Peterson PK. Serum neopterin and interleukin-6 levels in chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis* 1990; 162:1412-1413.
39. Celik C, Erdem M, Cayci T, Ozdemir B, Ozgur Akgul E, Kurt YG, et al. The association between serum levels of neopterin and number of depressive episodes of major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34:372-375.
40. Çelik C, Erdem M, Özdemir B, Çaycı T, Türker T, Özgen F. Major depresyonun sertralin ile tedavisi: Tedaviye cevap ve serum neopterin düzeyleri arasındaki ilişki. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2010; 20:139-144.