

İntihar Girişiminde Bulunan Kişilerde Plazma-Solubl İnterlökin-2R ve Lipid Düzeyleri

Dr. Nazan Aydın, Dr. Ali Çayköylü, Dr. Esin Aktaş, Dr. Adile Şahin,
Dr. İsmet Kırpınar¹

ÖZET:

İNTİHAR GİRİŞİMİNDE BULUNAN KİŞİLERDE PLAZMA-SOLUBL İNTERLÖKİN-2R VE LİPID DÜZEYLERİ

Amaç: Bu çalışmada, intihar girişiminde bulunanlar ile normal kontroller arasında solubl interlökin-2R ve lipid seviyeleri açısından farklılık olup olmadığını ve bunun plazma lipid seviyeleri ile ilişkisinin olup olmadığını incelemeyi amaçladık. **Yöntem:** Acil polikliniğe ardışık başvuran 48 intihar girişimi vakası ve 41 sağlıklı kontrol plazma lipid ve solubl interlökin-2R seviyeleri açısından incelendi. **Bulgular:** İntihar girişiminde bulunanlar ile kontrol grubu arasında solubl interlökin-2R açısından farklılık yoktu. Plazma solubl interlökin-2R seviyeleri, düşük dansiteli lipoprotein ve trigliserid seviyeleri ile pozitif, yüksek dansiteli lipoprotein seviyeleri ile negatif ilişkiliydi. **Sonuç:** Bulgularımız, interlökin-2 ile intihar girişimi arasında direkt nedensel bir ilişkiden ziyade, trigliserit ve düşük dansiteli lipoproteinlerin interlökin üretimini uyarması; artan interlökin-2 nin de melatonin supresyonu yaparak depresyona ve intihara neden olabileceği nedensel ilişkisini desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: interlökin-2, intihar, depresyon, plazma lipidleri

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:11-16

ABSTRACT:

LEVELS OF PLAZMA WITH SOLUBLE INTERLEUKIN-2R AND LIPID IN PEOPLE WITH SUICIDE ATTEMPT

Objective: In this study, we aimed to determine whether there is a difference between levels of interleukin-2 and plasma lipids of suicide attempters and normal controls and if it's associated with levels of plasma lipids. **Method:** 48 suicide cases who were admitted consecutively to emergency department and 41 healthy controls were investigated for plasma lipid and interleukin-2R levels. **Results:** No difference was found between suicide attempters and controls for interleukin levels. There was a positive correlation between interleukin-2R and low density lipoproteins, tryglicerides and negative correlation between high density lipoprotein. **Conclusion:** Our findings confirm that tryglicerides and low density lipoproteins stimulate production of interleukin-2 and increase interleukin-2 which leads to depression and suicide via melatonin supression rather than a direct causal relationship between interleukin-2 and suicide attempt.

Key words: interleukin-2, suicide, depression, plasma lipids

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:11-16

GİRİŞ

Son yıllarda koroner arter hastalıklarının tedavisinde kolesterol düşürücü ilaçların kullanımını takiben intihar ve yaralanma nedeniyle ölümlerin arttığına dair çalışmalar yayınlanmıştır (1-9). Bu yayımlar araştırmacılarda intihar ve kolesterol arasındaki ilişkinin biçimi ve doğasına ilgi uyandırmış, çeşitli çalışmaların yapılmasına ve değişik varsayımların geliştirilmesine yol açmıştır (2,10).

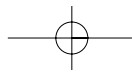
İntihar ve kolesterol düşüklüğü arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan görüşlerden birisi de düşük kolesterolün serotonin metabolizmasını etkileyerek depresyona neden olduğu şeklindedir. Bu varsayım göre, serum kolesterolünün azalması hücre membranında akıcılık ve mikrovizkozitenin sağlanmasında

önemli rolü olan kolesterolün beyin hücre membranında da azalmasına yol açmaktadır. Beyin hücre membranlarının lipid mikrovizkozitesinin azalması, serotoninin membran yüzeylerinden reseptörlerle beyin hücrelerine alınması azaltmakta ve dolayısıyla serotonin azlığına bağlı klinik tabloların ortaya çıkmasına yol açmaktadır (2). Bu klinik tablolar depresyon yanısıra başkalarına yönelik agresif davranışlar ya da intihar davranışı şeklinde ortaya çıkan zayıf impuls kontrolü ile ilişkili olabilir (11).

Diğer bir görüş, düşük serum kolesterolü ve şiddete bağlı ölümler arasında nedensel bir ilişkiden ziyade koroner arter hastalığı ve şiddet ölümlerini düşük serum kolesterolü ile ilişkili olan ortak bir nedensel faktöre bağlayan yaklaşımdır (10). Suçlanan ortak nedensel faktör ise interlökin-2 (IL-2) dir. IL-2, T hücreleri tarafından üretilen sitokinlerden birisidir.

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Erzurum

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd.Doç.Dr.Nazan Aydın, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD. 25240 / ERZURUM
Telefon: +90 (442) 233 1122-2035
Fax: +90 (442) 235 0293 E-mail: naydin@atauni.edu.tr



Aynı zamanda kanser tedavisinde kullanılır. IL-2 nin serum lipidleri üzerine etkisi ilk olarak 1989 da Wilson ve ark. (12) tarafından yayımlanmıştır. Bu çalışmada IL-2 ile metastatik kanser tedavisi sırasında reversible akut hipokolesterolemi bulunmuş, yüksek dansiteli lipoproteinler (High Density Lipoprotein - HDL) ortadan kaybolmuş ve düşük dansiteli lipoproteinlerin (Low Density Lipoprotein - LDL) konsantrasyonunda da belirgin bir azalma eğilimi gözlenmiştir (12). Aynı zamanda, interlökin-2 ile tedavi edilen ve daha önce depresyonu olmayan bir hastada intihar bildirilmiştir (13). Bu bulgular IL-2 nin dolaylı yoldan depresyon ve intihara neden olduğuna dayanan bir varsayımın geliştirilmesine imkan sağlamıştır. Buna göre, oksidize düşük dansiteli lipoproteinler, IL-2 ve muhtemelen diğer sitokinlerin üretimiyle sonuçlanan T hücre aracılı immun reaksiyonu aktive eder. IL-2 serum kolesterolünde özellikle de yüksek dansiteli lipoproteinlerde azalma ve serum trigliseridlerinde artışa sebep olur. IL-2 aynı zamanda melatonin salınımını baskılar. Azalmış melatonin depresyona ve intihar eğilimine neden olur (10). Solubl interlökin-2 (sIL-2R) değişik patolojik durumlarda IL-2 salınımıyla korele olarak ortaya çıkar ve aktive T hücrelerinden kana salınır (14). Çalışmamızda IL-2 nin göstergesi olarak sIL-2R ölçümünü tercih ettik.

Biz çalışmamızda bu bulgular ve öne sürülen varsayımlar ışığında intihar girişiminde bulunan vakalarda sIL-2R ile plazma lipidlerinin düzeylerini ve iddia edildiği gibi intihar girişimi ile bir ilişkisinin olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aziziye Araştırma Hastanesi Acil ve İlk Yardım Anabilim Dalı Polikliniği'ne ardışık başvuran ve ölümle sonuçlanmayan 14 - 47 yaşları arasında (AO \pm SD; 25.4 \pm 1.14 yıl) 48 intihar girişimi vakası (9 erkek ve 39 kadın) ve daha önce intihar girişimi öyküsü olmayan, anamnez ve muayenede nörolojik, endokrin, kardiyovasküler, hepatik, renal ya da hematolojik bir hastalık saptanmayan, klinik görüşme ve Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) uygulandığında depresyon bozukluğu düşünülmeyen ve ailesinde psikiyatrik bozukluk öyküsü olmayan, 18-36 yaş (AO \pm SD; 27.2 \pm 2.1 yıl) arasında 41 kontrol (10 erkek ve 31 kadın) ile gerçekleştirildi. Değerlendirilme zamanının iki hafta

öncesinden enfeksiyon, allerjik reaksiyon öyküsü olan, immun ya da endokrin fonksiyonları ve lipid düzeylerini etkileyen bir ilaç kullanan denekler çalışmaya dahil edilmedi. İntihar girişiminde bulunan vakalar ve kontrollerin herbiri çalışma hakkında bilgilendirildi ve onay alındı.

Klinik Değerlendirme:

İntihar girişiminde bulunanlara tarafımızdan hazırlanan bir anket formu uygulandı. İntihar girişiminde bulunan vakalarla depresyonun varlığını ve şiddetini tesbit etmek amacıyla, durumları stabil hale geldikten sonra en fazla 3 gün içinde görüşme yapıldı ve HDDÖ uygulandı.

sIL-2R ve Lipid Düzeyleri Ölçümü:

Yapılacak tetkikler için kan örnekleri girişimden sonraki ilk saatler içinde alındı. sIL-2R ölçümleri için hasta ve kontrol gruplarından alınan kanlar -70°C de biriktirildi. sIL-2R (KatalogπKHR0020-SB) düzeyleri ticari kit kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü. Test çalışması üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapıldı.

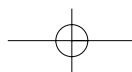
Kan lipid düzeyleri ölçümü için alınan kan örnekleri dakikada 5000 devirde santrifüje edilerek -20°C de derin dondurucuda biriktirildi. Total kolesterol (TKOL), HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri (TG) çalışmanın sonunda mg/dl olarak ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Gruplar arası farklılıkları karşılaştırmak için "independent t" testi kullanıldı. Lipid düzeyleri ve sIL-2R seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Yaş ve cinsiyetin korelasyonlar üzerine etkisini incelemek üzere kısmi korelasyon analizi kullanıldı. p<0.05 olan değerler istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 10.0 programında gerçekleştirildi.

BULGULAR

İntihar girişiminde bulunan grup ile kontrol grubu arasında sIL-2R seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Trigliserid (p< 0.01) ve LDL (p< 0.03) seviyeleri intihar girişiminde bulunan grupta anlamlı olarak daha fazlaydı.



Tablo 1: sIL-2R ve kan lipid değerlerinin ilişkisi.

sIL-2R	TKOL	LDL	HDL	TG
r	,152	309*	-,080	,448*
p	,303	,033	,588	,001
N	48	48	48	48

*p<0.05, r: pearson korelasyon katsayısı

sIL-2R ile kan lipid seviyeleri arasındaki korelasyonlar tablo 1'de gösterildi. Bu korelasyonlar üzerine cinsiyetin ve yaşın etkisi ortadan kaldındığında da anlamlı değerler yine sebat etti.

İntihar girişiminde bulunan grupta HDDÖ skoru 17 ve üzeri olanlar (n=23, grup I) ile olmayanların (n=25, grup II) sIL-2R değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu (t=1.003 p=0.322). Trigliserid (t=5.42 p=0.024) ve LDL (t=7.28 p=0.01) değerleri grup I de anlamlı olarak fazlaydı. İntihar girişiminde bulunan grupta HDDÖ skorları ile trigliserid değerleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon vardı (r=0.317 p=0.028).

TARTIŞMA

Serum lipid kompozisyonundaki değişmelerin intihar, major depresyon ve immun-enflamatuvar cevaplarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (15). Yaptığımız çalışmada da intihar girişiminde bulunan grupta elde edilen trigliserid ve LDL değerleri kontrollerden anlamlı olarak daha fazlaydı. Glueck ve ark. (1994) da intihar girişimi ve düşüncesinin serum trigliserid düzeyleri ile ilişkisi olduğunu bildirilmişlerdir (16).

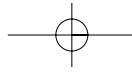
Diyetle, ilaçla yada her ikisiyle serum kolesterolünü düşürme çabalarının intihar nedeniyle ölümlerin sayısında artışla sonuçlandığının bildirilmesi üzerine (1,2,17,18); bu konuda yapılan çalışmalar daha çok kolesterol üzerine odaklanmış ve düşük serum kolesterolü ve şiddete bağlı ölüm riskinin artışı arasındaki nedensel ilişkiyi destekleyen sonuçlar gözlenmiştir (17,19). Çalışmalarda özellikle cinsiyet farklılığı bildirilmiş ve düşük kolesterol düzeyi olan erkeklerin daha fazla intihar girişiminde bulunduğu ileri sürülmüştür (17-19). Erkekler ve kadınlar arasındaki hormonal farklılığın bulgulardaki cinsiyet farklılığına katkısının olabileceği, östrojenlerin kolesterolü artırmaya ve testosteronun kolesterolü azaltmaya meyilli olduğu ifade edilmiştir (20). Çalışmamızda gerek intihar girişim grubunda (39 kadın ve 9 erkek) gerekse cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol grubunda (10 erkek ve 31 kadın) kadın

sayısı baskındı. Bu nedenle önceki çalışmalarda tekrarlanan kolesterol düşüklüğü ile intihar girişimi arasındaki bulguları östrojen etkisi nedeniyle tesbit edememiş olabiliriz. Aynı zamanda bazı araştırmalarda intihar girişiminde bulunanlarda kolesterol düşüklüğünün bulunmadığı da rapor edilmiştir (21-24). Ayrıca iddia edildiği gibi düşük serum kolesterolü ve şiddet ölümleri arasında zıt bir nedensel ilişki varsa koroner arter hastalığından ölüm riski ve şiddetten ölüm riski arasında da zıt bir ilişki olması beklenmelidir. Epidemiyolojik deliller ise koroner arter hastalığından ölüm ve intihar ile yaralanmalardan ölüm arasında beklenen zıt bir ilişkiyi desteklememektedir (22,25).

İntihar girişiminde bulunan kişilerin sağlıklı kontrollerin ortalamasının üzerinde sIL-2R ye sahip olduğu bildirilmiştir (26). Ancak yaptığımız çalışmada intihar girişiminde bulunanlar ile kontrol grubunun sIL-2R değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Plazma lipidleri ile sIL-2R değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldığında ise; sIL-2R değerleri LDL ve trigliserid değerleri ile pozitif ilişkili, HDL ile de anlamlılığa varan düzeyde olmasa da negatif ilişkiliydi. İnterlökin ile tedavi edilen hastalarda Rosenzweig ve ark. (1990) plazma trigliseridinin %46, plazma kolesterolünün %41 oranında arttığını bildirmiştir (27). Ayrıca Swaminathan ve ark. (1993) HDL' nin %62 sinde bir azalma olduğunu açıklamıştır (28). Bu sonuçlar bizim bulgularımızla uyumludur.

Çalışmamızın diğer bir bulgusu ise HDDÖ skorları depresyon varlığını işaret eden intihar girişimi grubunda, depresyonu olmayanlara kıyasla trigliserid ve LDL düzeylerinin anlamlı olarak daha fazla olmasıydı. HDDÖ skorları ile serum trigliserid düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki vardı.

Morgan ve ark. (1993), düşük serum kolesterol seviyesi olan 70 yaş üzeri hastalarda depresyonun 3 kat daha sık olduğunu bildirmişlerdir (29). Depresyonda, serum kolesterol düzeyinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (30-34). Yüksek trigliserid düzeylerinin depresyon için bir risk faktörü olabileceği şeklinde görüşler de bazı yayınlarda bildirilmekte olup, trigliserid yüksekliğinin eritrosit oksijenizasyonunu azaltarak serebral hipoksi ve onun sonucunda da depresyon ve agresif davranışlara yol açabileceği iddia edilmiştir (34). Biz kolesterol ile ilişkili beklenen değerleri, yine kadın sayısının fazlalığı yönünden elde edememiş olabiliriz. Trigliserid ve depresyon ilişkisi ile ilgili çalışmaların



sonuçları bulgularımızla uyumludur. Aynı zamanda örneklem grubumuz daha küçük yaştaki deneklerden oluştuğundan, yaşlı hastalarda elde edilen bulguları bulamamış olabiliriz.

Oksidize düşük dansiteli lipoproteinler aterosklerotik lezyonlardaki T hücrelerini aktive edebilir (35) ve bunun sonucunda T hücreleri tarafından üretilen IL-2 nin lipoprotein lipazda doza bağımlı bir supresyon yaptığı (36) ve lipoprotein lipazın supresyonunun çok düşük dansiteli lipoproteinlerin degradasyonunu azalttığı, VLDL miktarını arttırdığı ileri sürülmüştür (37). Çalışmamızda da IL-2R ile trigliserid ve LDL arasında pozitif ilişki tesbit etmemiz bu yayınlarla uyumludur.

Aynı zamanda sIL-2R artışı depresyonla da ilişkilendirilmekte olup, ciddi depresif hastalarda sitokinlerin ve özellikle IL-2 ve onların solubl reseptörlerinin artmış seviyeleri (26,38) bildirilmiştir. IL-2 ile depresyon arasındaki ilişki, pineal bezden salgılanan bir hormon olan melatonin tarafından yürütülür. Melatoninin esas hedefi, T hücre aktivasyonu ve IL-2 ve diğer sitokinlerin üretimi ve aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiş olan timustur (39). IL-2 ile tedavi edilen hastalarda melatonin salınımlarında bir azalma gözlenmiştir (40). Bu durum dışardan verilen IL-2 nin geribesleme ile melatonin ve dolayısıyla serotonin üretimini baskılaması ve serotonin azlığına bağlı

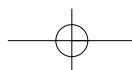
tablolara ortaya çıkmasıyla sonuçlanabilir. Ancak Endojen IL-2 artışının daha ziyade Pentinen' in hipotezi (10) ile uyumlu şekilde düşük dansiteli lipoproteinlerin T hücre aktivasyonuna, bunun da IL-2 ile birlikte diğer sitokinlerin de salınımı artırmasına neden olacağı ve IL-2 artışının melatonin ve dolayısıyla serotonin baskılayacağı fikrini desteklemekteyiz.

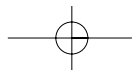
Tüm bu sonuçlar doğrultusunda endojen IL-2 ile trigliseridler ve LDL arasında pozitif bir korelasyon, HDL arasında ise negatif bir korelasyon olması; intihar girişiminin sIL-2R seviyeleri ile direkt nedensel bir ilişki-den ziyade trigliserid artışı ve depresyonun ortaya çıkışına sekonder olarak açıklanabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın bulguları, LDL ve trigliserid artışının IL-2 artışına yol açtığı; bunun da melatonin azalmasına ve dolayısıyla serotonin azalmasına neden olduğu ve serotoninin azalmasının da depresyona yol açtığı yolundaki savları desteklemektedir. Bulgularımız İntihar ile IL-2 arasında ise direkt bir nedensel ilişkiyi düşündürmemektedir. Ancak parasuisid vakalarının elimine edildiği intihar girişim grupları ya da depresif vakaların intihar girişimi açısından izlenip; intihar girişimi olanlarla olmayanların karşılaştırıldığı daha büyük örneklemler, yaş ve cinsiyet açısından homojen grupların incelendiği prospektif çalışmalara da ihtiyaç vardır.

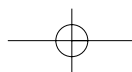
Kaynaklar:

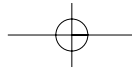
- Muldoon MF, Manuck SB, Mathews KM. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *Br Med J* 1990; 301:309-314
- Engelberg H. Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 1992; 339:727-729
- Lines C. Hazards of reducing cholesterol. *Br Med J* 1994; 309:541
- Law MR, Thompson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *Br Med J* 1994;308:373-375
- Wysowski DK, Gross TP. Deaths due to accidents and violence in two recent trials of cholesterol-lowering drugs. *Arch Intern Med* 1990 Oct;150(10):2169-72
- Ryman A. Cholesterol, violent death, and mental disorder. *Br Med J* 1994;309:421-2
- Gallerani M, Manfredini R, Caracciolo S, Scapoli C, Molinari S, Fersini C. Serum cholesterol concentrations in parasuicide. *Br Med J* 1995;310:1632-6
- Steggmans PH, Fekkes D, Hoes AW, Bak AA, van der Does E, Grobbee DE. Low serum cholesterol concentration and serotonin metabolism in men. *Br Med J* 1996;312:221
- Zureik M, Courbon D, Ducimetiere P. Serum cholesterol concentration and death from suicide in men: Paris prospective study I. *Br Med J* 1996;313:649-51
- Penttinen J. Hypothesis: low serum cholesterol, suicide and interleukin 2. *Am Journal Epidemiology* 1995; 141:711-718
- Editorial. Serotonin, suicidal behaviour, and impulsivity. *Lancet* 1987; 949-50
- Wilson DE, Birchfield GR, Hejazi JS, Ward JH, Samlowski WE. Hypocholesterolemia in patients treated with recombinant interleukin-2: appearance of remnant-like lipoproteins. *J Clin Oncol* 1989;7;1573-7





13. Baron DA, Hardie T, Baron SH. Possible association of interleukin-2 treatment with depression and suicide. *J Am Osteopath Assoc* 1993;93:799-800
14. Caruso C, Candore G, Cigna D, Colucci AT, Modica MA. Biological significance of soluble IL-2 receptor. *Med Inflamm* 1993; 2:3-21
15. Maes M, Smith R, Christophe A, Vandoolaeghe E, Van Gastel V, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:212-221
16. Glueck CJ, Kuller FE, Hamer T, Rodriguez R, Sosa F, Sieve-Smith L, Morrison JA. Hypocholesterolemia, hypertriglyceridemia, suicide, and suicide ideation in children hospitalized for psychiatric diseases. *Pediatr Res* 1994; 35:602-610
17. Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Eklund GA. Low serum cholesterol concentration and short-term mortality from injuries in men and women. *Br Med J* 1992;305:277-279
18. Golier JA, Marzuk PM, Leon AC, Weiner C, Tardiff K. Low serum cholesterol level and attempted suicide. *Am J Psychiatry* 1995;152:419-423
19. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D: Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multipl Risk Factor Intervention Trial. Multipl Risk Factor Intervention Trial research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152:1490-1500
20. Guyton AC: *Textbook of Medical Physiology*, 9 th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996
21. Cummings P, Psaty BM. The association between cholesterol and death from injury. *Ann Intern med* 1994 ; 120:848-55
22. Pekkanen J, Nissinen A, Punsar S , Karvonen MU. Serum cholesterol and risk of accident or violent death in a25 year follow up: the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *Arch Intern Med* 1989;149:1589-91
23. Strandberg TE, Saloma VV, Naukkarinen VA, Vanhanen HT, Sarna SJ, Miettinen TA : Long-term mortality after 5-year multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men. *JAMA* 1991;200:1225-9
24. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall Study. *JAMA* 1992;267:70-6
25. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in a population with low cholesterol concentrations. *Br Med J* 1991; 303: 276-282
26. Nassberger L, Traskman-Bendz L. Increased soluble interleukin-2 receptor concentrations in suicide attempters. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:48-52
27. Rosenzweig IB, Wiebe DA, Hank JA, Albers JJ, Adolphson JL, Borden E, Shrago ES, Sondel PM. Effects of interleukin-2 (IL-2) on human plasma lipid , lipoprotein, and C-reactive protein. *Biotherapy* 1990;2:193-8
28. Swaminathan N, Venkataraman K, Gadgil U, Margolin K. Possible mechanism of interleukin-2-induced decline of serum cholesterol during adoptive cellular immunotherapy in cancer patients. *Biochem Med Metab Biol* 1993; 49:212-16
29. Morgan RE, Palinkas LA, Barrett-Connor EL, Wingard DL. Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet* 1993;341:75-79
30. Lang S and Haits G. Blut serum cholestin werte bei depression. *Das Deutsch Gesundheitsvesen*, 23, 1968: 82-84
31. Çayköylü A, Coşkun İ, Altuntaş N, Kırpınar İ. Antidepressan tedavi ile kan kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişki. 33. Ulusal Psikiyatri Kongresi Bildiri Tam Metin Kitabı, 1997: s.200-205
32. Kırpınar İ, Çayköylü A, Coşkun İ, Sevimli F, Altuntaş N. Depresyonda plazma kolesterol ve trigliserit düzeyleri *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9:23-27
33. Apter A, Laufer N, Bar-Sever M, Har-Even D, Ofek H, Weizman A. Serum cholesterol suicidal tendencies, impulsivity, aggression and depression in adolescent inpatients. *Biol Psychiatry* 1999; 46:532-541
34. Glueck CJ, Tieger M, Kunkel R, Hamer T, Tracy T, Speirs J. Hypocholesterolemia and affective disorders. *Am J Med Sci* 1994; 308:218-225
35. Frostegard J, Wu R, Giscombe R, Holm G, Levfert AK, Nilsson J. Induction of T-cell activation by oxidized low density lipoprotein. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:461-7
36. Querfeld U, Ong JM, Prehn J, Carty J, Saffari B, Jordan SC, Kern PA. Effects of cytokins on the production of lipoprotein lipase in cultured macrophages. *J Lipid Res* 1990; 8:1379-86
37. Keidar S, Kaplan M, Rosenblat M, Brook GJ, Aviram M. Apolipoprotein E and lipoprotein lipase reduce macrophage degradation of oxidized very-low-density lipoprotein (VLDV), but increase cellular degradation of native VLDL. *Metabolism* 1992;41:1185-92
38. Maes M, Bosmans E, Suy E, Reus J. A further exploration of the relationship between immune parameters and the HPA-axis activity in depressed patients. *Psychol Med* 1991; 21:313-320





39. Maestroni GJ. The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J Pineal Res* 1993; 14:1-10
40. Lissoni P, Barni S, Rovelli F, Crispino S, Fumagalli G, Pescia S, Vaghi M, Camesasca G, Tancini G. Neuroendocrine effects of subcutaneous interleukin-2 injection in cancer patients. *Tumori* 1991; 77:212-15

