

بررسی ارتباط بین افسردگی پس از زایمان با ادیپوکین‌ها و سایتوکین‌ها: مروری سیستماتیک

نجمه تهرانیان^{۱*}، فتانه پهلوان^۲، فاطمه ترک تتاری^۳، الهه اسدی^۴

تاریخ دریافت ۱۳۹۵/۱۲/۱۴ تاریخ پذیرش ۱۳۹۶/۰۲/۱۶

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: افسردگی پس از زایمان یکی از اختلالات ناتوان‌کننده است که تقریباً در ۵ تا ۱۰ درصد مادران اتفاق می‌افتد و در نیمی از موارد تشخیص داده نمی‌شود. علائم آن شامل گریه‌های مداوم، اضطراب و نگرانی، خستگی، بی‌خوابی، ناراحتی و تحریک‌پذیری است. هدف این مطالعه تعیین ارتباط بین افسردگی پس از زایمان با ادیپوکین‌ها و سایتوکین‌ها می‌باشد.

مواد و روش کار: این پژوهش به روش مروری با بررسی ۱۸ مقاله‌ی به‌دست‌آمده از ۵۲ مقاله‌ی مربوط به ریسک فاکتورها و ارتباط هورمون‌های ادیپوکین و سایتوکین‌ها با افسردگی پس از زایمان جستجو شده در منابع کتابخانه‌ای و اینترنتی معتبر (Iran MedexPubmed, pubmed, Science Direct) از بازه زمانی ۱۹۹۶ تا ۲۰۱۶ انجام شد.

یافته‌ها: شواهد نشان‌دهنده‌ی افزایش مارکرهای سیستم ایمنی و التهابی بیماران افسرده است. ادیپوسیتی با افسردگی مرتبط است. گرلین، لپتین و برخی سایتوکین‌ها با افسردگی پس از زایمان مرتبط‌اند. در رابطه با ادیپونکتین بررسی‌های بیشتر لازم است. گرچه سایر ادیپوکین‌ها مانند اورکسین، نسفاتین، اپلین و هپسیدین با افسردگی ارتباط دارند، اما مطالعه‌ی در زمینه‌ی ارتباط آن‌ها با افسردگی پس از زایمان انجام نشده است.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه ادیپوکین‌ها و سایتوکین‌ها با افسردگی پس از زایمان مرتبط‌اند؛ توجه و تحقیقات بیشتری در مورد آن‌ها به‌عنوان مارکر پیشگویی‌کننده لازم است.

کلیدواژه‌ها: ادیپوکین، سایتوکین، افسردگی پس از زایمان

مجله دانشکده پرستاری و مامایی ارومیه، دوره پانزدهم، شماره سوم، پی‌درپی ۹۲، خرداد ۱۳۹۶، صص ۲۴۳-۲۳۰

آدرس مکاتبه: تهران، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تلفن: ۰۹۱۳۲۰۲۹۷۱۲

Email: tehranian@modares.ac.ir

مقدمه

افسردگی پس از زایمان^۱ یکی از اختلالات ناتوان‌کننده است که به‌طور چشم‌گیری در خانم‌ها در طی سال اول پس از زایمان اتفاق می‌افتد (۱). افسردگی پس از زایمان مانند یک چتر است که اختلالات خلقی زیادی را پس از زایمان در بر می‌گیرد. تشخیص بسیار حیاتی است که آیا به مداوا نیاز دارد و یا خیر (۲). غم پس از زایمان یکی از شایع‌ترین اختلالات خلقی در بین مادران (۵۰-۸۰ درصد) بوده که طی ۵ روز اول پس از زایمان پیک گرفته و طی ۱۰-۱۴ روز پس از زایمان فروکش می‌کند. علائم شامل گریه‌های مداوم،

اضطراب و نگرانی، خستگی، بی‌خوابی، ناراحتی و تحریک‌پذیری است (۲). افسردگی پس از زایمان یک بیماری جدی است که به‌عنوان یک اپیزود ماژور که طی ۴ هفته پس از زایمان اتفاق می‌افتد تعریف می‌شود (۳).

خانم‌هایی که از افسردگی پس از زایمان رنج می‌برند، ناراحتی، احساس گناه و ناامیدی طولانی‌مدت را تجربه می‌کنند. همچنین نوزاد نیز ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد (۱). باوجوداینکه افسردگی پس از زایمان یک وضعیت شایع است و با از بین رفتن توانایی‌های مادر برای فعالیت‌های روزانه و باند شدن با نوزاد و ارتباط

^۱ استادیار تربیت مدرس، دانشکده تربیت مدرس، تهران، ایران (نویسنده مسئول)

^۲ دانشجوی تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

^۳ دانشجوی تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

^۴ دانشجوی کارشناسی رشته بهداشت عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۱ Postpartum Depression

از جمله آن‌ها می‌توان به لپتین، ادیپونکتین، گرلین، رزیستین، اورکسین، اپلین، منتین و واسپین اشاره کرد (۹).

از سال ۱۹۹۴ و با کشف لپتین، بافت چربی به‌عنوان یک ارگان اندوکرین و به‌عنوان یک منبع مهم برای پیشینه‌های فعال بیولوژیک که ادیپوکلین نامیده شد شناخته شد (۱۱). امروزه می‌دانیم که بافت چربی یک بافت آندوکرین فعال و ایمنی است که بیش از ۱۰۰ هورمون که ادیپوکلین‌ها نامیده می‌شوند و فاکتورهای ایمنی که سیتوکین‌ها و کموکین‌ها هستند تولید می‌کند (۱۲).

نقش‌های ادیپوکلین‌ها شامل: جذب غذا، بالانس انرژی، اثر بر پاسخ‌های ایمنی و استرس و محور هیپوفیز - هیپوتالاموس و... می‌باشد (۱۲).

شناخت نقش ادیپوسیت‌ها در اتیولوژی بیماری‌های روانی شاید ما را به سمت درمان‌ها و رویکرد جدید جهت مدیریت بیماری‌های روانی هدایت کنند (۱۱). در ادامه به توضیح ارتباط برخی ادیپوکلین‌ها با افسردگی و افسردگی پس از زایمان پرداخته شده است.

مواد و روش کار

این پژوهش به روش سیستماتیک باهدف تعیین ارتباط بین افسردگی پس از زایمان با ادیپوکلین‌ها و سیتوکین‌ها می‌باشد. بانک‌های اطلاعاتی علمی و موتورهای جستجوی پژوهشگر شامل Science Direct، Iran MedexPubmed بودند که پس از بررسی چکیده‌های مقالات، منابع دارای معیارهای ورود انتخاب شدند.

معیارهای اصلی ورود مقالات به مطالعه شامل سنجش سطح سرمی ادیپوکلین‌ها، ارتباط با افسردگی پس از زایمان و معیارهای خروج شامل وجود عوارض در بارداری و پس از زایمان، بیماری‌های مادر و جنین و عوارض زایمانی بود. کل مطالعات از بازه‌ی زمانی ۱۹۹۶-۲۰۱۶ انتخاب شدند.

درنهایت با توجه به معیارهای ورود و خروج مطالعه ۱۸ مقاله‌ی مربوط به ریسک فاکتورها و ارتباط هورمون‌های ادیپوکلین و سیتوکین‌ها با افسردگی پس از زایمان که دارای طرح‌های مطالعاتی مختلف از جمله کهورت، کارآزمایی، مورد-شاهدی، مقطعی و مروری بودند انتخاب و بررسی شد.

جستجوی مقالات در بانک‌های اطلاعاتی با کلیدواژه "افسردگی"، "حاملگی"، "بارداری"، "دوره‌ی پس از زایمان" و "ادیپوکلین‌ها" (لپتین، ادیپونکتین، گرلین، رزیستین، اورکسین، اپلین، نسفاتین و هپسیدسن، معادل لاتین این کلیدواژه‌ها) انجام شد.

با پدر نوزاد همراه است، اغلب تشخیص داده نشده و درمان نمی‌شود (۴). تخمین زده می‌شود که ۵۰ درصد موارد افسردگی پس از زایمان تشخیص داده نمی‌شود (۲). افسردگی پس از زایمان تقریباً در ۱۵-۱۰ درصد موارد رخ می‌دهد (۵).

ریسک فاکتورهای افسردگی پس از زایمان شامل: سابقه‌ی قبلی افسردگی پس از زایمان، نشانه‌های استرس‌زای افسردگی حوالی بارداری و زایمان، اختلالات عصبی قبل از زایمان، حمایت‌های اجتماعی ضعیف، وضعیت اجتماعی - اقتصادی پایین، عوارض مامایی مانند پراکلامپسی، بیماری‌های مزمن مادر و مسائل جنین می‌باشد (۶).

هورمون‌ها نقش بسزایی در سیستم عصبی ایفا می‌کنند. به نظر می‌رسد که افسردگی پس از زایمان در اثر تغییرات سریع استروئیدهای گنادی در دوره‌ی پس از زایمان می‌باشد؛ گرچه ارتباط پایدار بین افسردگی پس از زایمان و پروژسترون و استروژن کشف نشده است (۵). بین نمایی توده‌ی بدنی (BMI) قبل از بارداری و افسردگی پس از زایمان ارتباط وجود دارد.

سطوح متفاوت نوروترانسمیترها مانند دوپامین، نور اپی نفرین و سروتونین جزو فاکتورهای کنترل خلق می‌باشد که تحت تأثیر سبک زندگی، محیط و رژیم غذایی هستند. التهاب حاد یا مزمن مغز به نظر می‌رسد که عامل اولیه افسردگی باشد. مغز به التهابات بسیار حساس است. اختلال در متابولیسم مانند پروسه‌های ایمنی، التهابی، هموستاز گلوکز، سنتز و ترشح ادیپوکلین‌ها، آبخار سیگنال‌های درون سلولی و تنفس سلولی از دیگر شرایط نورولوژیک هستند (۷). یکی از پاتوژن‌های افسردگی التهاب است که هورمون‌های محیطی و سیگنال‌های التهابی می‌توانند به مغز دسترسی پیدا کنند و سلول‌های مربوط از جمله میکروگلیا را که در تعدیل پاسخ‌های التهابی مرکزی دخیل‌اند را فعال کنند (۸). طی دوره‌های پس از زایمان، دو سیستم ایمنی و محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال تحت تأثیر هستند (۹، ۱۰).

شواهد بسیاری وجود دارد که ادیپوکلین‌ها نیز نقش‌های متنوعی در بیماری‌های روانی دارند که شامل افسردگی، اسکیزوفرنی، اختلالات خلقی، اضطرابی، استرس پس از حادثه، اختلالات خوردن، اختلالات خواب، اوتیسم، بیش‌فعالی و الزایمر می‌باشد (۱۱).

ادیپوکلین Adipokin:

سلول‌های چربی و ماکرو فازهای بافت چرب، مولکول‌های میانجی و از نظر بیولوژیکی فعالی را تولید و ترشح می‌کنند که ادیپونکتین نامیده می‌شوند. ادیپونکتین‌های مختلفی وجود دارد که

نتیجه‌ی جستجوی بانک‌های اطلاعاتی و جستجوی ورود ۵۲ مقاله‌ی ابتدایی کامل و خلاصه در مورد ارتباط ادیپوکتین‌ها و سیتوکین‌ها با افسردگی و افسردگی پس از زایمان بود.

۳۰ مقاله به دلیل نداشتن متن کامل و معیارهای ورود از مطالعه خارج شد.

۲۲ مقاله نهایی باقی ماند.

۴ مقاله به علت تکراری بودن از مطالعه خارج شد.

۱۸ مقاله‌ی نهایی مورد دسته بندی و تحلیل قرار گرفت.

نمودار ۱- فلوجارت مراحل ورود مطالعات به مرور سیستماتیک

یافته‌ها

بر اساس مطالعات بررسی‌شده در زمینه ادیپوکتین‌ها و افسردگی پس از زایمان و مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با نقش ادیپوکتین‌ها و افسردگی پس از زایمان، نتایج زیر استخراج شد که بسیاری از مطالعات ارتباط بین آن دو را مثبت نشان دادند و تعداد محدودی از مطالعات، این ارتباط را معنی‌دار نیافتند. مطالعاتی که رابطه ادیپوکتین‌ها و افسردگی پس از زایمان یافت شد به این قرار بودند:

Adiponection

ادیپونکتین که Acrp30, AdipoQ, Apm1, GBP28 هم گفته می‌شود، پروتئینی است که در انسان توسط ژن ADIPOQ کد می‌شود (۱۳). ادیپونکتین یک پلی پپتید بلند زنجیر ۲۴۴ اسیدآمینه‌ای است (۱۴).
رستورهای ادیپونکتین شامل ۲ رستپور شبیه G و یک رستپور از خانواده cod herin است. (۱۵-۱۶) ادیپونکتین به داخل جریان خون ترشح می‌شود و ۰/۱ درصد پروتئین‌های پلاسما را شامل می‌شود. کاهش وزن باعث افزایش غلظت آن می‌شود (۱۴).

ساعت بعد از زایمان با گسترش علائم افسردگی پس از زایمان دریافتند که لپتین زمان زایمان با علائم افسردگی طی ۳ ماه پس از زایمان رابطه مستقیم دارد (۲۷).

Ghrelin:

گرلین پپتیدی است که غالباً در معده تولید می‌شود و نقش آزادکننده قوی برای هورمون رشد دارد (28). آزاد شدن هورمون رشد نه تنها با تحریک هیپوتالاموس، بلکه از تحریک گرلین نیز می‌باشد. فاکتور اصلی ترشح گرلین تغذیه است. گرلین با افزایش لپتین و اینترلوکین کاهش می‌یابد (۲۹).

فعالیت‌های گرلین شامل: تحریک لاکتوتروف‌ها، کورتیکوتروف‌ها، اثر بر محور هیپوفیز تحریک اشتها، کنترل بالانس انرژی، خواب، رفتار، ترشح اسید معده، فعالیت‌های آندوکراین مثل متابولیسم گلوکز، اثر بر فعالیت‌های قلبی - عروقی، پرولیفراسیون نئوبلاستیک سیستم ایمنی می‌باشد (۲۸). بیان گرلین در نورون‌های غیرتخصصی بطن سوم و هسته‌های قوسی هیپوتالاموس کشف شده است (۳۰).

مطالعات اخیر با استفاده از مدل‌های پره کلینیکال نقش گرلین و لپتین را در تنظیم خلق و علائم آن نشان داده است (۳۱). سطح گرلین می‌تواند با اثر درمانی ضدافسردگی خود در بیماران افسرده و اختلالات پانیک مرتبط باشد (۳۲) و از بروز افسردگی در استرس‌های مرمن پیشگیری می‌کند. (۳۳). گرلین با تحریک ترشح استروژن و فیدبک مثبت برای تنظیم افزایشی (upregulate) کردن گرلین اثر ضدافسردگی ایجاد می‌کند (۳۴).

SalihaOzsoy و همکاران (۲۰۱۴) در مطالعه‌ی مداخله‌ای درمانی خود بیان کردند که سطح سرمی گرلین در بیماران افسرده کاهش و پس از درمان نرمال می‌شود (۳۵).

Jossicha.B و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه‌ی کهورت با اشاره به اینکه گرلین در طول بارداری در زایمان نوسان دارد و ارتباط آن با خلق و خواب شناخته شده است بیان کردند که علت افسردگی آن‌ها می‌تواند تأثیر غلظت گرلین باشد و با بررسی زنان شیرده ۱۲ هفته پس از زایمان که از نظر افسردگی مثبت بودند به این نتیجه رسیدند که این افراد سطح گرلین حاملگی بالاتری نسبت به افراد سالم داشتند و بررسی با حجم نمونه بیشتر را پیشنهاد کردند (۳۶).

Orexin:

ارکسین نورو پپتیدی است که از پری پرواکسین مشتق می‌شود. پری پرواکسین پپتید پیش سازی است که در نهایت به یک پپتید ۳۳ اسیدآمینهای (ارکسین A) و یک پتیه ۲۸ اسیدآمینهای (ارکسین B) یا هیپو کریتین ۱ و ۲ از آن مشتق می‌شود (۳۷). ارکسین B حدود ۴۶ درصد شبیه ارکسین A است (۳۸). این دو پپتید دارای ۲ نوع گیرنده‌ی R2 و R1XO، G پروتئین هستند

این هورمون در هموستاز انرژی و در تنظیم لیپیدها و قند نقش دارد (۱۱). همچنین این هورمون در سرکوبی بی‌نظمی‌های متابولیک زیر نقش دارد:

دیابت نوع II (۱۷)، چاقی و آترواسکلروز (۱۸)، کبدچرب غیرالکلی و سندرم متابولیک (۱۹). رسیپتورهای آن در هیپوتالاموس و سلول‌های اپتلیال مغز یافت شده است (۲۰). ادیپونکتین در بیماری‌های روانی مثل اختلالات خلقی، اضطراب، اختلالات خواب و بیماری‌های نورودژنراتیو نقش دارد (۱۱). در افسردگی سطح هورمون ادیپونکتین کاهش می‌یابد (۲۱).

Fernamdan و همکاران (۲۰۱۵) باهدف بررسی ارتباط بین اضطراب دوران بارداری و سطح ادیپوکین به این نتیجه رسیدند که سطح ادیپونکتین بارداری با اضطراب رابطه معکوس دارد (۲۲).

Giovanni و همکاران (۲۰۱۰) در بررسی مورد شاهد زنان قبل یائسگی به این نتیجه رسیدند که ادیپونکتین ۲۴ ساعته ی خانم‌های افسرده، ۳۰ درصد پایین‌تر از افراد سالم است (۲۳).

Fernamda و همکاران (۲۰۱۶) طی مطالعه‌ی کهورت به این نتیجه رسیدند که سطح سرمی ادیپونکتین در هفته‌ی (۱۳-۵)، (۲۶-۲۲)، (۳۰-۲۶) بارداری و (۴۵-۳۰) روز پس از زایمان با علائم افسردگی پس از زایمان ارتباط ندارد. (۲۴).

Leptin:

لپتین که یک پپتید ۱۴۶ اسیدآمینهای است، توسط ژن ob(lep) تولید می‌شود و عموماً از بافت چربی تولید می‌شود. همچنین از جفت، معده، موکوز و انتروسیت‌ها و کبد و استخوان‌های باریک هم استخراج شده است (۱۱). همچنین در هیپوتالاموس گیرنده دارد. نقش‌های لپتین شامل تنظیم منفی جذب غذا، آنژیوژنز، التهاب عملکردهای ایمنی و باروری است، به گونه‌ای که در ۹۵-۹۰٪ افراد چاق، سطح لپتین افزایش می‌یابد (۱۱).

سطوح بالا و پایین لپتین با بیماری‌های روانی ارتباط دارد. در اسکیزوفرنی، افسردگی پرخوری عصبی سطح لپتین افزایش و در لاغری و بی‌اشتهایی عصبی کاهش می‌یابد (۱۲).

Yuri Milaneschi و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه‌ی مورد شاهد خود با بررسی سطح لپتین دریافتند که لپتین با افسردگی و علائم آتپیک آن مرتبط است (۲۵).

Skalkidou A و همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه‌ی مورد شاهد خود در سوئد باهدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی لپتین قبل از زایمان با گسترش علائم افسردگی پس از زایمان دریافتند که سطح لپتین بارداری با علائم افسردگی طی ۶ ماه پس از زایمان ارتباط معکوس دارد (۲۶).

همچنین Chen c و همکاران (۲۰۱۶) در مطالعه‌ی کهورت خود در چین باهدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی لپتین ۲۴-۴۸

اپلین عامل مستقل پیشگویی‌کننده برای اضطراب و افسردگی بیماران است و اپلین افراد افسرده سطح بالاتری نسبت به افراد سالم داشت (۵۳).

Hepcidin:

این هورمون نقش کلیدی در تنظیم سطح سرمی آهن را از طریق انتروسیت‌ها و ماکروفاژها دارد. هپسیدین به‌عنوان یک مارکر برای وضعیت آهن است، بخصوص در بیماران که مشکلات تشخیصی دارند مانند بیماران مزمن کلیوی و بچه‌ها (۵۴). افزایش پاتولوژیک این هورمون شامل فقر آهن مرتبط با التهاب، بیماری‌های کلیوی و برخی سرطان‌ها است (۵۵).

FereshtehFarajdokht و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه‌ی خود بر روی رت‌ها دریافتند که هپسیدین در افراد افسرده افزایش می‌یابد و اثر پیشگیری‌کننده برای بیماری افسردگی و استرس دارد (۵۶). اما تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با سطح این هورمون در حاملگی پس از زایمان و افسردگی پس از زایمان انجام نشده است.

Cytokins:

بافت چربی علاوه بر ترشح هورمون‌ها، فاکتورهای التهابی شامل سایتوکین‌ها و کموکین‌ها را تولید می‌کند که می‌تواند در افسردگی دخیل باشند. شواهد بسیاری نشان می‌دهد که بیماران افسرده، افزایش مارکرهای سیستم ایمنی و التهابی را نشان می‌دهند (۵۷). به‌عنوان مثال Hawren و همکاران (۲۰۰۹) در متآنالیز ۵۰ مطالعه دریافتند که افراد افسرده افزایش سایتوکین‌های پیش التهابی، اینترلوکین ۶ و اینترلوکین 9B را نشان می‌دهند. همچنین فاکتور نکروز تومور، (TNF α) هم افزایش می‌یابد (۵۷).

Elizabethy و همکاران (۲۰۱۰) زنان را طی روزهای ۷ و ۱۴ و ۲۸ دوره پس از زایمان از نظر ارتباط سطح اداری IL-6, IL-1b و علائم افسردگی بررسی کردند و دریافتند که سطح IL-1b در افسردگی پس از زایمان افزایش می‌یابد (۵۸).

Maureen W و همکاران (۲۰۰۶) با مقایسه‌ی مارکرهای التهابی زنان افسرده و سالم طی ۴-۶ هفته پس از زایمان نشان دادند که مادران افسرده سطح (Inf) گامای پایین‌تری دارند و نسبت INF گاما به IL10 و همچنین $\frac{Th1}{Th2}$ کاهش می‌یابد (۵۹).

Debra A و همکاران ۲۰۰۸ در مطالعه‌ی طولی خود در دوره پس از زایمان به این نتیجه رسیدند که CRP مستقیماً با افسردگی پس از زایمان ارتباط دارد (۶۰). Fotini B. و همکاران (۲۰۰۹) نیز دریافتند که سطح سایتوکین‌های Inf, IL6 پلاسما و مایع مغزی نخاعی افراد طی دوره پس از زایمان به‌طور مستقیم با افسردگی پس از زایمان ارتباط دارد (۶۱).

(۳۹، ۴۰). ژن اورکسین در کروموزوم 17q21 وجود دارد (۳۷) و اولین نورو پپتید تحریکی کشف شده در قسمت هیپوتالاموس خلفی است (۳۷، ۳۸).

نقش‌های اورکسین شامل تنظیم نورا اندوکربینی مانند تغذیه، سوخت‌وساز، کنترل اتونوم (۴۱) کنترل محورهای نورو آندوکربینی مثل گنادو تروپ، تولید مثل داخلی، سوماتو تروپ (۴۱) تنظیم میل به غذا، وزن بدن، گلیسمی و مصرف انرژی (۴۲-۴۳) می‌باشد. فقدان آن در اختلال خواب، نارکولپسی، کاتالپسی نقش دارد (۴۴).

در رابطه با افسردگی، داده‌های اخیر نشان می‌دهد که ارکسین، دارای اثر ضدافسردگی قوی می‌باشد. ارکسین احتمالاً در پاتوفیزیولوژیک افسردگی موش‌ها نقش دارد (۴۵).

N Ito و همکارانش (۲۰۰۸) در مطالعه‌ی مداخله‌ای خود ضمن بیان اینکه در افسردگی سطح سرمی ارکسین کاهش می‌یابد به این نتیجه رسیدند که ارکسین اثر ضدافسردگی دارد (۴۶).

Nollet,mathieu و همکاران (۲۰۱۳)، اختلال سیستم ارکسینرژیک را به‌عنوان جزء جدایی‌ناپذیر علت افسردگی در نظر گرفتند (۴۷). اما تاکنون مطالعه‌ای در رابطه با افسردگی پس از زایمان و سطح ارکسین انجام نشده است.

Nesfatin:

نسفاتین هورمونی است که توسط بافت‌های محیطی، مرکزی و سیستم عصبی محیطی ترشح می‌شود و در تنظیم هموستاز انرژی مرتبط با غذا و جذب آب نقش دارد و باعث افزایش ترشح انسولین و مقابله با چاقی می‌شود (۴۸). به نظر می‌رسد که نسفاتین این پلی پپتید ۸۲ اسیدآمینوای در تنظیم پاسخ‌های استرسی مغز نقش داشته باشد (۴۹).

mustafa Ari و همکاران (۲۰۱۱) در مطالعه‌ای مورد شاهد خود به این نتیجه رسیدند که سطح نسفاتین سرم گروه افسرده به‌طور چشم‌گیری بالاتر از گروه کنترل بود (که نشانگر ارتباط با افسردگی است) (۵۰). اما تاکنون مطالعه‌ای در رابطه با ارتباط این هورمون با افسردگی پس از زایمان انجام نشده است.

Apelin:

این پپتید تازه کشف شده در بافت‌های مختلف مثل قلب، مغز، کلیه و شش‌ها بیان می‌شود. نقش‌های این هورمون شامل تنظیم پپتیدهای قلبی، عروقی، هیپوتالاموس - هیپوفیز، گاسترواینستینال (معدده‌ای - روده‌ای) و سیستم ایمنی است (۵۱). Haiheng و همکاران (۲۰۱۶) با بررسی نقش اپلین در تنظیم پاسخ‌های استرسی روی رت‌ها به این نتیجه رسیدند که اپلین نقش ضدافسردگی و بهبود حافظه ادراکی در موش‌های افسرده دارد (۵۲). EbruG و همکاران (۲۰۱۶) با مطالعه‌ای افراد دیالیزی و بررسی علائم افسردگی و سطح اپلین آن‌ها به این نتیجه رسیدند که سطح

جدول (۱): مطالعات انجام‌شده در زمینه‌ی ارتباط سطح سرمی ادیپوکین‌ها با افسردگی و افسردگی پس از زایمان

سال	نویسنده	سطح معنی‌داری	روش مطالعه	نتایج
۱ (۲۰۱۵)	Yuri Milanesch و همکاران	p=0.003	case-control	گروه‌های افسرده لپتین بالاتری دارند. در افزایش ادیپوسیتی ارتباط قوی‌تری وجود داشت. (p<0.02)
۲ (۲۰۰۹)	Skalkidou A و همکاران	p<0.05	nested case-control	سطح لپتین بارداری با علائم افسردگی طی ۶ ماه پس از زایمان ارتباط معکوس دارد.
۳ (۲۰۱۶)	Chen c و همکاران	P < 0.0001	cohort	لپتین زمان زایمان با علائم افسردگی طی ۳ ماه پس از زایمان رابطه مستقیم دارد.
۴ (۲۰۱۱)	mustafa Ari و همکاران	p < 0.001	case-control	سطح نیسفاتین سرم گروه افسرده به‌طور چشم‌گیری بالاتر از گروه کنترل بود (که نشانگر ارتباط با افسردگی است)
۵ (۲۰۱۶)	Haifeng و همکاران	p<0.05	clinical trial	اپلین نقش ضدافسردگی و بهبود حافظه ادراکی در موش‌ها دارد.
۶ (۲۰۱۶)	EbruG و همکاران	p < 0.001	cross-sectional	سطح اپلین عامل مستقل پیشگویی‌کننده برای اضطراب و افسردگی بیماران است (CRP و اپلین افراد افسرده سطح بالاتری نسبت به افراد سالم داشت).
۷ (۲۰۱۵)	FereshtehF arajdokht و همکاران	p<0.05	clinical trial	در مطالعه‌ی خود بر روی رت‌ها دریافتند که hepcidin در افراد افسرده افزایش می‌یابد و اثر پیشگیری‌کننده برای بیماری افسردگی و استرس دارد.
۸ (۲۰۱۵)	SalihaOzsoy و همکاران	p=0.038	clinical trial	سطح سرمی گرلین در بیماران افسرده کاهش و پس از درمان نرمال می‌شود.
۹ (۲۰۱۵)	Jossicha.B و همکاران	p<0.05	Cohort	به این نتیجه رسیدند که افراد افسرده سطح گرلین حاملگی بالاتری نسبت به افراد سالم داشتند و بررسی با حجم نمونه بیشتر را پیشنهاد کردند.
۱۰ (۲۰۱۰)	Giovanni و همکاران	p<0.05	case-control	ادیپونکتین ۲۴ ساعته ی خانم‌های افسرده، ۳۰ درصد پایین‌تر از افراد سالم است.
۱۱ (۲۰۱۶)	Fernamda و همکاران	۰.۳۲۰ p=	Cohort	به این نتیجه رسیدند که سطح ادیپونکتین در هفته‌ی (۱۳-۵)، (۲۶-۲۲)، (۳۰-۲۶) بارداری و (۴۵-۳۰ روز پس از زایمان) با علائم افسردگی پس از زایمان ارتباطی ندارد.
۱۲ (۲۰۰۸)	N Ito و همکاران	p<0.05	clinical trial	ضمن بیان اینکه در افسردگی سطح سرمی آرکسین کاهش می‌یابد به این نتیجه رسیدند که آرکسین اثر ضدافسردگی دارد.
۱۳ (۲۰۱۳)	Nollet, mathieu و همکاران	-	Review	اختلال سیستم آرکسینرژیک را به‌عنوان جزء جدایی‌ناپذیر علت افسردگی در نظر گرفتند (اما تاکنون مطالعه‌ای در رابطه با افسردگی پس از زایمان و آرکسین انجام نشده است).

جدول (۲): مطالعات انجام‌شده در زمینه‌ی ارتباط سطح سرمی سایتوکین‌ها با افسردگی و افسردگی پس از زایمان

ردیف	سال	نویسنده	سطح معنی‌دار	روش مطالعه	نتایج
۱	(۲۰۰۹)	Hawren و همکاران	-	متا آنالیز	دریافتند که افراد افسرده افزایش سایتوکین‌های پیش‌تهابی، اینترلوکین ۶ و CBR, 9B را نشان می‌دهند. همچنین فاکتور نکروز تومور TNFA هم افزایش می‌یابد.

۲	(۲۰۱۰)	Elizabethy و همکاران	p = .045	Cohort	دریافتند که سطح IL-1B در افسردگی پس از زایمان افزایش می‌یابد
۳	(۲۰۰۶)	Maureen W و همکاران	P < 0.0001	case-control	با مقایسه‌ی مارکرهای التهابی زنان افسرده و سالم طی ۴-۶ هفته پس از زایمان نشان دادند که مادران افسرده سطح (InF) گاما پایین‌تری دارند و نسبت INF گاما به IL10 و همچنین $\frac{Th1}{Th2}$ کاهش می‌یابد.
۴	(۲۰۰۸)	Debra A و همکاران	p = .005	longitudinal preliminary	CRP مستقیماً با افسردگی پس از زایمان ارتباط دارد.
5	(۲۰۰۹)	Fotini B و همکاران	p = 0.035 for CSF IL-6, p = 0.025 for CSF, p = 0.023 for serum TnF-a	Cohort	سطح سایتوکین‌ها IL6, TnF-a, پلازما و CSF افراد طی دوره پس از زایمان به‌طور مستقیم با افسردگی پس از زایمان ارتباط دارد.

بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه مروری باهدف بررسی مطالعات مرتبط با ادیپوکین‌ها و سایتوکین‌ها با افسردگی پس از زایمان انجام شد. اگرچه اکثر مطالعات موردبررسی ارتباط بین ادیپوکین‌ها و سایتوکین‌ها با افسردگی پس از زایمان را به‌گونه‌ای معنی‌دار مورد تأیید قرار دادند، اما از آنجایی‌که احتمال چاپ و انتشار مطالعاتی با نتایج مثبت معنی‌دار بیشتر وجود دارد (که این دور از انتظار نیست) در نتیجه خطای انتشار محدودیت‌های مطالعات مروری از جمله این مطالعه است.

از نقاط قوت مطالعه حاضر، بررسی مطالعات مختلف جهت شناخت بهتر پاتوفیزیولوژی عملکردی ادیپوکین‌ها و سایتوکین‌ها با افسردگی پس از زایمان است. مطالعات متعددی مکانیسم‌های سلولی-مولکولی ادیپوکین‌ها و سایتوکین‌ها را در ارتباط با افسردگی پس از زایمان بررسی کرده‌اند که در جدول شماره‌ی ۳-۴ نشان داده شده است.

از طرف دیگر با توجه به اینکه برخی ادیپوکین‌ها اخیراً کشف شده‌اند، لذا تاکنون در مورد ارتباط برخی از آن‌ها با افسردگی پس از زایمان مطالعه‌ای انجام نشده است. به‌عنوان مثال در رابطه با ارکسین، نسفاتین، اپلین، ویسفاتین، اپلین و هپسیدین و افسردگی پس از زایمان مطالعه‌ای صورت نگرفته است. اما با توجه به سایر مطالعات ذکرشده و تعاملاتی که بین آن‌ها و همچنین سایر سیستم‌های بدن وجود دارد، برخی رفتارهای آن‌ها قابل پیش‌بینی است که متعاقباً ذکر خواهد شد. نتایج کلی که طبق مقالات ذکرشده قابل استنباط است در جدول ۳ نشان داده شده است.

طبق آن‌چنان‌که در جدول ۳ می‌بینیم، برخی ادیپوکین‌ها رفتارهای مشابه و برخی برعکس هم را نشان می‌دهند. به‌عنوان مثال

همان‌طور که می‌دانیم با افزایش وزن سطح سرمی لپتین افزایش و ادیپونکتین کاهش می‌یابد. که این مؤید ارتباط چاقی و افسردگی است که التهاب با پاتوفیزیولوژی آن مرتبط است. ¹ I.aAntonijevic (۱۹۹۸) با بیان اینکه در افراد افسرده سطوح سرمی کورتیزول و لپتین افزایش می‌یابد، دریافتند که با توجه به تعامل این دو، با افزایش لپتین فعالیت سیستم هیپوتالاموس - هیپوفیز-آدرنال زیاد و منجر به افسردگی می‌شود. از طرفی هیپر کورتیزولیسم باعث کاهش لپتین، جذب غذا و کاهش وزن می‌شود (۶۲).

Yuri Milaneschi و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه‌ی مورد شاهد خود با بررسی سطح لپتین دریافتند که لپتین و مقاومت به آن با افسردگی و علائم آتیپیک آن مرتبط است (۲۵). Skalkidou A و همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه‌ی مورد شاهد خود در سوئد باهدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی لپتین قبل از زایمان با گسترش علائم افسردگی پس از زایمان دریافتند که سطح لپتین بارداری با علائم افسردگی طی ۶ ماه پس از زایمان ارتباط معکوس دارد (۲۶).

همچنین Chen c و همکاران (۲۰۱۶) در مطالعه‌ی کهورت خود در چین باهدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی لپتین ۲۴-۴۸ ساعت بعد از زایمان با گسترش علائم افسردگی پس از زایمان دریافتند که لپتین ۲۴-۴۸ ساعت بعد از زایمان با علائم افسردگی طی ۳ ماه پس از زایمان رابطه مستقیم دارد (۲۷). لذا لپتین می‌تواند به‌عنوان بیو مارکر پیشگویی‌کننده برای افسردگی پس از زایمان باشد.

آنچه از مقالات برداشت شد، بیانگر افزایش سطوح سرمی هپسیدین، اپلین و نسفاتین در افراد افسرده‌ی غیر باردار است. اما

مطالعه‌ای در رابطه با سطوح آن‌ها در بارداری انجام نشده است. در این صورت احتمال آن وجود دارد که رفتار این هورمون‌ها در افسردگی پس از زایمان نیز به همین روال شبیه‌لپتین باشد. در رابطه با گرلین گفته می‌شود که با تحریک ترشح استروژن و فیدبک مثبت باعث مقابله با استرس و افسردگی می‌شود (۳۶)، در نتیجه کاهش آن می‌تواند منجر به افسردگی شود. Jossicha.B و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه‌ی کهورت به این نتیجه رسیدند افرادی که افسردگی پس از زایمان دارند سطح گرلین حاملگی بالاتری نسبت به افراد سالم داشتند و بررسی با حجم نمونه بیشتر را پیشنهاد کردند (۳۶). اگرچه این مطالعه با بررسی سطح اداری گرلین بوده و بررسی سطوح خونی در آینده می‌تواند پاسخی قطعی‌تر ایجاد کند. اگرچه کاهش ادیونکتین در افسردگی غیر بارداری اثبات شده است، اما با توجه به مطالعه‌ی کهورت Fernamda و همکاران (۲۰۱۶) سطح سرمی ادیونکتین در هفته‌ی (۱۳-۵)، (۲۶-۲۲)، (۳۰-۲۶) بارداری و (۴۵-۳۰ روز پس از زایمان) با افسردگی پس از زایمان ارتباطی ندارد (۲۴). یکی از نکات مهم که در این مطالعه به آن توجه نشده است این است که افراد وارد شده به مطالعه در ابتدا از نظر افسردگی غربالگری نشده و لذا افسردگی پس از زایمان آن‌ها را نمی‌توان صرفاً مرتبط با پس از زایمان و تغییرات هورمونی دانست. از طرفی هم این مطالعه تنها مطالعه‌ی انجام‌شده در این رابطه است

و مطالعات بیشتری لازم است. مطالعات، افت اورکسین در افسردگی را تأیید می‌کند. چنانچه کاربرد آن با ارتقای پرولیفراسیون سلول‌های Dentagyrus با افسردگی مقابله می‌کند و در تنظیم سیستم نوروپپتید Y اثر دارد. در رابطه با اورکسین و افسردگی پس از زایمان مطالعه‌ای انجام نشده، گرچه انتظار افت آن پس از زایمان وجود دارد. تغییرات التهابی در افسردگی در جدول ۴ نشان داده شده است. Elizabethy و همکاران (۲۰۱۰) زنان را طی روزهای ۷ و ۱۴ و ۲۸ دوره پس از زایمان از نظر ارتباط سطح اداری IL-6, IL-1b و علائم افسردگی بررسی کردند و دریافتند که سطح IL-1b در افسردگی پس از زایمان افزایش می‌یابد (58). در رابطه با التهاب و مارکرهای آن عوامل و فاکتورهای زیادی دخیل‌اند، لذا قابل تا مل ست که آیا می‌توان از آن‌ها به‌عنوان مارکر اختصاصی پیشگویی برای افسردگی پس از زایمان استفاده کرد؟ Maureen W و همکاران (۲۰۰۶) با مقایسه‌ی مارکرهای التهابی زنان افسرده و سالم طی ۴-۶ هفته پس از زایمان نشان دادند که مادران افسرده سطح (Inf) گامای پایین‌تری دارند و نسبت INF گاما به IL10 و همچنین $\frac{Th1}{Th2}$ کاهش می‌یابد (59). این مطالعات بیانگر عدم تنظیم و اختلال محور هیپوفیز-هیپوتالاموس-تخمدان و تضعیف سیستم ایمنی می‌باشد. ارتباط سطوح سایتوکین‌ها با افسردگی در جدول ۶ نشان داده شده است.

جدول (۳): تغییرات پاتولوژیک سطح ادیوکتین‌ها در افسردگی

ردیف	نام هورمون	افراد افسرده‌ی غیر باردار	بارداری افرادی که افسردگی پس از زایمان دارند	دوره پس از زایمان افرادی که افسردگی پس از زایمان دارند
۱	لپتین			
۲	نسفاتین			
۳	اپلین			
۴	هپسیدین			
۵	گرلین			
۶	ادیونکتین		بدون تغییر	بدون تغییر
۷	ارکسین			

(رنگ قرمز افزایش یا کاهشی که در مطالعات ثابت‌شده و رنگ آبی احتمال افزایش یا کاهش هورمون را نشان می‌دهد)

جدول (۴): تغییرات پاتولوژیک سطح سیتوکین‌ها در افسردگی

ردیف	نام سیتوکین	در افراد افسرده‌ی غیر باردار	در افراد افسرده‌ی پس از زایمان
1	IL6		
۲	CRP		
۳	ILB1		
۴	گاما I N F		
5	INF/IL10		
6	Th1/Th2		

نتیجه‌گیری

مرور مقالات موردبررسی در این پژوهش، حاکی از احتمال ارتباط قوی بین سطوح سرمی ادیپوکین‌ها و سیتوکین‌های دوران بارداری و پس از زایمان با افسردگی پس از زایمان می‌باشد. در اکثر مطالعات، ارتباط معنی‌دار بود و به دلیل وجود ارتباط بین سطوح سرمی ادیپوکین‌ها و سیتوکین‌های دوران بارداری و پس از زایمان با افسردگی پس از زایمان و نیاز فزاینده‌ی علم مامایی به

بیومارکرهای سرمی پیشگویی‌کننده‌ی افسردگی پس از زایمان، مطالعات گسترده و دقیق‌تری در آینده نیاز است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از زحمات اساتید گرامی، پژوهشگران نویسندگان مقالات موجود در این مطالعه و عزیزانی که ما را در نگارش این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

References:

- 1- Corwin EJ, Pajer K. The psychoneuroimmunology of postpartum depression. *JWH (Larchmt)* 2008 Nov;17(9): 1529-34.
- 2- Thurgood S, Avery DM, Williamson L. Postpartum depression (PPD). *Am J Clin Med* 2009;6(2): 17–22.
- 3- Flores DL, Hendrick VC. Etiology and treatment of postpartum depression. *Curr Psychiatry Rep* 2002;4(6): 461–6.
- 4- Skalkidou A, Sylvén SM, Papadopoulou FC, Olovsson M, Larsson A, Sundström-Poromaa I. Risk of postpartum depression in association with serum leptin and interleukin-6 levels at delivery: a nested case-control study within the UPPSAT cohort. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(9): 1329–37.
5. Baker JH, Pedersen C, Leserman J, Brownley KA. Active ghrelin and the postpartum. *Arch Womens Ment Health* 2016;19(3): 515–20.
- 6- Anderson G, Maes M. Postpartum depression: psychoneuroimmunological underpinnings and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9: 277–87.
- 7- DF Sheets, DMF Sheet. Depression and Other Neurotransmitter Related Conditions: The Mercury

- Connection - DAMS - Dental Amalgam Mercury Solutions [Internet]. 2017 [cited 2017 Jul 11]. Available from: <http://amalgam.org/education/scientific-evidenceresearch/depression-neurotransmitter-related-conditions-mercury-connection/>
- 8- Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Lyketsos CG, Eaton WW. Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2003;158(12): 1139–47.
 - 9- Corwin EJ, Pajer K. The psychoneuroimmunology of postpartum depression. *J Women's Health* 2008;17(9): 1529–34.
 - 10- Corwin EJ, Pajer K. The psychoneuroimmunology of postpartum depression. *J Womens Health (Larchmt)* 2008;17(9): 1529–34.
 - 11- Shelton RC, Miller AH. Inflammation in depression: is adiposity a cause? *Dialogues Clin Neurosci* 2011;13(1): 41–53.
 - 12- Wędrychowicz A, Zajac A, Pilecki M, Kościelniak B, Tomasik PJ. Peptides from adipose tissue in mental disorders. *World J Psychiatry* 2014;4(4): 103–11.
 - 13- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). 1996. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;425(3): 556–9.
 - 14- Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998;8(6): 335–8.
 - 15- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423(6941): 762–9.
 - 16- Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao T-S, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(28): 10308–13.
 - 17- Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J Mol Med* 2002;80(11): 696–702.
 - 18- Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148(3): 293–300.
 - 19- Renaldi O, Pramono B, Sinorita H, Purnomo LB, Asdie RH, Asdie AH. Hypoadiponectinemia: a risk factor for metabolic syndrome. *Acta Med Indones* 2009;41(1): 20–4.
 - 20- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Lett* 2008;582(1): 74–80.
 - 21- Diniz BS, Teixeira AL, Campos AC, Miranda AS, Rocha NP, Talib LL, et al. Reduced serum levels of adiponectin in elderly patients with major depression. *J Psychiatr Res* 2012;46(8): 1081–5.
 - 22- Rebelo F, de Jesus Pereira Pinto T, Franco-Sena AB, Lepsch J, Benaïm C, Struchiner CJ, et al. Plasma adiponectin is inversely associated with antenatal anxiety: Results from a Brazilian cohort. *Psychoneuroendocrinology* 2015;51: 92–100.
 - 23- Cizza G, Nguyen VT, Eskandari F, Duan Z, Wright EC, Reynolds JC, et al. Low 24-hour adiponectin and high nocturnal leptin concentrations in a case-control study of community-dwelling premenopausal women with major depressive disorder: the Premenopausal, Osteopenia/Osteoporosis, Women, Alendronate, Depression (POWER) study. *J Clin Psychiatry* 2010;71(8): 1079–87.
 - 24- Rebelo F, Farias DR, Struchiner CJ, Kac G. Plasma adiponectin and depressive symptoms during pregnancy and the postpartum period: A

- prospective cohort study. *J Affect Disord* 2016;194: 171–9.
- 25- Milaneschi Y, Lamers F, Bot M, Drent ML, Penninx BWJH. Leptin Dysregulation Is Specifically Associated With Major Depression With Atypical Features: Evidence for a Mechanism Connecting Obesity and Depression. *Biol Psychiatry* 2017;81(9): 807–14.
- 26- Skalkidou A, Sylvén SM, Papadopoulos FC, Olovsson M, Larsson A, Sundström-Poromaa I. Risk of postpartum depression in association with serum leptin and interleukin-6 levels at delivery: a nested case-control study within the UPPSAT cohort. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(9): 1329–37.
- 27- Chen C, Gao J, Zhang J, Jia L, Yu T, Zheng Y. Serum leptin level measured 48 h after delivery is associated with development of postpartum depressive symptoms: a 3-month follow-up study. *Arch Womens Ment Health* 2016;19(6): 1001–8.
- 28- van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004;25(3): 426–57.
- 29- Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005;85(2): 495–522.
- 30- Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003;37(4): 649–61.
- 31- Lutter M, Elmquist J. Depression and metabolism: linking changes in leptin and ghrelin to mood. *F1000 Biol Rep* 2009;1: 63.
- 32- I. Ishitobi Y, Kohno K, Kanehisa M, Inoue A, Imanaga J, Maruyama Y, et al. Serum ghrelin levels and the effects of antidepressants in major depressive disorder and panic disorder. *Neuropsychobiology* 2012;66(3): 185–92.
- 33- Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Anderson JG, Jung S, et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nat Neurosci* 2008;11(7): 752–3.
- 34- Wang P, Liu C, Liu L, Zhang X, Ren B, Li B. The Antidepressant-like Effects of Estrogen-mediated Ghrelin. *Curr Neuropharmacol* 2015;13(4): 524–35.
- 35- Ozsoy S, Besirli A, Abdulrezzak U, Basturk M. Serum ghrelin and leptin levels in patients with depression and the effects of treatment. *Psychiatry Investig* 2014;11(2): 167–72.
- 36- Baker JH, Pedersen C, Leserman J, Brownley KA. Active Ghrelin and the Postpartum. *Arch Womens Ment Health* 2016;19(3): 515–20.
- 37- de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(1): 322–7.
- 38- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92(5): 1 page following 696.
- 39- Plassart-Schiess E, Baulieu E-E. Neurosteroids: recent findings. *Brain Res Rev* 2001;37(1): 133–40.
- 40- Ghosh D, Griswold J, Erman M, Pangborn W. Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase. *Nature* 2009;457(7226): 219–23.
- 41- Yamanaka A, Kunii K, Nambu T, Tsujino N, Sakai A, Matsuzaki I, et al. Orexin-induced food intake involves neuropeptide Y pathway. *Brain Res* 2000;859(2): 404–9.
- 42- Yilmaz E, Celik O, Celik N, Celik E, Turkuoglu I, Simsek Y, et al. Maternal and fetal serum orexin-A

- levels in gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39(1): 139–45.
- 43- Sellayah D, Bharaj P, Sikder D. Orexin is required for brown adipose tissue development, differentiation, and function. *Cell Metab* 2011;14(4): 478–90.
- 44- Mieda M, Sakurai T. Integrative physiology of orexins and orexin receptors. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009;8(4): 281–95.
- 45- Feng P, Vurbic D, Wu Z, Hu Y, Strohl KP. Changes in brain orexin levels in a rat model of depression induced by neonatal administration of clomipramine. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2008;22(7): 784–91.
- 46- Ito N, Yabe T, Gamo Y, Nagai T, Oikawa T, Yamada H, et al. I.c.v. administration of orexin-A induces an antidepressive-like effect through hippocampal cell proliferation. *Neuroscience* 2008;157(4): 720–32.
- 47- Nollet M, Leman S. Role of orexin in the pathophysiology of depression: potential for pharmacological intervention. *CNS Drugs* 2013;27(6): 411–22.
- 48- Ayada C, Toru Ü, Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems. *Hippokratia* 2015;19(1): 4–10.
- 49- Emmerzaal TL, Kozicz T. Nesfatin-1; implication in stress and stress-associated anxiety and depression. *Curr Pharm Des* 2013;19(39): 6941–8.
- 50- Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Oktar S, Erduran D. High plasma nesfatin-1 level in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35(2): 497–500.
- 51- Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. The apelinergic system: the role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. *Arq Bras Cardiol* 2008;90(5): 343–9.
- 52- Li E, Deng H, Wang B, Fu W, You Y, Tian S. Apelin-13 exerts antidepressant-like and recognition memory improving activities in stressed rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26(3): 420–30.
- 53- Gok Oguz E, Akoglu H, Ulusal Okyay G, Yayar O, Karaveli Gursoy G, Buyukbakkal M, et al. Serum apelin is associated with affective disorders in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2016;38(7): 1059–66.
- 54- Vermeulen E, Vermeersch P. Hepcidin as a biomarker for the diagnosis of iron metabolism disorders: a review. *Acta Clin Belg* 2012;67(3): 190–7.
- 55- Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and disorders of iron metabolism. *Annu Rev Med* 2011;62: 347–60.
- 56- Farajdokht F, Soleimani M, Mehrpouya S, Barati M, Nahavandi A. The role of hepcidin in chronic mild stress-induced depression. *Neurosci Lett* 2015;588: 120–4.
- 57- Shelton RC, Miller AH. Inflammation in depression: is adiposity a cause? *Dialogues Clin Neurosci* 2011;13(1): 41–53.
- 58- Corwin EJ, Johnston N, Pugh L. Symptoms of postpartum depression associated with elevated levels of interleukin-1 beta during the first month postpartum. *Biol Res Nurs* 2008;10(2): 128–33.
- 59- Groer MW, Morgan K. Immune, health and endocrine characteristics of depressed postpartum mothers. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32(2): 133–9.
- 60- Scrandis DA, Langenberg P, Tonelli LH, Sheikh TM, Manogura AC, Alberico LA, et al. Prepartum Depressive Symptoms Correlate Positively with C-Reactive Protein Levels and Negatively with Tryptophan Levels: A Preliminary Report. *Int J Child Health Hum Dev* 2008;1(2): 167–74.
- 61- Boufidou F, Lambrinou I, Argeitis J, Zervas IM, Pliatsika P, Leonardou AA, et al. CSF and plasma cytokines at delivery and postpartum mood disturbances. *J Affect Disord* 2009;115(1–2): 287–92.

62- 1. Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Horn R,
Brabant G, Steiger A. Elevated nocturnal profiles

of serum leptin in patients with depression. J
Psychiatr Res 1998;32(6): 403-10.

THE RELATIONSHIP BETWEEN ADIPOKINES AND CYTOKINES WITH POSTPARTUM DEPRESSION: A SYSTEMATIC REVIEW

Najmeh Tehranian^{1*}, Fattaneh Pahlavan², Fatemeh Tork tatar³, Elahe Asadi⁴

Received: 5 Mar, 2017; Accepted: 6 May, 2017

Abstract

Background & Aims: Postpartum depression is a debilitating disorder that occurs in approximately five to ten percent of mothers and half of those will not be detected. Symptoms include persistent crying, anxiety, fatigue, insomnia, discomfort and irritability. The aim of this study was to determine the relationship between postpartum depression with adipokines and cytokines.

Materials & Methods: This study is a review with a review of 18 articles derived from 52 articles related to risk factors and the relationship between hormones, adipokines and cytokines with postpartum depression searched the library and reputable online (pubmed, Science Direct, Iran Medex, Pubmed,) the period of 1996-2016 was conducted.

Result: The evidence indicates an increase in markers of inflammatory and immune system in depressed patients. Adipocytes associated with depression. Ghrelin, leptin and cytokines have been associated with postpartum depression. More studies are needed in relation to adiponectin. Although other adipokines such as orexin, Nesfatin, apelin and hepcidin are associated with depression, but a study in the context of their relationship with postpartum depression are unknown.

Conclusion: Given that adipokines and cytokines associated with postpartum depression further attention and research about them as a predictive marker is required.

Keywords: adipokines, cytokines and postpartum depression.

Address: Tehran, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University

Tel: (+98) 9132029712

Email: tehranian@modares.ac.ir

¹ Assistant Professor, Department of Reproductive Health and Midwifery, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat modares University, Tehran, Iran (Corresponding Author)

² Students of Midwifery, School of Medicine, Tarbiat modares University, Tehran, Iran

³ Students of Midwifery, School of Medicine, Tarbiat modares University, Tehran, Iran

⁴ Graduate student of Public Health, Student Research Committee, School of Health, Isfahan University Medical Sciences, Isfahan