

# İnflamasyon ve Depresyon

Gönderilme: 19 Aralık 2016  
Revizyon: 10 Şubat 2017  
Kabul: 27 Şubat 2017

Rengin Reis<sup>\*,\*\*</sup>, Hande Sipahi<sup>\*o</sup>

## Özet

Depresyon, birden fazla etkene bağlı olarak gelişip, bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ve erken ölümle ilişkilendirilen ruhsal bir bozukluktur. Çağımızın en sık görülen hastalıklardan biri olan depresyonun birçok hastalıkla beraber seyrettiği, özellikle de yaygın olarak görülen kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olabileceğine dair birçok çalışma mevcuttur. Depresyon sırasında stres hormonları, sitokinler ve C-reaktif protein gibi biyokimyasal değerlerin değişimi, depresyon ile inflamatuvar yollar arasında bir ilişkinin varlığına işaret etmektedir. Yapılan klinik araştırmalarda, inflamasyon tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar, akut depresif hastalarda tek başına ya da antidepresan tedaviye ilave olarak kullanıldığında, depresyon belirtilerinde azalma görülmüştür. Fakat bu çalışmaların büyük bir çoğunluğu akut depresyon vakalarında yapıldığından, kronik depresyon vakalarında antiinflamatuvarların kullanımına yönelik yeterli veri bulunmamaktadır. Depresyon ve inflamasyon arasındaki ilişki ile alakalı elde edilen deneysel ve klinik veriler, yeni ilaç geliştirilebilmesi ve her iki durumun patofizyolojik yolağının aydınlatılması açısından önem taşımaktadır. Bu derlemenin amacı, proinflamatuvar sitokinler ve depresyon arasındaki ilişkiyi literatürdeki güncel veriler ışığında değerlendirmektir.

**Anahtar kelimeler:** Depresyon, inflamasyon, antiinflamatuvar ilaçlar, sitokin, CRP.

## Abstract

# Inflammation and Depression

Depression is a mental disorder affects individuals' quality of life which is depended on multiple factors and associated with early death. It is known that depression is one of the most common disease of the era and progressing with many diseases concomitantly, especially with chronic inflammatory disorders. Alterations in biochemical markers such as stress hormones, cytokines, C-reactive protein, etc. during depression indicate the existence of a relationship between depression and inflammatory pathways. In the clinical studies, some drugs used in the treatment of inflammation reported to lead to an improvement of depression symptoms in acute depressive patients when used alone or concomitant with the antidepressant treatment. However, a large majority of the studies in the literature has been based on the acute cases of

\* Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 34755/ İstanbul, Türkiye

\*\* Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 61080/ Trabzon, Türkiye

o Yazışma Yapılacak Yazar: e-Posta: hande.sipahi@yeditepe.edu.tr, handesipahi@hotmail.com

depression. Therefore, there is not enough data for the clinical use of anti-inflammatory drugs in chronic depression treatment. Experimental and clinical data about the relationship between depression and inflammation are important in terms of development of new drugs and may be promising for the elucidation of the pathophysiological pathway in both cases. This review aims to evaluate the relationship between proinflammatory cytokines and depression by means of the current studies in literature.

**Keywords:** Depression, inflammation, antiinflammatory drugs, cytokines, CRP.

## Giriş

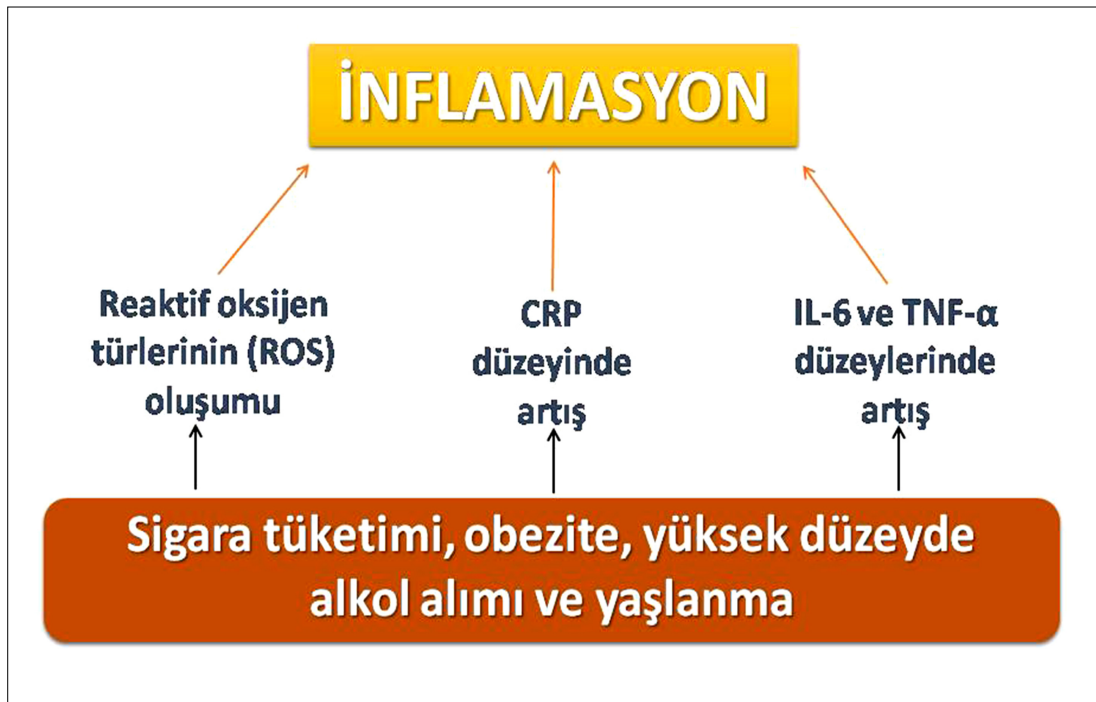
Depresyon, yorgunluk, suçluluk hissi, zevk alamama, özgüven azalması, uykusuzluk, iştah bozukluğu gibi semptomlarla seyreden ruhsal bir hastalıktır [1]. Depresif hastalıklar, çağımızın en yaygın görülen hastalık gruplarından biri olarak kabul edilmekte ve yüksek intihar eğilimi, morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO, 2015) raporlarına göre, 2030 yılında birçok hastalığın temelini majör depresif hastalıkların oluşturacağı düşünülmektedir [2]. Amerika'da 2005-2008 yılları arasında yapılan bir araştırmada, 18-44 yaş arası bireylerde en sık reçetelenen üçüncü ilaç grubunun antidepresanlar olduğu belirtilmiş ve antidepresanların 1988 yılındaki kullanım oranının, 2008 yılında neredeyse %400'lük bir artış gösterdiği görülmüştür [3]. Bu oran Avrupa ülkelerinde de yüksek olmakla beraber, reçetelenme amacının depresyonun yanı sıra demans ve Alzheimer hastalığındaki psikolojik semptomları gidermeye de yönelik olduğu bildirilmiştir [4]. Türkiye'de ise antidepresan ve antipsikotik ilaçların kullanım sıklığı, T.C Sağlık Bakanlığı ve Türk İstatistik Kurumu'nun yayınladığı bir rapora göre 2003-2013 yılları arasında %120 artış göstermiştir. Bu artışın, toplumda mental hastalıklarla alakalı farkındalığın artması, antidepresan ilaçların farklı branşlardaki hekimler tarafından da reçetelenebilmesi ve daha da önemlisi geçmiş dönemde bazı grup antidepresanlara reçetesiz erişimin olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [5].

Depresyonun görülme sıklığı cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir. Kadınlarda yaşam boyu depresyon görülme oranının %10-25 olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde ise bu oran kadınlardaki oranın 3'te 1'i kadardır. Kadınlarda depresyon sıklığının arttığı yaşlar doğurganlık yaşlarıdır ve Türkiye'de, dünya geneline kıyasla gebelikte depresyon prevalansı, neredeyse iki kat fazladır [6]. 65 yaş ve üzerinde olmak da depresyonun görülme sıklığını artıran bir diğer faktör olarak değerlendirilmekte ve bu yaşlardan itibaren görülen depresyonun mortaliteyi artırdığı bildirilmektedir [7]. Cinsiyet ve yaş dışında, yaşam tarzı, sigara ve alkol tüketimi gibi alışkanlıklar ve obezite gibi birçok etken depresyon oluşumunu hızlandırmakta veya depresyonu tetiklemektedir [8].

Depresif hastalıkların insidansında görülen bu artış, son yıllarda hastalığın etiyojisi ile ilgili çalışmaların artmasını ve bazı yeni hipotezler ortaya konmasını sağlamıştır. Depresyon patogenezindeki kompleks ve birden fazla değişkene bağlı olan genetik, çevresel ve gelişimsel faktörlere ilave olarak, özellikle de inflamatuvar ve immünolojik yolların depresyon üzerine olan etkisi hakkında yapılan çalışmalar hız kazanmıştır [9-11].

Depresyonda stres hormonları, sitokinler, neopterin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi biyokimyasal değerlerde görülen değişiklikler, depresyon ile inflamatuvar yollar arasında bir ilişkinin varlığına işaret etmektedir [12]. Depresyon ile inflamasyon arasındaki ilişki,

proinflamatuar sitokinlerin majör depresif hastaların plazma ve beyin omurilik sıvısındaki artışına [13, 14] ve C-reaktif proteinlerin (CRP) artışına bağlanmaktadır [15, 16]. İmmün sistem aktivasyonunun bir belirteci olan neopterin düzeylerindeki artışın ve triptofan metabolizmasının bozulması sonucu serotonin seviyesindeki azalmanın bireylerde depresyona olan duyarlılığı arttırdığı iddia edilmiştir [17]. Tüm bu biyokimyasal parametrelere ilave olarak, gerginlik ve aşırı iş yükü gibi fizikososyal stres faktörlerin de depresyonda görülen inflamatuvar aktivasyona katkıda bulunduğu belirtilmektedir [13]. Depresyon oluşumuna etki eden obezite, alkol ve sigara tüketimi gibi faktörlerin de inflamasyon ve endotelial disfonksiyon üzerine olumsuz etkileri görülmüştür [8]. Şekil 1’de depresyon oluşumunda rol oynayan yaşam tarzı ve bireysel alışkanlıklar gibi faktörlerin, inflamasyonla ilişkisi gösterilmektedir [8, 18].



Şekil 1. Depresyon ile ilişkilendirilen bazı faktörlerin inflamasyon üzerine etkisi.  
CRP: C-reaktif protein, IL-6: İnterlökin-6, TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktör alfa.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda depresif semptomların, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve sedef hastalığı gibi birçok inflamatuvar ve/veya otoimmün hastalıklarla beraber görüldüğü bildirilmekte ve bu duruma paralel olarak temel inflamatuvar sitokinlerin, depresyon vakalarında arttığı görülmektedir [19]. Bu nedenle, depresyon tedavisinde antiinflamatuvar ilaçların etkisini ele alan çalışmalar önem taşımaktadır [20]. Bu derlemenin amacı, proinflamatuar sitokinler ve depresyon arasındaki ilişkiyi, antidepresanların inflamasyon üzerine etkilerini ve de antiinflamatuvarlar ilaçların depresyon üzerine etkilerini, literatürdeki güncel çalışmalar eşliğinde değerlendirmektir.

### Proinflamatuar Sitokinler ve Depresyon ile İlişkisi

Depresyon ve inflamasyonun patogenezine bakıldığında, çift yönlü olarak birbirini etkileyen bir döngünün olduğu kabul edilmektedir. Kiecolt-Glasser ve ark. [2015] göre bu ilişki “birbi-

rinden beslenen ve birbiri ile iç içe olan” şeklinde tanımlanmaktadır. Depresyon, inflamatuvar yanıtları tetiklerken yaşam koşullarını zorlaştıran sistemik birçok inflamatuvar hastalık da depresyon oluşumuna neden olmaktadır [9]. Bu duruma başka bir açıdan bakıldığında, psikiyatrik belirtilerin artışında, kronik hastalıkların varlığının ve seyrinin de rolü olabileceği belirtilmektedir. Kısaca, bu iki tablo arasında karşılıklı bir etkileşim bulunmaktadır. Depresyon ve inflamasyonun ortak etiolojisine yönelik yapılan bazı araştırmalarda, bozulmuş hücrel bağışıklığın ve inflamatuvar parametrelerdeki (TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP gibi) artışın rolü olduğu düşünülmektedir [14].

Peptid, protein ve glikopeptid yapısına sahip proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 TNF- $\alpha$ , INF-gama), inflamatuvar aktiviteyi arttıran sitokinler olarak sınıflandırılmakta ve bunlardan sadece IL-8 hem inflamatuvar hem de antiinflamatuvar aktivite göstermektedir. Kronik sitokin tedavisi alan hastalarda ve kronik inflamasyon görülen bireylerdeki yüksek sitokin düzeylerinin, depresyonun yanı sıra bazı davranışsal belirtilerle kendini gösteren nöropsikiyatrik bozukluklara yol açtığı görülmüştür [15, 21]. Örneğin interferon- $\alpha$  tedavisi alan bazı bireylerin, tedavi süresince depresif belirtilerde artış ve intihara teşebbüs gibi tedavinin kesilmesini gerektiren olumsuzluklar saptanmıştır [22].

Literatürde anksiyete, majör depresif bozukluklar ve depresif semptomlarla, inflamasyon arasındaki ilişkiyi doğrulayan çalışmalar mevcuttur [10, 11]. Söz konusu hipotezin oluşumuna etki eden faktörler ise literatürde farklı açılardan ele alınmaktadır [14,23]. Bunlardan biri, inflamasyonun, bireylerde “hastalık” hissi oluşturması ve devamlı hastalık düşüncesinin depresif belirtileri ortaya çıkarması üzerinedir [14]. Bir diğer yaklaşım ise proinflamatuvar sitokinler ile beyindeki serotonin transportunu sağlayan 5- hidroksi triptofan taşıyıcısı düzeyindeki artış arasında doğrudan bir ilişki olduğu yönündedir. Yapılan bazı prelinik çalışmalarda bu durumun, depresif semptomların oluşumu üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir [23].

### **Antidepresan İlaçların İnflamasyon Üzerine Etkileri**

Günümüzde klinikte kullanılan antidepresanlardan birinci kuşakta yer alan trisiklik antidepresanlar ve monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri ilk kullanılan antidepresanlardır. İkinci kuşak antidepresanlar ise özellikle son 20 yılda kullanımı gündeme gelmiş olan selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya serotonin reseptör antagonistleridir [24].

Literatürdeki *in vitro* çalışmalar incelendiğinde, birinci kuşak antidepresanlardan klomipramin ve ikinci kuşak antidepresanlardan fluoksetin gibi depresyon tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçların CRP ve proinflamatuvar sitokin düzeyinde azalma yaptığı görülürken, mirtazapin ve venlafaksin aksine yönde etki gösterdiği öne sürülmüştür [25]. TNF- $\alpha$  düzeyi artmış olan bireylerde antidepresan ilaçların inflamasyona etkisi incelendiğinde, antidepresan tedaviye yanıt veren hastaların TNF- $\alpha$  düzeyinde azalma görülmüştür. Bu azalma bireylerin IL-6 seviyelerindeki azalma ile paralellik göstermiştir [19]. Bazı antidepresanların sitokinler üzerinde “antisitokin” bir etki göstermesi de yine bu ilaçların antiinflamatuvar etkilerinin olabileceği ihtimalini düşündürmektedir [13].

Literatürdeki bazı trisiklik antidepresanların, MAO inhibitörlerinin ve selektif serotonin re-uptake inhibitörlerinin inflamasyon üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar aşağıda sunulmaktadır.

### ***Trisiklik Antidepresanlar***

Bu ilaçlar etkilerini serotonin, dopamin ve noröpinefrinin geri alımını doğrudan nörotransmitter transportörlerini inhibe ederek gösterirler [26]. Trisiklik antidepresanlardan imipraminin, IL-1 reseptör antagonistinin oluşumunu arttırarak dolaylı olarak antiinflamatuvar etki gösterdiği belirtilmiş ve 40 gün boyunca uygulanan imipramin, desimipramin, klomipramin ve amoksapinin sıçanlarda P maddesi seviyesinde azalmaya neden olarak IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır [13]. Bilinen antiinflamatuvar etkinin sadece sitokinlerle ilişkili değil aynı zamanda monosit ve makrofaj gibi temel bağışıklık hücrelerinin, nörotransmitterlerle etkileşerek veya immün hücrelerin konsantrasyonunda değişikliklere neden olarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Amitriptilin ve klomipraminin inflamasyona etkisi üzerine yapılan bir çalışmada, her iki ilacın da indometazine kıyasla düşük seviyede de olsa antiinflamatuvar etki gösterdiği bulunmuş ve bu etkinin klomipraminde daha anlamlı olduğu bildirilmiştir [27]. Sistemik antihistaminik ve kortikosteroid tedavisine dirençli vibratuvar anjiyoödemli bir hastada ise, düşük dozlarda amitriptilin tedavisine yanıt görülmüş ve bu durum tipik antidepresanların nöroinflamasyonu down regülasyonla azaltabileceği şeklinde yorumlanmıştır [28]. Bir başka klinik çalışmada da, majör depresif bozukluk tanısı konmuş kadın ve erkek hastalara uygulanan 12 haftalık essitalopram ve nortriptilin tedavisinin, CRP düzeyinde oluşturacağı değişikliklerin ve Montgomery-Åsberg depresyon ölçeğindeki değişikliklerin takibi yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda, CRP düzeylerinde düşüş görülen hastaların depresyon ölçeğinde de düzelme olduğu görülmüş ve bu durumun nortriptilin tedavisine kıyasla essitalopram tedavisinde daha belirgin olduğu tespit edilmiştir [29].

### ***MAO İnhibitörleri***

Literatürde MAO inhibitörü ilaçların inflamasyon üzerine etkileri ile ilgili yapılan kısıtlı çalışmalarda MAO enziminin inhibisyonunun inflamatuvar parametrelerde değişikliklere yol açabileceğine dair bazı veriler bulunmaktadır [30, 31]. Deneysel yanık modelinde MAO inhibisyonunun, iyileşmeyi sağladığı ve inflamatuvar ödemi azalttığı belirtilmektedir [32]. İnsan dental pulpasında yapılan deneysel bir diğer çalışmaya göre ise, dental pulpada bulunan MAO-B enziminin, MAO inhibitörü pargilin ile inhibisyonu sonucu, hücre hasarına neden olan hidrojen peroksit oluşumunda azalma görülmüştür. İlgili enzimin inhibisyonunun, hücre hasarına yol açan önemli bir parametreyi azaltması, MAO inhibitörlerinin antiinflamatuvar potansiyeli olabileceği yönünde yorumlanmıştır [20]. Bu iddiaların aksine, Chung ve ark. (2012) tarafından yapılan bir çalışmaya göre primer mikroglia hücrelerinde ve BV-2 mikroglia hücre hattında, MAO inhibitörü olan fenelzinin, lipopolisakkarit ile indüklenmiş nitrit oksit oluşumunu ve nükleer faktör kappa B aracılı proinflamatuvar sitokin oluşumunu arttırdığı belirtilmiştir. Ayrıca, yüksek dozda fenelzine maruz bırakılan primer mikroglial hücrelerde, diğer inflamatuvar parametrelerden TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın da arttığı görülmüştür [31].

### ***Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)***

SSRI grubu ilaçların etkilerinin, nöron membranında serotoninin geri alımını spesifik olarak bloke etmelerine ve böylelikle serotonin'in etkilerini arttırmalarına bağlı olduğuna inanılmaktadır [33]. En sık kullanılan SSRI ilaçlardan biri olan fluoksetinin antiinflamatuvar etkileri üzerine literatürde birçok çalışma bulunmaktadır [26, 34-36].

Fluoksetinin, glial hücrelerdeki proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1b ve IL-6) ekspresyonunu baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterdiğini belirten klinik ve deneysel çalışmalar bulunmaktadır [26]. Nazimek ve ark. göre (2016) fluoksetinin göstermiş olduğu antiinflamatuvar etki, makrofaj aktivasyonunu baskılayarak sitokin salınımının azalması aracılığıyla gerçekleşmektedir [35]. Klinik bir çalışmada hastalara fluoksetin verilmesinin ardından, ilaç konsantrasyonunun 3. saatte doruk seviyeye ulaştığı ve inflamasyonu önlediği belirtilmektedir [27]. Ayrıca akut depresyon geçiren bireylerin plazmasındaki yüksek IL-6 seviyelerinin, fluoksetin tedavisi ile düzeldiği görülmüştür [37]. İntermittan eksplosif bozukluğu olan hastaların ele alındığı başka bir klinik çalışmada ise önceki çalışmaların aksine, fluoksetin tedavisi gören hastaların plazmasındaki CRP ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri, tedavi öncesi ve sonrasında yapılan ölçümlerde fark göstermemektedir [38].

Yaygın olarak kullanılan bir diğer SSRI grubu ilaçtan sitalopramın ve türevi olan essitalopramın da inflamatuvar parametreler üzerine etkileri hakkında bazı çalışmalar bulunmaktadır [27, 34]. Majör depresif bozukluk tanısı konmuş ve düşük seviyede inflamasyon saptanmış bireylere uygulanan 12 haftalık essitalopram tedavisi neticesinde, bu bireylerdeki Montgomery-Åsberg depresyon ölçeğinde iyileşme sağlandığı ve bu iyileşmeye paralel olarak CRP düzeylerinin düştüğü görülmüştür [29]. Ancak başka bir çalışmada, sitalopramın sıçanlar üzerinde göstermiş olduğu antiinflamatuvar etkinin indometazine kıyasla istatistiksel olarak anlamsız olduğu belirtilmektedir [27].

### **Antiinflamatuvarlar İlaçların Depresyon Üzerine Etkisi**

Antiinflamatuvar ilaçların depresyon tedavisindeki muhtemel yardımcı rolü, literatürde popüler olan ve güncel olarak araştırılmaya devam edilen bir konudur. İnflamasyonun kontrolü için kullanılan ilaçların bir kısmının depresif bozuklukların tedavisinde etkili olup olmadığına yönelik çalışmalar bulunmaktadır [9]. Özellikle de makrofaj aktivasyonunun arttığı romatoid artrit gibi hastalıklarda antiinflamatuvar ilaç kullanımının, bu hastalıklarla eş zamanlı seyreden depresyon semptomlarında azalma sağlayabileceği iddia edilmektedir [35].

Literatürde, depresyon üzerine etkileri klinik ve deneysel olarak ele alınan bazı antiinflamatuvar ilaçlar ve ilgili veriler aşağıda belirtilmektedir.

### ***Selektif Siklooksijenaz-2 (COX-2) İnhibitörleri***

Selektif COX-2 inhibitörü olan selekoksib'in, ileri inflamatuvar hastalık tanısı konan bireylerdeki duygu durumunu düzelttiği ve bu düzelmenin diğer antiinflamatuvar ilaçlardan daha üstün olduğu bildirilmektedir [9]. Selekoksib tedavisinin majör depresif hastalardaki semptomları iyileştirici etkisi, tedavinin bu bireylerdeki IL-6 düzeyinde azalmaya yol açması ile ilişkilendirilmektedir [39]. Bir başka çalışmada da, bipolar bozukluğu olan bireylerde selekoksib kullanımının manik epizotların düzelmesinde etkili olduğu görülmektedir [40]. Majd ve ark. yaptığı bir klinik çalışmada ise sertralinle eş zamanlı selekoksib (200 mg/gün) kullanımının, erken dönem majör depresyonlu kadınlarda sertralin tedavisine yanıtı arttırdığı ve terapötik cevabı hızlandırdığı görülmüştür. Buna ilave olarak selekoksib kullanan grupta Hamilton depresyon ölçeğinde plaseboya kıyasla anlamlı bir azalma tespit edilmiştir [41]. Manik depresif tanısı konmuş bireyler üzerinde yapılan başka bir klinik çalışmada da selekoksib'in depresif semptomlar üzerine olan etkisinin hızlı olduğu, fakat bu etkinin kısa sürdüğü belirtilmektedir [42].

## ***Aspirin***

Sıklıkla kullanılan bir diğer antiinflamatuvar ilaç olan aspirinin, tek başına ya da antidepresan bir ilaçla kombine olarak kullanımının, depresyon tedavisindeki yeri ile alakalı güncel çalışmalar mevcuttur [39, 43]. Danimarka'da yapılan bir randomize klinik araştırmada, düşük dozda aspirin kullanımının, antidepresan tedavisiyle adjuvan olarak anlamlı düzeyde etkili olduğu görülmektedir [20]. Bir başka çalışmada ise, majör depresyon tedavisinde fluoksetinle kombine olarak aspirin kullanımının, güvenlik ve etkinlik düzeyinde fluoksetin monoterapisiyle benzer etki gösterdiği ve aspirin kullanımının duygudurum bozukluğu gidermede yardımcı olduğu belirtilmektedir [39]. Ayrıca aspirin tedavisinin, bipolar bozukluk semptomlarını orta düzeyde giderdiği bildirilmektedir [44]. Deneysel bir çalışmada, sıçanlara 28 gün boyunca uygulanan 10mg/kg aspirinin, hem tek başına hem de 10 mg/kg amitriptilin ile kombine kullanımının, depresyon üzerinde olumlu etkiler gösterdiği belirtilmektedir [43]. Bunu destekler nitelikteki bir başka deneysel çalışmada da sıçanlarda interferon-  $\alpha$ - 2b (6000 I.U./ kg, i.p) aracılı bir depresyon modeli oluşturulmuş ve 3 haftalık aspirin kullanımının (10 mg/kg p.o), depresyon üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda, serum kortizol düzeyinde azalma, beyin serotonin düzeyinde artma ve yüzme testinde immobilitede azalma saptanmış ve bu değişimler, depresyon düzeyinde düzelme olarak değerlendirilmiştir [45].

Literatürde aspirinin, depresyondaki antiinflamatuvar ve proinflamatuvar sitokin dengesini negatif etkileyebileceği ve antidepresan tedaviyi antagonize edebileceğine yönelik çalışmalar da bulunmaktadır [46]. Depresyon tedavisinde aspirinin yeri ile ilişkili yapılan gerek klinik çalışmaların, gerek ortaya sunulan hipotezlerin temel problematik noktası, bu çalışmaların akut depresyon vakalarında yapılmış olmasına bağlanmaktadır. Bu nedenle erken dönemde önleyici olabilecekleri fakat ileri safhalardaki depresyon tedavisindeki yeri ve etkililiği için daha detaylı verilere ihtiyaç olduğu belirtilmektedir [47].

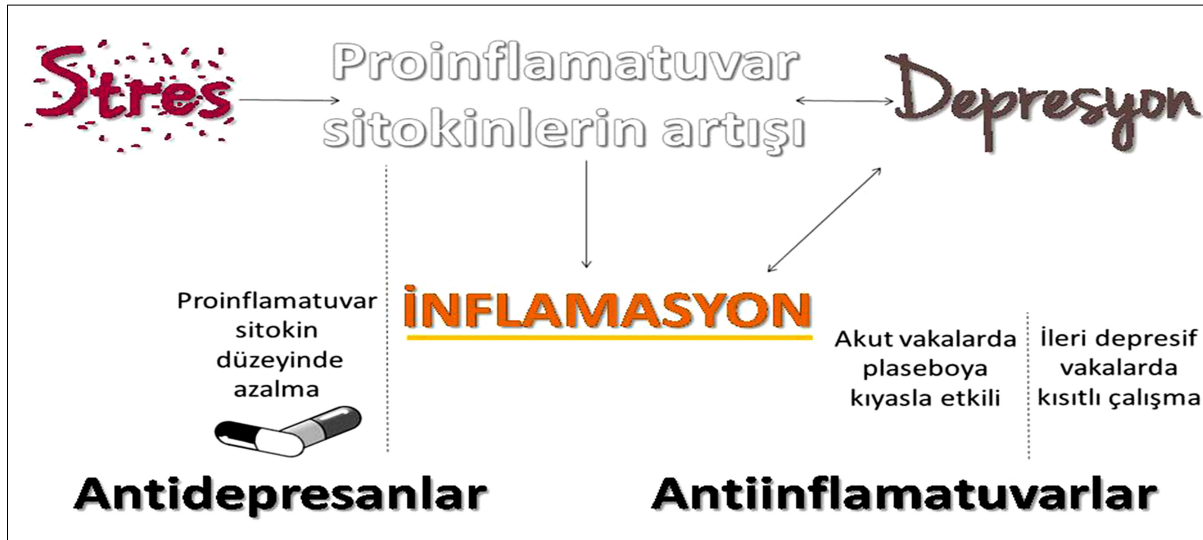
## ***TNF- $\alpha$ Antagonistleri***

TNF- $\alpha$  antagonisti olan etanersept'in incelendiği çalışmalarda, etanersept'in duygudurum düzeltici etkilerinin bulunduğu ve Beck depresyon ölçeğinde %50 azalma yaparak psöriazis tedavisinde etkili olduğu belirtilmektedir [15]. Fizyolojik ve patofizyolojik koşullarda, TNF-  $\alpha$ 'nın bloke olması sonucu serotonin transportunun azalabileceği ve buna bağlı olarak da depresif semptomlarda düzelme görülebileceği de literatürde rastlanan bir diğer görüştür [48]. Bu görüş doğrultusunda gerçekleştirilen bir klinik çalışmaya göre psöriazis tanısı konmuş bireylere uygulanan 6-8 haftalık etanercept tedavisi sonucunda, serotonin taşıyıcısı düzeyinde azalma görüldüğü bildirilmektedir [23]. Etanerseptin yanı sıra, adalimumab ve ustekinumab da orta ve ciddi düzeydeki psöriazis hastalarında depresif semptomların giderilmesinde etkili olarak değerlendirilmektedir [49].

Infliksimumabın ele alındığı bir klinik çalışmada ise, depresyon tedavisine dirençli bireylerde infliksimumab kullanımının Hamilton depresyon ölçeği düzeyinde bir farklılık oluşturmadığı ancak plaseboya kıyasla, CRP düzeyi yüksek hastalardaki depresif semptomlarda düzelme sağladığı görülmüştür [39]. Deneysel bir çalışmada ise haftada bir infliximab [5 mg/kg] ile tedavi edilen depresif sıçanların, TNF-  $\alpha$  düzeylerindeki azalmanın yanı sıra, depresyon göstergesi davranışlarında da önemli ölçüde azalma gözlemlenmiştir [50].

## Sonuç

Günümüze kadar yapılan gerek deneysel, gerek klinik çalışmalar doğrultusunda depresyon ve inflamasyonun altında yatan patofizyolojideki ortak nokta proinflamatuvar sitokinlerin artışıdır. Depresyonun inflamatuvar yanıtları tetiklediği ve bazı inflamatuvar hastalıkların da (psöriasis, romatoid artrit vb.) bireylerdeki depresif semptomları tetiklediğine dair yaygın bir kanı mevcuttur. Kısaca depresyon ve inflamasyon “birbirinden beslenen” iki patofizyolojik durumdur [9]. Şekil-2’de depresyon, inflamasyon ve her iki durumun da tedavisinde kullanılan ilaçların birbiri ile olan ilişkisi gösterilmiştir [13, 46, 47].



Şekil 2. Depresyon ve inflamasyonun proinflamatuvar sitokinler ile ilişkisi.

Antidepresanların periferik ve merkezi sinir sistemindeki sitokin oluşumu üzerine etkileri hakkında yeterli klinik veri olmamakla beraber “antisitokin” bir etki göstererek proinflamatuvar sitokinlerde azalmaya yol açtıkları düşünülmektedir [13]. Ancak, literatürdeki çalışmalar arasında bazı çelişkiler mevcuttur [25].

İnflamasyonun depresyon oluşumundaki rolü ile alakalı veriler klinik açıdan değerlendirildiğinde ise, kronik inflamatuvar hastalıkların seyri sebebi ile hastalarda depresif semptomların ortaya çıktığı düşünülmektedir. Nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonda antiinflamatuvarların kullanımını uygun görünse de, şu an için bu uygulama klinik olarak etkin bulunmamaktadır [51]. Bu noktada “alternatif” ya da yardımcı bir tedavi olarak antiinflamatuvar ilaçların depresyon tedavisinde kullanılıp kullanılmayacağı hala tartışmalıdır ve güncel tedavi yaklaşımları arasında antiinflamatuvar ilaçlar henüz yer almamaktadır.

Günümüze kadar elde edilen tüm bu veriler, hedefe yönelik yeni ilaç geliştirilebilmesi ve depresyon/ inflamasyona ait yeni patofizyolojik yolların keşfedilebilmesi açısından önemlidir. Ayrıca, proinflamatuvar sitokinler ve diğer inflamasyon göstergelerinin analizi depresyon teşhisi ve bireye özgü tedavi yaklaşımı açısından umut verici olabilir. Literatürde antiinflamatuvarların depresyon tedavisindeki kullanımına yönelik birçok veri olmasına rağmen, özellikle kronik depresyon vakaları üzerinde daha çok klinik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



## Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). Depression. Available from: [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/en/) [Accessed: 20 September 2016]
2. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant Use in Persons Aged 12 and Over: United States, 2005–2008. NCHS Data Brief 2011, No. 76.
3. Leff-Gelman P, Mancilla-Herrera I, Flores-Ramos M, Cruz-Fuentes C, Reyes-Grajeda JP et al. The Immune System and the Role of Inflammation in Perinatal Depression. *Neurosci. Bull* 2016,32(4):398–420.
4. Laitinen ML, Lönnroos E, Bell JS, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Use of antidepressants among community-dwelling persons with Alzheimer's disease: a nationwide register-based study. *International Psychogeriatrics* 2015, 27:4, 669–672.
5. Aydin N, Cetin M, Kurt E, Savas H, Acikel C et al. A report by Turkish Association for Psychopharmacology on the Psychotropic Drug Usage in Turkey and Medical, Ethical and Economical Consequences of Current Applications. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2013, 23(4):390-402.
6. Durukan E, İlhan MN, Bumin MA, Aycan S. Postpartum Depression Frequency and Quality of Life Among a Group of Mothers Having a Child Aged 2 Weeks-18 Months. *Balkan Med J* 2011, 28: 385-393.
7. Keskinoglu P, Pıçakçıefe M, Giray H, Bilgiç N, Uçku R, Tunca Z. Yaşlılarda depresif belirtiler ve risk etmenleri. *Genel Tıp Derg* 2006, 1: 21-26.
8. van Dooren FEP, Schram MT, Schalkwijk CG, Stehouwer CDA, Henry RMA et al. Associations of low grade inflammation and endothelial dysfunction with depression – The Maastricht Study. *Brain, Behavior, and Immunity* 2016, 56: 390–396.
9. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: Depression Fans the Flames and Feasts on the Heat. *AmJ Psychiatry* 2015, 172:1075–1091.
10. Muthuramalingam A, Menon V, Rajkumar RP, Negi VR. Is Depression an Inflammatory Disease? Findings from a Cross-sectional Study at a Tertiary Care Center. *Indian Journal of Psychological Medicine* 2016, 38:114-119.
11. Maldonado-Bouchard S, Peters K, Woller SA, Madahian B, Faghihi U, Patel S, Bake S, Hook MA. Inflammation is increased with anxiety- and depression-like signs in a rat model of spinal cord injury. *Brain, Behavior, and Immunity* 2016, 51:176–195.
12. Song J, Kim E, Kim CH, Song HT and Lee JE. The role of orexin in post-stroke inflammation, cognitive decline, and depression. *Molecular Brain* 2015, 8:16.
13. Gümrü S, Arıcioglu F. Inflammation in Depression: The Role of Cytokines. *MÜSBED* 2012, 2(3):103-107.
14. Yanartaş Ö, Bıçakcı E, Şenkal Z, Karaman K, Türkkan A et al. İnflamatuar Barsak Hastalıklarında Ruhsal Belirtiler ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Journal of Mood Disorders* 2014, 4(3): 115-121.
15. Sözeri Varma G. Neuroinflammatory Hypothesis in Major Depressive Disorder. *Current Approaches in Psychiatry* 2014, 6(1):1-9.
16. Bolu A, Erdem M, Balıkcı A, Bilgen AE, Akgül EÖ et al. Majör Depresyon Hastalarında Atak Sayısı ile Serum Haptoglobulin ve Neopterin Düzeyleri Arasındaki İlişki. *Journal of Mood Disorders* 2013, 3(1):1-7.
17. Widner B, Laich A, Sperner-Unterweger B, Ledochowski M, Fuchsa D. Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression—What is the link? *Brain, Behavior, and Immunity* 2002, 16:590–595.

18. Lee YA, Kang SG, Kim SH, Park SJ, Kim HN et al. Assessment of Lifestyle Effects on the Levels of Free Oxygen Radicals in the Korean Population. *Korean J Fam Med* 2012, 33:296-304.
19. Sahin C, Dursun S, Cetin M, Aricioglu F. The Neuroinflammation Perspective of Depression: Reuniting the Outstanding Mechanisms of the Pathophysiology. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2016, 26(2):196-206.
20. Köhler O, Petersen L, Mors O, Gasse C. Inflammation and depression: combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and NSAIDs or paracetamol and psychiatric outcomes. *Brain and Behavior* 2015, 5(8): e00338, doi: 10.1002/brb3.338.
21. Lai JS, Oldmeadow C, Hurea A, McEvoya M, Hiles SA et al. Inflammation mediates the association between fatty acid intake and depression in older men and women. *Nutrition Research* 2016, 36: 234-245.
22. Raison CL, Miller AH. Is Depression an Inflammatory Disorder? *Curr Psychiatry Rep* 2011, 13:467-475.
23. Krishnadas R, Nicol A, Sassarini J, Puri N, Burden AD et al. Circulating tumour necrosis factor is highly correlated with brainstem serotonin transporter availability in humans. *Brain, Behavior, and Immunity* 2015, 51:29-38.
24. Savcı V. Antidepresan İlaçların Farmakolojik Özellikleri, *J Int Med Sci*, 2(1):22-31, 2006.
25. Baumeister D, Ciufolini S, Mondelli V. Effects of psychotropic drugs on inflammation: consequence or mediator of therapeutic effects in psychiatric treatment? *Psychopharmacology* 2016, 233:1575-1589.
26. Ramirez K, Sheridan JF. Antidepressant imipramine diminishes stress-induced inflammation in the periphery and central nervous system and related anxiety- and depressive- like behaviors. *Brain Behav Immun* 2016, 57:293-303.
27. Koç F, Süleyman H, Polat B. The Anti-inflammatory Activity of Antidepressant Drugs in Rats. *The Eurasian Journal of Medicine* 2007, 39:169-172.
28. Guarneri F, Guarneri C, Marini HR. Amitriptyline and bromazepam in the treatment of vibratory angioedema: which role for neuroinflammation? *Dermatologic Therapy* 2014, 27: 361-364.
29. Uher R, Tansey KE, Dew T, Maier W, Mors O. An Inflammatory Biomarker as a Differential Predictor of Outcome of Depression Treatment With Escitalopram and Nortriptyline. *Am J Psychiatry* 2014, 171:1278-1286.
30. Vavilova T, Ostrovskaya I, Axenova L, Buneeva O, Medvedev A et al. Monoamine oxidase and semicarbazide sensitive amine oxidase activities in normal and inflamed human dental pulp. *Med Sci Monit* 2009, 15(10):289-292.
31. Chung HS, Kim H, Bae H. Phenelzine (Monoamine Oxidase Inhibitor) Increases Production of Nitric Oxide and Proinflammatory Cytokines via the NF- $\kappa$ B Pathway in Lipopolysaccharide-Activated Microglia Cells. *Neurochem Res* 2012, 37:2117-2124.
32. Spector WG, Willoughby DA. Suppression of increased capillary permeability in injury by monoamine oxidase inhibitors. *Nature* 1960, (9)186:162-3.
33. Rx Media Pharma®, International drug database, 2016.
34. Sacre S, Medghalchi M, Gregory B, Brennan F, Williams R. Fluoxetine and Citalopram Exhibit Potent Antiinflammatory Activity in Human and Murine Models of Rheumatoid Arthritis and Inhibit Toll-like Receptors. *Arthritis & Rheumatism* 2010, 62(3):683-693.
35. Nazimek K, Strobel S, Bryniarski P, Kozłowski M, Filipczak-Bryniarski I, Bryniarski K. The role of macrophages in anti-inflammatory activity of antidepressant drugs. *Immunobiology* 2016, doi: 10.1016/j.imbio.2016.07.001.

36. Kao CY, He Z, Zannas AS, Hahn O, Kühne C, Reichel JM et al. Fluoxetine treatment prevents the inflammatory response in a mouse model of posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 2016, 76:74-83.
37. Sluzewska A, Rybakowski J, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K. Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Ann. NY Acad. Sci* 1995,762 (1):474-47.
38. Coccaro EF, Lee R, Breen EC, Irwin MR. Inflammatory markers and chronic exposure to fluoxetine, divalproex, and placebo in intermittent explosive disorder. *Psychiatry Res* 2015, 229(3):844-9.
39. Bortolato B, Carvalho AF, Soczynska JK, Perini GI, McIntyre RS. The Involvement of TNF- $\alpha$  in Cognitive Dysfunction Associated with Major Depressive Disorder: An Opportunity for Domain Specific Treatments. *Current Neuropharmacology* 2015, 13:558-576.
40. Arabzadeh S, Ameli N, Zeinoddini A, Rezaei F, Farokhnia M, Mohammadinejad P, Ghaleiha A, Akhondzadeh S. Celecoxib adjunctive therapy for acute bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Bipolar Disord* 2015, 17: 606-614.
41. Majd M, Hashemian F, Hosseini SM, Vahdat Shariatpanahi M, Sharifi A. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Celecoxib Augmentation of Sertraline in Treatment of Drug-naive Depressed Women: A Pilot Study. *Iran J Pharm Res* 2015, 14(3):891-9.
42. Ayorech Z, Tracy DK, Baumeister D, Giaroli G. Taking the fuel out of the fire: Evidence for the use of anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders* 2015,174:467-478.
43. Bhatt S, Shukla P, Raval J, Goswami S. Role of Aspirin and Dexamethasone against Experimentally Induced Depression in Rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2016, 119:10-18.
44. Rosenblat JD, Kakar R, Berk M, Kessing LV, Vinberg M, Baune BT, Mansur RB, Brietzke E, Goldstein BI, McIntyre RS. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2016, 18: 89-101.
45. Bhatt S, Kilambi P, Patel P, Patel N, Panchal A, Shah G, Goswami S. Beneficial effect of aspirin against interferon- $\alpha$ -2b - induced depressive behavior in Sprague Dawley rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016, doi: 10.1111/1440-1681.12660.
46. Ghanizadeh A, Hedayati A. Augmentation of citalopram with aspirin for treating major depressive disorder, a double blind randomized placebo controlled clinical trial. *Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* 2014,13(2):108-111.
47. Baune BT. Are Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs Clinically Suitable for the Treatment of Symptoms in Depression-Associated Inflammation? *Curr Top Behav Neurosci* 2016, doi:10.1007/7854\_2016\_19.
48. Meyer, JH. Neuroimaging markers of cellular function in major depressive disorder: implications for therapeutics, personalized medicine, and prevention. *Clin. Pharmacol. Ther* 2012, 91:201-214.
49. Fleming P, Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C. Effect of biologics on depressive symptoms in patients with psoriasis: a systematic review. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology* 2015, 29:1063-1070.
50. Fu XY, Li HY, Jiang QS, Cui T, Jiang XH et al. Infliximab ameliorating depression-like behavior through inhibiting the activation of the IDO-HAAO pathway mediated by tumor necrosis factor- $\alpha$  in a rat model. *Neuro Report* 2016, 27:953-959.
51. Baune BT. Inflammation and neurodegenerative disorders: is there still hope for therapeutic intervention? *Curr Opin Psychiatry* 2015, 28(2):148-54.