

# Antidepresanlar, Sitokinler ve İmmün Sistem

Murat Kuloğlu \*, Sinay Önen\*\*, Sibel Aracı\*\*

\* Doç. Dr., Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara

\*\* Arş. Gör. Dr., Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Murat KULOĞLU

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Psikiyatri Kliniği

06800 Bilkent / ANKARA

Tel: 0312 2912525 3773/3784

E-posta: kuloglum@yahoo.com

## ÖZET

İmmünmodülatör olarak işlev gören sitokinlerin beyin üzerine etkileri ile, özellikle depresyonun enfeksiyona fizyolojik ve davranışsal yanıtları arasında yakın benzerlikler göze çarpmaktadır. Bu bulgular depresyonun psikoimmünolojik bir bozukluk olabileceğini düşündürmektedir. Antidepresanların etki mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir. Farklı antidepresanlarla tedavi, sitokinlerin tetiklediği depresyon benzeri biyolojik ve davranışsal değişikliklere karşı koruma sağlamaktadır. Bu anti-enflamatuvar profil, antidepresanların pro-anti-enflamatuvar sitokin düzeylerinde değişim ortaya çıkarmasına bağlı olabilir. Bu derlemede; antidepresanlar, sitokinler ve immün sistem arasındaki etkileşimi inceleyen araştırma yazıları taranmış ve özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** depresyon, antidepresanlar, sitokinler, immün sistem

## ABSTRACT

### Antidepressants, Cytokines and Immune System

There are similarities between the effects of cytokines functioning as an immunomodulator on the brain and depressions's physiological and behavioural responses to infection. These findings suggest that depression can be considered as an immunological disorder. The mechanisms underlying effects of antidepressants are unknown yet. Different antidepressant therapies provide protection against depression-like biological and behavioural changes triggered by cytokines. This anti-inflammatory profile may be due to the antidepressants revealing changes on the pro-anti-inflammatory cytokine levels. In this review; researches examining the interactions between antidepressants, cytokines and immune system are searched and summarized.

**Keywords:** depression, antidepressants, cytokines, immune system

## GİRİŞ

İmmün sistem ve Merkezi Sinir Sistemi (MSS) arasında hormonlar, peptidler ve nörotransmitterler aracılığı ile iki yönlü iletişim ağı olduğu yönünde güçlü kanıtlar vardır (Hansen-Grant ve ark. 1998). Merkezi (astrosit ve mikroglia) ve periferik bağışıklık hücrelerinin tetiklenmesi, bu hücrelerden bazı iletilerinin salıverilmesi ile sonuçlanır. Bunların başlıcaları interleukin (IL), interferon (IFN) ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi sitokinlerdir. Nitrik oksit (NO), prostaglandinler (PG), eksitator aminoasitler de bu süreçte rol oynayan diğer iletilerdir (Tuğlu ve Kara 2003).

Sitokinler immün hücreler tarafından üretilen, homeostazisi sağlamak üzere immün sistemin modulatorleri olarak diğer biyolojik sistemlerle ilişkiyi sağlayan immün-aktif moleküllerdir (Doksat 2003). Sitokinlerin merkezi ve periferik uygulanması ateş, uyku, yeme davranışları, hareket ve duygudurum üstüne etki eder. Sitokinler kan beyin bariyerinden geçemeyen büyük moleküllerdir, ancak MSS'e periferik sinirlerin uyarımı (örn. vagus siniri) ile beyinde sitokinlerin de novo sentezi sonucu ulaşabilirler (Tuğlu ve Kara 2003, Singh ve ark. 2006).

Sitokinlerin sınıflaması, gösterdikleri biyolojik et-

kinlikle ilişkilendirildiği için karışıklık gösterebilir. Benzer moleküle sahip iki ana grup olduğu söylenebilir. Bunlar pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinlerdir. IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler, pro-enflamatuar sitokinler olarak bilinir. Özgül olmayan immün yanıt, mikrobial ürünlerin vücuda girişinden hemen sonra başlar. Aktive edilmiş immün hücreler, C-reaktif protein ve haptoglobulin gibi akut faz reaktanlarının üretimini sağlayan ek immün hücreleri infeksiyon odağına çekmede kritik rolü olan pro-enflamatuar sitokinleri salgılar (Singh ve ark. 2006). Anti-enflamatuar sitokinler örneğin IL-4, IL-10, IL-13, immün yanıtı ve bazı sitokinlerin sentezini baskılayabilirler. IL-10'un temel biyolojik etkinliği, T hücrelerinden sitokin yapımını baskılamak olduğu için orijinal "sitokin sentez inhibitörü" olarak bilinir (Baggiolini ve ark. 1997).

INF- $\gamma$ , aktive edilmiş Th-1 benzeri lenfositler ve natural killer hücreleri tarafından üretilmekte olup diğer pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini tetiklemektedir. IL-10 ise, Th-1 ve Th-2 lenfositler, B lenfositler ve monositler gibi pek çok lökosit tarafından üretilir. IL-10 çok önemli anti-enflamatuar ve immün baskılayıcı özellikler göstermekte olup, Th-1 benzeri hücre fonksiyonlarını antagonize eder ve bundan dolayı bir negatif immün düzenleyici sitokin olarak bilinir. Bu nedenle, INF- $\gamma$  ve IL-10 üretimi arasındaki denge pro-enflamatuar veya anti-enflamatuar kapasitelerin tayininde kritik öneme sahiptir (Katsikis ve ark. 1995, Kenis ve Maes 2002).

İmmün sistemin etkilenmesi ve pro-enflamatuar sitokinlerin artmış üretiminin depresyonun etyopatogeneze ve semptomatolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Sluzewska ve ark. 1996a, Kenis ve Maes 2002). Nitekim INF- $\beta$  ve INF- $\gamma$ 'yı da içeren interferonlarla yapılan tedavi depresif semptomlara (Weinberg ve ark. 1988, Smith 1991), TNF- $\alpha$  ve IL-1 ise anksiyojen etkiye sebep olmaktadır (Connor ve ark. 1998). Eğer pro-enflamatuar sitokinlerin artmış üretimi depresyon etiolojisinde rol oynuyorsa, antidepresan tedavinin negatif immün düzenleyici etkileri olması beklenebilir.

Antidepresanlar, sitokinler ve immün sistem arasındaki etkileşimi gözden geçirmeyi amaçladığımız bu makalede, özellikle son yıllarda bu konu ile ilgili yayımlanan araştırma yazıları taranmış ve özetlenmiştir.

#### **ANTİDEPRESANLARA BAĞLI SİTOKİN ETKİNLİĞİ VE ÜRETİMİNDEKİ DEĞİŞİMLERİN MEKANİZMASI**

Antidepresanların sitokin üretimi ve hareketleri ile immün düzenleyici etkilerini gösterdikleri mekaniz-

malar henüz tam olarak bilinmemektedir, fakat mevcut deneysel ve klinik veriler birçok olasılık olduğunu öngörmektedir.

Majör depresyonda enflamatuar cevap sistemi yu-karıya ayarlanır (up-regulation). Bunun gerçekleşmesinde de pro-enflamatuar sitokinlerin aktivasyonu muhtemelen nedensel rol oynamakta, depresif semptomatolojiye yol açmakta, bu durum da antidepresanlarla düzelebilmektedir. Bu durum antidepresanların pro-enflamatuar sitokinlerin yapımını ve / veya eylemini bastırdıklarına delâlet eder (Doksat 2003).

Antidepresanların sitokinlerin etkilerini indirekt olarak zayıflatmasına neden olduğu diğer mekanizmalar merkezî reseptörlerle etkileşimleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Gerçekten bu ilâçlar siklooksijenaz ve endüklenebilir nitrik oksid sentaz (iNOS) gibi enzimleri inhibe ederek, pro-enflamatuar sitokinlerin merkezî etkilerine katkıda bulunan ve salıverilmesini arttıran PGE2 ve NO sentezini azaltırlar (Leonard 2001).

Depresif hastalarda plâzma ve BOS'ta PGE2 konsantrasyonlarının arttığını ileri süren kanıtlar vardır (Calabrese ve ark. 1986). Yaron ve arkadaşları (1999) in vitro olarak selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ve trisiklik antidepresanların (TSA) sinovial dokuda enflamatuar hücrelerden sitokin aracılı PGE2 ve NO sentezini azalttığını bildirmişlerdir. Benzer olarak, kronik in vivo fluksetin tedavisi lipopolisakkarid (LPS) aracılı splenik iNOS mRNA ekspresyonunu azaltmaktadır (Yirmiye ve ark. 1999). Ancak, bu etkilerin tüm antidepresan sınıflarının ortak bir özelliği olup olmadığı henüz belirsizdir (Castanon ve ark. 2002).

İmmün sistem aktivasyonu, triptofan metabolizmasını kinürenin ve kinolik asid sentezine doğru çeviren bir enzim olan indolamin 2,3-dioksijenaz aktivasyonu ile ilişkilidir. Sitokinler bu enzimi artırarak serotonin düzeyinde azalmaya, antidepresanlar ise, dolaylı olarak bu enzimi artırarak serotonin düzeylerinin artmasına katkıda bulunurlar (Leonard 2001, Castanon ve ark. 2002).

Renal hücreli karsinoma ya da malign melanomu olan 16 denekli bir çalışmada, INF- $\alpha$  ya da IL-2 ya da ikisini birlikte alanlarda sağaltımının seyri sırasında depresyon ciddiyetiyle orantılı olarak azalmış serum triptofan seviyeleri bulunmuştur (Capuron ve ark. 2002). Diğer bir çalışmada da, malign melanomlu hastalar INF- $\alpha$  sağaltımına başlamadan 2 hafta önce paroksetin veya plasebo grubuna randomize edilmiş ve tüm deneklerde kinürenin, neopterin ve kinürenin / neopterin oranında anlamlı artışlar sağlanmış (Capuron ve ark. 2003). Bu çalışmada plasebo alan hastalardaki triptofan seviyeleri nörovejetatif semptomlar-

la olmayıp, depresif, anksiyöz, bilişsel semptomlarla ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu, IFN- $\alpha$  alan deneklerde paroksetin'in antidepresan etkilerinin santral serotonerjik regülasyon ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Hem hayvanlarda hem de insanlarda, immün hücreler üzerinde serotonin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (Aune ve ark. 1994). Ayrıca serotonin de sitokin üretimini etkileyebileceği vurgulanmış ve insan periferik kan mononükleer hücrelerinden IFN- $\gamma$  ve monositlerinden TNF- $\alpha$  üretimini arttırdığı gösterilmiştir (Arzt ve ark. 1991). Diğer bir çalışmada ise, Kuber ve arkadaşları (2000b), p-klorofenilalanin'in (PCPA; bir serotonin sentez inhibitörüdür) hem IFN- $\gamma$  hem de IL-10 üretimini baskıladığını tesbit etmiştir. Ayrıca, fizyolojik konsantrasyonlarda düşük serotonin dozlarının IFN- $\gamma$  ve IL-2 üretimini tetikleyebileceği de öne sürülmüştür (Young ve ark. 1993). Bu veriler, normal immün fonksiyonlar ve optimal sitokin üretimi için intrasellüler serotonin ve düşük konsantrasyonda extrasellüler serotoninin gerekli olduğunu, fakat yüksek konsantrasyonlarda serotoninin immünsüpresif ve sitokin baskılayıcı özellikleri olduğunu öngörmektedir. Bu bulgular antidepresan ilaçlarla elde edilen bulgularla benzerlik göstermektedir (Kenis ve Maes 2002).

Lenfositlerin ve monositlerin mitojenlerle stimülasyon sonrası serotonin sentezi ve salıverme kabiliyetleri mevcuttur (Aune ve ark. 1994). Bu nedenle, immün hücrelerle in vitro çalışmalarda, LPS veya mitojenlerle uyarılma, hücre dışı serotonin konsantrasyonunda artışla sonuçlanmaktadır. İnsan immünoisitleri üzerindeki serotonerjik reseptörlerin varlığı, antidepresanların immün aktivitesi için potansiyel bir diğer mekanizma sağlamaktadır.

Makrofaj ve monositler, plateletlere benzer spesifik aktif 5-HT uptake sistemine sahiptir. T hücreleri, monositler, mast hücreleri ve plateletler serotonin kaynaklarıdır (Aune ve ark. 1994). Mitojenler (PHA) kadar, fluoksetin gibi bazı antidepresanlar da enkübasyon ortamında serotonin salıverilme yüzdesini artırır (Ferjan ve Erjavec 1996). Bu durum, yüksek hücre dışı serotonin konsantrasyonları ve bunu izleyen sitokin üretiminin baskılanması ile sonuçlanabilmektedir. Bu da antidepresanların in vitro kültür ortamına ilâve edildiklerinde sitokin salıverilmesini baskılamasını açıklayabilir (Kenis ve Maes 2002).

Uzamış farmakoterapinin, plateletlerden ve kan hücrelerinden serotonin salıverilmesinde azalma ve plazma serotonin seviyelerinde düşüş ile sonuçlanabildiği gösterilmiştir (Alvarez ve ark. 1999). Bu neden-

le, fizyolojik serotonin seviyeleri sitokin üretimi için şart olduğundan, bu konsantrasyonların azalması ve / veya hücre içi serotonin düşüklüğü, sitokin üretimi ve kan düzeylerinde aşağı-ayarlanma ile sonuçlanabilmektedir (Kenis ve Maes 2002).

#### **Bu sonuçlara göre**

● Serotoninin negatif immünoregülatuar etkiye sahip olduğu,

● Optimal IFN- $\gamma$  ve IL-10 sentezinde intrasellüler serotoninin önemli olduğu, oysa serum değerleri veya üzerindeki extrasellüler serotonin konsantrasyonlarının IFN- $\gamma$  üretimini baskılayabileceği,

● 5-HT 2A / 2C reseptörlerinin (5-HT1A olmayıp), IFN- $\gamma$  üretimi üzerinde serotonin aracılı etkilerinin olduğu,

● Antidepresan ilaçların IFN- $\gamma$  / IL10 oranı üzerine suprese edici etkisinin muhtemelen 5-HT'nin doğrudan etkileri ile ilişkili olmadığı ve 5-HT'nin belirgin olarak IFN- $\gamma$  üretimini suprese ettiği, oysa SSGİ, TSA, heterosiklik antidepresan (HSA) gibi farklı antidepresanların ortak aktivitesinin IFN- $\gamma$ 'yı azaltmaktansa IL-10 sekresyonunu arttırmak şeklinde olduğu vurgulanmıştır (Kenis ve Maes 2002).

Bir diğer muhtemel mekanizma cAMP ile ilişkili olabilir. Serotonin tarafından immünoisitler üzerindeki bazı 5-HT reseptörlerinin stimüle olması, adenilat siklaza'nın direkt aktivasyonu ile intrasellüler cAMP seviyelerini artırır. Artmış intrasellüler cAMP seviyelerinin IFN- $\gamma$  ve IL-10 üretiminde kritik rol oynadığı düşünülmektedir.

#### **Böylece cAMP arttırıcı ajanlar**

● IFN- $\gamma$  mRNA ekspresyonunu ve intrasellüler IFN- $\gamma$  ekspresyonunu inhibe eder.

● IL-10 mRNA ve intrasellüler IL-10 ekspresyonunu artırır.

● Monositlerdeki IL-10 mRNA ekspresyonunu yukarı ayarlar (Benbernou ve ark. 1997).

Xia ve arkadaşları (1996) TSAların, SSGİler kadar T lenfositlerindeki ve monositlerdeki intrasellüler cAMP konsantrasyonlarını yükselttiğini bildirmiştir. Dolayısıyla, immünoisitlerde antidepresanlarla ko-enkübe edilen IFN- $\gamma$  / IL10 oranındaki azalmanın, artmış cAMP seviyeleri sonucu olması olasıdır. Diğer bir çalışmada, fluoksetin'in farmakolojik konsantrasyonlarda, optimal koşullar sağlandığında T-lenfositlerde cAMP üretiminin arttırdığı bildirilmiştir (Edgar ve ark. 1999). cAMP'nin farmakolojik güçlendirilmesinin IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  gibi pro-enflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu aşağıya-ayarladığı ve IL-10'u arttırdı-

ğı genel bir görüştür. Bu nedenle, antidepresanlarca tetiklenen cAMP seviyeleri, IFN- $\gamma$  üretiminde azalma ve IL-10 salıverilmesinde artma ile sonuçlanabilir (Benbernou ve ark. 1997).

Yeni bir kuram ile yetişkin hippocampal nöroenezinin azalmasının majör depresyonun biyolojik ve hücrel temeline rol oynadığı varsayılmaktadır (Kempermann ve Kronenberg 2003). Bu nedenle depresyondan iyileşmenin antidepresanlar tarafından endüklenen artmış nöroenez oranlarıyla ilişkili olduğu hipotezleri ileri sürülmüştür (Castanon ve ark. 2002). Başlangıçta ekstrasellüler aktivite gösteren bütün antidepresan ilaçlar (örn. intrasellüler cAMP gibi transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu artırarak) sonuçta etkilerini intrasellüler mesajcı yolları kullanarak göstermektedirler (Hindmarch 2001). Bu etkiler, BDNF gibi nöroprotektif proteinleri kodlayan cAMP cevap elemanlarını içeren genlerin transkripsiyon aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır.

Uzun süreli antidepresan tedavinin, depresif hastalarda veya depresyonun hayvan modellerinde gözlenen belirtilerin düzelmesi şeklinde adaptif değişikliklere neden olduğu da gösterilmiştir (Castanon ve ark. 2002). Monje ve arkadaşları (2003), ışınlanmanın enflamasyon üzerinden nöroenezini inhibe edebileceğini ileri sürmüş ve nöral kök hücrelerin farklılaşmasını bloke ettiğini göstermişlerdir. Işınlanmanın, hippocampusta nöroenezisde azalmaya yol açan kök hücre ortamının yapısal mikro-çevresini değiştirdiği gösterilmiş olup, hem ışınlama hem de indometasin ile bakteriyel LPS enjeksiyonunun neden olduğu enflamasyon blokajının ise hippocampal nöroenezini yeniden sağlayabileceği bildirilmiştir. Santerelli ve arkadaşları (2003), fare modellerinde hippocampusun ışınlanmasının, antidepresan ilaçların nöroenezini destekleyen etkilerini engellediğini ve depresyon ile anksiyete benzeri davranışlara yol açabileceğini bildirmişlerdir.

### ANTİDEPRESANLARIN BEYİNDE SİTOKİNLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Glükokortikoidler beyinde sitokin ekspresyonu ve hareketlerinin değişimini sağlamaktadır (Goujon ve ark. 1995). Antidepresanların birçoğu sitokinlerin merkezî aktivitelerini (Linhorst ve Reul 1999) ve immün reaktiviteyi (Deleplanque ve Neveu 1995) düzenleyen merkezî monoaminerjik nörotransmisyonunda adaptif değişikliklere neden olmaktadır.

Antidepresanların beyindeki sitokin ekspresyonu üzerine etkilerini bildiren az sayıda çalışma mevcuttur. Suzuki ve arkadaşları (1996) imipramin, fluvoksa-

min ve maprotilin'in sıçan beyindeki birçok bölgede IL-1 $\beta$  ve IL-1Ra'nın mRNA seviyelerini arttırdığını tesbit etmiştir. IL-1Ra'nın mRNA ekspresyonunun IL-1 $\beta$ 'ya göre çok daha fazla artış göstermesi, beyinde antidepresanlara kronik mâruzîyetin bir IL-1 antagonisti aktivitenin ortaya çıkmasını endüklediğinin öne sürülmesine neden olmuştur. İlginç olarak, IL-1Ra mRNA'daki maksimum artış, antidepresanların klinik başlangıçlarına paralel olarak 28. günden itibaren gözlenmiştir. Fakat, birçok nöroleptiğin de bu sitokinlerin mRNA seviyelerini arttırabildiği bilindiğinden, antidepresanların etkileri spesifik olarak değerlendirilmemiştir (Suzuki ve ark. 1996).

TNF- $\alpha$  gibi bazı sitokinlerin nörotransmisyonunda fizyolojik rollerinin olduğu gösterilmiştir (Vitkovic ve ark. 2000). Bu nedenle, normâl sıçanların hipotalamus, lokus seruleus ve hippocampustaki nöronlarında düşük TNF- $\alpha$  seviyeleri bulunmuştur (Ignatowski ve Spengler, 1994). Akut dezipramin uygulaması, lokus seruleusta TNF- $\alpha$  mRNA birikimini ve hippocampus- ta TNF- $\alpha$  protein seviyelerini endüklemektedir (Ignatowski ve Spengler 1994). Kronik dezipramin uygulaması ise, total hipokampal TNF- $\alpha$  içeriğini arttırırken, lokus seruleusta ve hippocampusta nöronal-ilişkili TNF- $\alpha$ 'yı azaltmaktadır, fakat birikmiş TNF- $\alpha$  mRNA'larda bir değişiklik ortaya çıkarmamaktadır (Nickola ve ark. 2001). Bu durumun, antidepresan ilaç etkileri üzerindeki rolü gibi, TNF- $\alpha$  protein salıverilmesinde veya yıkımında bir artışa işaret edip etmediği belirsizdir (Kenis ve Maes 2002). Diğer yandan, TSAların ve SSGİnin TNF- $\alpha$ 'nın  $\alpha$ 2-adrenerjik reseptörlerle birlikte noradrenalin salıverilmesi üzerine düzenleyici etkilerini değiştirebileceği ileri sürülmektedir (Nickola ve ark. 2001).

Sitokinlerin intrasellüler cAMP konsantrasyonlarını (Xia ve ark. 1996) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) seviyelerini (Aloe ve ark. 1999) değiştirebildiği de bildirilmiştir. Nitekim antidepresanlar cAMP'yi arttırarak depresyonda azalmış olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörleri arttırmaktadır (Castanon ve ark. 2002).

### ANTİDEPRESANLARIN *İN VİTRO* SİTOKİN ÜRETİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

*In vitro* olarak, antidepresan ve duyudurum dengeleyicilerinin negatif immün düzenleyici etkileri olduğu gösterilmiştir. Xia ve arkadaşları (1996) imipramin, klomipramin ve sitalopram'ın izole monositler ve T-lenfositlerden sitokin salıverilmesi üzerine etkilerini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada tüm antidepresanlarla 24 saat enkübasyon incelenmiş, monositlerden



TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 üretiminde anlamlı azalma olduğu bulunmuş ve aynı etki, stimüle edilmiş T-lenfositlerden IL-2 ve IFN- $\gamma$  üretiminde de gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda SSGİ olan sitalopram'a kıyasla TSA olan imipramin ve klomipramin ile daha fazla inhibisyon bildirilmiştir.

Maes ve arkadaşları (1999a) klomipramin'in IFN- $\gamma$  salıverilmesini azalttığını, Kubera ve arkadaşları (2001a) ise imipramin'in IL-10 üretimini arttırdığını göstermiştir. Sonuçta TSAların, IL-10 üretimini arttırırken, TNF- $\alpha$  ve IL-1 ve Th-1 benzeri IFN- $\gamma$  gibi pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini baskıladıkları için, negatif immün düzenleyici etkilerinin olabileceği öne sürülmüştür. Aynı çalışmalarda sertralin'in ve fluoksetin'in, IFN- $\gamma$  üretimini anlamlı olarak azaltırken, IL-10 üretimini arttırdığı ve bu nedenle, her iki SSGİ'nin de IFN- $\gamma$  / IL-10 üretim oranını anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir.

Depresyonu olan hastalarda artmış serum IL-6 konsantrasyonları fluoksetin ile sürdürülen tedavilerde normâl seviyesine indiği gözlenmiştir (Sluzewska ve ark. 1995). Yine fluoksetin'in, en az 6 hafta yapılan tedavilerde, majör depresyonda akut faz cevabı suprese ettiği, böylece, haptogloblin ve fibrinojenin başlangıçtaki yüksek serum konsantrasyonlarının tedaviden sonra normâle döndüğü bildirilmiştir (Maes 1999a).

IFN- $\gamma$  ile indüklenmiş triptofan metabolizmasında değişikliğe bağlı depresyonda paroksetin kullanımı ile triptofanla ilişkili olarak depresif, anksiyöz ve kognitif bozukluk semptomlarında azalma (nörovegetatif ve somatik semptomlarda olmamakla birlikte) bildirilmiştir (Capuron ve ark. 2003). Yine IFN- $\gamma$  ile endüklenmiş IL-6 ve NO (mikroglial üretim) yapımının fluvoxamin, reboksetin ve imipramin kullanımı ile doza bağlı olarak önemli oranda baskılandığı tesbit edilmiştir (Hashioka ve ark. 2007).

Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü (SNGİ) olan venlafaksin IL-10 üretimini arttırırken (Kubera ve ark. 2001a), HSA olan trazodon IFN- $\gamma$  üretimini anlamlı olarak azaltmıştır (Maes ve ark. 1999a). Sonuçta her iki antidepresanın IFN- $\gamma$  / IL-10 üretim oranını azaltması önemi vurgulanmıştır.

Diğer bir çalışmada ise moklobemid'in uyarılmış IL-10 üretimini arttırırken, IFN- $\gamma$  üretimi üzerine etkisinin olmadığı bulunmuştur (Lin ve ark. 2000). İlginç olarak, moklobemid'in pro-enflamatuar sitokinler olan TNF- $\alpha$  ve IL-8'in spontan salıverilmesini baskıladığı gözlenmiştir. Bu veriler, moklobemid'in pro-enflamatuar sitokinleri baskılayıp, anti-enflamatuar sitokin üretimini arttırarak, anti-enflamatuar kapasitesinin olabileceğini göstermektedir (Kenis ve Ma-

es 2002).

Bir duygudurum dengeleyicisi olan lityum'un *in vitro* sitokin üretimi üzerine etkileri birçok çalışmanın konusu olmuştur. Bâzı çalışmalarda lityum'un periferik kan mononükleer hücrelerinden ve T-lenfositlerden IL-2 üretimini (Kucharz ve ark. 1993, Wu ve Yang 1991) ve monositlerden TNF- $\alpha$  arttırdığı (Kleinerman ve ark. 1989) bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada lityum'un monositlerden spontan ve LPS tarafından indüklenmiş IL-8 üretimini azalttığı gözlenmiştir (Mendino ve ark. 2000). Maes ve arkadaşları (1999b), stimüle edilmiş tam kanda lityum'un pro-enflamatuar sitokinler olan TNF- $\alpha$  ve IL-8 üretimini arttırdığını bildirmiştir. Yine lityum'un IL-4 ve IL-10 üretimini arttırarak ve IL-2 ve IFN- $\gamma$  üretimini azaltarak Th1 / Th2 dengesi arasında bir döngü oluşturduğu gösterilmiştir (Rapaport ve Manji 2001).

Depresyonda da, lityum'un bâzı immünosupresyon yapıcı etkilerinin olabileceği gösterilmiştir. Sluzewska ve arkadaşları (1997) majör depresyonu olan hastalarda lityum'un belirgin olarak CD8 T hücrelerini azalttığını ve dört haftalık tedaviden sonra B lenfosit sayısını belirgin olarak düşürdüğünü bildirmişlerdir. Lityum'un pro- ve anti-enflamatuar ajanların her ikisi üzerine olan belirgin etkisi belki lityum'un depresyon veya stres esnasında neden enflamatuar yanıt aktivasyonunu normâlize ederken (Sluzewska ve ark. 1997, Hornig ve ark. 1998), aynı zamanda immünosupresyon yaptığını (Bubak-Satora ve ark. 1994) açıklayabilir. Özet olarak, lityum hem pro- hem de anti-enflamatuar sitokin üretimini etkiliyor olabilir (Kenis ve Maes 2002).

Sonuçlar TSA, SSGİ, lityum, SNGİ, HSA ve RIMA gibi farklı tipteki antidepresan ilaçların, enflamatuar yanıt sistemi üzerinde benzer etkilere sâhip olduğunu ve negatif immün düzenleyici etkileri olduğunu göstermektedir. Bu etkiyi IL-10 üretimini arttırdığı için INF- $\gamma$  / IL-10 oranını belirgin olarak baskılayarak yapmaktadırlar (Kenis ve Maes 2002).

Diğer yandan, eğer sitokinler depresyona neden oluyorsa, onların antagonistleri antidepresan etki gösterebilir. Bu kuram bütünüyle doğrulanmış değildir. Deneysel çalışmalarda IL-1 antagonistlerinin öğrenilmiş çâresizlik durumunu azalttıkları bilinmektedir (Maier ve ark. 1999). Sitokin antagonistleri geniş bir yelpazede etkinlik gösterirler, örneğin IL-4 ve IL-10 etkinleşmiş monositlerden salınan çeşitli pro-enflamatuar sitokinleri inhibe eder. Klinik olarak antisitokinlerin depresyon üzerine etkilerinin anti-enflamatuar etkilerine paralel olduğu düşünülmektedir (Tuğlu ve Kara 2003).

## DEPRESİF HASTALARDA FARMAKOTERAPİ ÖNCESİ VE SONRASI SİTOKİN ÜRETİMİ

Weizman ve arkadaşları (1994) klomipramin tedavisinden 4 hafta sonra, tedavi öncesine göre periferik kan mononükleer hücreleri tarafından IL-1 $\beta$  üretiminin anlamlı olarak arttığını bildirmiştir. Bu çalışmada tedavi öncesi depresif hastalarda IL-1 $\beta$  ve IL-2 üretimindeki stimülasyon, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Rothermundt ve arkadaşları (2001a) sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında melânkolik tip depresyonlu hastalarda IFN- $\gamma$ , IL-2 ve IL-10 üretimi anlamlı olarak düşük olduğunu tesbit etmişlerdir. Tedavinin ikinci haftasından sonra bu sitokinlerin üretiminin normale döndüğü, ancak çalışmanın başında hastaların antidepresan tedavi gördüğü bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada ise IL-1 $\beta$  üretimi açısından melankolik ve non-melânkolik depresyonlu ve sağlıklı kontroller arasında herhangi bir fark bulunmazken, non-melânkolik depresyonlu hastalarda daha yüksek monosit sayıları tesbit edilmiştir (Rothermundt ve ark. 2001b). Bu çalışmanın sonucunda antidepresan tedavinin, IL-1 $\beta$  üretimini etkilemediği gözlenmiş olmasına rağmen, hastaların büyük çoğunluğunun çeşitli antidepresan tedaviler almakta olmasından dolayı antidepresan tedavinin IL-1 $\beta$  üretimi üzerine etkilerini gösteren sonuçların güvenilir olamayacağı vurgulanmıştır. Anisman ve arkadaşları (1999) ise başarılı sürekli antidepresan tedaviye rağmen distimik hastalarda artmış IL-1 $\beta$  üretimi olduğunu tesbit etmişlerdir.

Seidel ve arkadaşları (1995), antidepresan tedavi öncesi ve sonrasında, sağlıklı kontrollere kıyaslandığında hastalarda; IFN- $\gamma$  ve sIL-2R üretiminin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada 6 haftalık tedavi sonrası, IFN- $\gamma$ , sIL-2R, IL-2 ve IL-10 üretimi tedavi öncesi değerlere göre anlamlı olarak düşük tesbit edilmiştir. Diğer bir çalışmada ise, majör depresyonlu hastalarda moklobemid tedavisinin 4. ve 12. haftalarında periferik kan mononükleer hücrelerinden TNF- $\alpha$  salıverilmesi yönünden, sağlıklı kontrollerle tedavi öncesi hastalar arasında herhangi bir farklılığın olmadığı vurgulanmıştır (Landmann ve ark. 1997). Bunun yanında, 6 haftalık amitriptilin tedavisine yanıt veren hastalarda TNF- $\alpha$  salıverilmesinin anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (Kenis ve Maes 2002).

Majör depresif bozukluklu hastalarda sIL-2R, IL-8 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri ile antidepresan tedaviye yanıt arasındaki ilişkinin değerlendirildiği yeni bir çalışmada ise daha yüksek TNF- $\alpha$  seviyelerinin essitalopram ile tedaviye yanıtızlığın önceden tahmin

edilebilmesine olanak sağlayabileceğini ve tedaviye yanıt verenler ile vermeyenler arasında sIL-2R konsantrasyonlarında farklılığın olduğu gösterilmiştir (Eller ve ark. 2007).

## DEPRESYONUN HAYVAN MODELLERİNDE ANTİDEPRESANLAR VE SİTOKİNLER

Majör depresyonun patofizyolojisini araştırmak üzere birçok hayvan modeli geliştirilmiştir. Bu modeller anhedoni, azalmış sosyal aktivite, uyku bozuklukları, iştah değişiklikleri gibi depresyon benzeri semptomların tetiklenmesi ve bu belirtilerin antidepresan tedavi ile geri dönmesi temelinde değerlendirilmiştir (Kenis ve Maes 2002).

Hayvanlara LPS verilmesi sıklıkla hastalıklı davranış olarak nitelenen bir dizi belirtiyi tetiklemektedir. Azalmış gıda alımı, kilo kaybı, azalmış sosyal ve lökomotor aktivite ve anhedoni davranışsal belirtilerin bir parçasıdır (Dantzer ve Kelley 2007, Yirmiya ve ark. 1996). Hastalıklı davranış belirtileri, antidepresan tedavi ile etkin olarak azaltılabilir (Shen ve ark. 1999, Yirmiya ve ark. 2001). LPS tarafından tetiklenen proenflamatuar sitokin üretiminin bu fenomenin temelini oluşturduğu düşünülmektedir (Kenis ve Maes 2002).

Shen ve arkadaşları (1999) dezipramin ile kronik tedavinin LPS ile indüklenen TNF- $\alpha$  üretimini baskıladığını ancak IL-10 salıverilmesinin arttığını bildirmiştir. Aynı çalışmada dezipramin tedavisi ayrıca LPS tarafından tetiklenen davranışsal yanıtları da azaltmış, ancak paroksetin ve venlafaksin ile benzer etkiler gözlenmemiştir. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  üretiminin, imipramin ve dezipramin'le kronik tedavi sonrası azalması ve TSAların anti-enflamatuar etkileri ile açıklanmıştır. Bu tür hayvan modellerinde sitokin üretimi üzerine SSGİlerin etkisinin ise henüz belirsiz olduğu sonucuna varılmıştır.

Diğer bir çalışmada, atipik bir antidepresan olan tianeptin'in, LPS veya IL-1 $\beta$  verilmesi ile tetiklenen hastalıklı davranışların azaltılmasında etkili olduğu bulunmuştur (Castanon ve ark. 2001). Bu etkinin LPS veya IL-1 $\beta$ 'nın intra-serebro-ventriküler enjeksiyonu ile verilmesi sonrasında gözlenmemesi, tianeptin'in periferik sitokin hareketlerini azaltması ile öngörülebileceği bildirilmiştir. Yine son yıllarda yapılan bir çalışmada bupropion kullanımına bağlı olarak ratlarda LPS ile indüklenen TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  üretiminin baskılandığı bildirilmiştir (Brustolim ve ark. 2006).

Connor ve arkadaşları (2000), olfaktör bulbektomi yapılmış ratlara LPS verilmesi sonrası TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  üretiminin arttığını, dezipramin ile kronik tedavinin ise kontrol grubu ve şıçanlarda TNF- $\alpha$  ve

IL-1 $\beta$  üretimini azalttığını bildirmişlerdir. Ayrıca, strese mâruz kalan hayvanlarda kronik imipramin tedavisi sonrası splenositlerden IL-1 ve IL-2 üretimi anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (Kubera ve ark. 1996). Yine Kubera ve arkadaşları (2000a,c) TSAlardan amitriptilin ve desipramin'in, SSGİlerden fluoksetin ve sitalopram alımının uzamasının, normâl farelerde splenositlerden IL-10 üretiminin artışına neden olduğunu göstermişlerdir.

## SONUÇ

Mevcut kanıtlar majör depresyonun pro-enflamatuvar sitokinlerin yukarı-ayarlanması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu sitokinlerin majör depresif bozuklukta nedensel rolünün olup olmadığı henüz belirsizdir. Depresif hastalarda farmakoterapi öncesi ve sonrası sitokin seviyelerini karşılaştıran çalışmalar zaman zaman çelişkili sonuçlar göstermektedir.

Hastalar arasındaki bu farklılıkların nedeni kişilerin bağışıklık durumu ve enflamasyona verdikleri yanıt düzeyleri ile ilişkili olabileceği gibi uygulanan tedavinin niteliği (seçilen antidepresan vs.) ile de ilişkili olabilir. Ayrıca hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığın süresi, kullanılan farklı biyolojik tedaviler ve metodoloji yöntemleri ile değerlendirilmeye alınan sitokinlerin karakteristik özellikleri ve seviyelerinin ölçümündeki kısıtlılıklar sonuçları etkileyebilir (Tuğlu ve Kara 2003, Singh ve ark 2006).

Yine majör depresyondan muzdarip her hastanın da sitokin hipersekresyonu sergilemesi olası değildir. Bu nedenle hastaların, yüksek sitokin seviyeleri olan ve olmayan diye ayrılması gerekmektedir. İn vitro çalışmalar düşünüldüğünde, farklı sınıftan antidepresanların negatif immün düzenleyici etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bu veriler, antidepresanların pro-enflamatuvar sitokinleri aşağıya-ayarlarken, anti-enflamatuvar sitokinleri yukarıya-ayarladıklarını göstermektedir. Fakat bunların sitokin üretimi üzerindeki akut etkileri yansıttığı unutulmamalıdır. Antidepresanların gecikmiş klinik etki başlangıçları göz önüne alındığında, sadece antidepresanlara kronik mâruzîyetle ilgili çalışmalar anlamlı olabilir. Hayvan modelleri sitokin üretimi üzerine antidepresanların etkilerinin araştırılmasında uygun araçlar olabilir (Kenis ve Maes 2002).

Psikonöroimmünoloji hiç kuşkusuz hem duygu durum bozukluklarının patofizyolojisinde hem de antidepresanların farmakolojik etkilerinde yeni ufuklar açmaktadır. Ancak, antidepresanların gösterdiği immün etkilerin bir yan etki mi yoksa biyo-fizyolojik etkilerinin anlamlı bir parçası mı olduğu hâlen belirsizliğini korumaktadır.

## KAYNAKLAR

- Aloe L, Properzi F, Probert L, Akassoglou K, Kassiotis G, Micera A, Fiore M (1999) Learning abilities, NGF and BDNF brain levels in two lines of TNF- $\alpha$  transgenic mice, one characterized by neurological disorders, the other phenotypically normal. *Brain Res*; 840: 125–137.
- Alvarez JC, Gluck N, Fallet A, Gregoire A, Chevalier JF, Advenier C, Spreux-Varoquaux O (1999) Plasma serotonin level after 1 day of fluoxetine treatment: a biological predictor for antidepressant response? *Psychopharmacology (Berl)*; 143: 97–101.
- Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z (1999) Interleukin-1 beta production in dysthymia before and after pharmacotherapy. *Biol Psychiatry*; 46: 1649–1655.
- Arzt E, Costas M, Finkelman S, Nahmod VE (1991) Serotonin inhibition of tumor necrosis factor-alpha synthesis by human monocytes. *Life Sci*; 48: 2557–2562.
- Aune TM, Golden TW, McGrath KM (1994) Inhibitors of serotonin synthesis and antagonists of serotonin 1A receptors inhibit T lymphocyte function in vitro and cell-mediated immunity in vivo. *J Immunol*; 153: 489–498.
- Baggiolini M, Dewald B, Moser B (1997) Human chemokines: an update. *Ann Rev Immunol*; 15: 675–700.
- Benbernou N, Esnault S, Shin HCK, Fekkar H, Guenounou M (1997) Differential regulation of IFN- $\gamma$ , IL-10 and inducible nitric oxide synthase in human T-cells by cyclic AMP-dependent signal transduction pathway. *Immunology*; 91: 109–122.
- Brustolm D, Ribeiro-dos-Santos R, Kast RE, Altschuler EL, Soares MB (2006) A new chapter opens in anti-inflammatory treatments: the antidepressant bupropion lowers production of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in mice. *Int Immunopharmacol*; 6: 903–907.
- Bubak-Satora M, Skowron-Cendrak A, Kubera M, Holan V (1994) Protective effect of lithium on the stress-induced depression of cell-mediated immunity in mice. *Int J Immunopharmacol*; 16: 233–237.
- Calabrese JR, Skwerer RG, Barna B, Gullledge AD, Valenzuela R, Butkus A, Subichin S, Krupp NE (1986) Depression, immunocompetence, and prostaglandins of the E series. *Psychiatry Res*; 17: 41–47.
- Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, Miller AH (2002) Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacol*; 26: 643–652.
- Capuron L, Neuraute G, Musselman DL, Nemeroff CB, Fuchs D, Miller AH (2003) Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry*; 54: 906–914.
- Castanon N, Bluth RM, Dantzer R (2001) Chronic treatment with atypical antidepressant tianeptine attenuates sickness behavior induced by peripheral but not central lipopolysaccharide and interleukin-1beta in the rat. *Psychopharmacology*; 154: 50–60.
- Castanon N, Leonard BE, Neveu PJ, Yirmiya R (2002) Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain Behav Immun*; 16: 569–574.
- Connor TJ, Harkin, Kelly JP, Leonard BE (2000) Olfactory bulb

- tomy provokes a suppression of interleukin-1 $\beta$  and tumour necrosis factor- $\alpha$  production in response to an in vivo challenge with lipopolysaccharide: effect of chronic desipramine treatment. *Neuroimmunomodulation*; 7: 27–35.
- Connor TJ, Song C, Leonard BE, Merali Z, Anisman H (1998) An assesment of the effects of central interleukin-1 $\beta$ , -2, -6, and tumor necrosis factor- $\alpha$  administration on some behavioral, neurochemical, endocrine and immune parameters in the rat. *Neuroscience*; 84: 923–933.
- Dantzer R, Kelley KW (2007) Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*; 21: 153–60.
- Deleplanque B, Neveu PJ (1995) Immunological effects of neuropsychiatric substances. Guenounou M, editor. *Forum on Immunomodulators*. Paris: John Libbey Eurotext, 287–302.
- Doksat MK (2003) Evrimisel perspektiften depresyon ve sitokinler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*; 13: 97–108.
- Edgar VA, Sterin-Borda L, Cremaschi GA, Genaro AM (1999) Role of protein kinase C and cAMP in fluoxetine effects on human T-cell proliferation. *Eur J Pharmacol*; 372: 65–73.
- Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E (2008) Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 15: 32: 445–450.
- Ferjan I, Erjavec F (1996) Changes in histamine and serotonin secretion from rat peritoneal mast cells caused by antidepressants. *Inflamm Res*; 45: 141–144.
- Goujon E, Parnet P, Aubert A, Goodall G, Dantzer R (1995) Corticosterone regulates behavioural effects of lipopolysaccharide and interleukin-1 $\gamma$  in mice. *Am J Physiol*; 269: 154–159.
- Hansen-Grant SM, Pariante CM, Kalin NH (1998) Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Textbook of Psychopharmacology - Second Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 171–194.
- Hashioka S, Klegeris A, Monji A, Kato T, Sawada M, McGeer PL, Kanba S (2007) Antidepressants inhibit interferon- $\gamma$ -induced microglial production of IL-6 and nitric oxide. *Exp Neurol*; 206: 33–42.
- Hindmarch I (2001) Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. *Hum Psychopharmacol*; 16: 203–218.
- Hornig M, Goodman DB, Kamoun M, Amsterdam JD (1998) Positive and negative acute phase proteins in affective subtypes 49: 9–18.
- Ignatowski TA, Spengler RN (1994) Tumor necrosis factor- $\alpha$ : presynaptic sensitivity is modified after antidepressant drug administration. *Brain Res*; 665: 293–299.
- Kempermann G, Kronenberg G (2003) Depressed new neurons? Adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol Psychiatry*; 54: 499–503.
- Kenis G, Maes M (2002) Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol*; 5: 401–402.
- Kleinerman ES, Knowles RD, Blick MB, Zwelling LA (1989) Lithium chloride stimulates human monocytes to secrete tumor necrosis factor/cachectin. *J Leukoc Biol*; 46: 484–492.
- Kubera M, Holan V, Mathison R, Maes M (2000a) The effect of repeated amitriptyline and desipramine administration on cytokine release in C57BL / 6 mice. *Psychoneuroendocrinol*; 25: 785–797.
- Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Scharpe S, Maes M (2000b) Effects of serotonin and serotonergic agonists and antagonists on the production of interferon- $\gamma$  and interleukin-10. *Neuropsychopharmacology*; 23: 89–98.
- Kubera M, Lin AH, Kenis G, Bosmans E, Van Bockstaele D, Maes M (2001a) Anti-inflammatory effects of antidepressants through suppression of the Interferon- $\gamma$  / Interleukin-10 production ratio. *J Clin Psychopharmacol*; 21: 199–206.
- Kubera M, Simbirtsev A, Mathison R, Maes M (2000c) Effects of repeated fluoxetine and citalopram administration on cytokine release in C57BL / 6 mice. *Psychiatry Res*; 96: 255–266.
- Kubera M, Symbirtsev A, Basta-Kaim A, Borycz J, Roman A, Papp M, Claesson M (1996) Effect of chronic treatment with imipramine on interleukin 1 and interleukin 2 production by splenocytes obtained from rats subjected to a chronic mild stress model of depression. *Polish J Pharmacol*; 48: 503–523.
- Kucharz EJ, Sierakowski SJ, Goodwin JS (1993) Lithium in vitro enhances interleukin-2 production by T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Immunopharmacol Immunotoxicol*; 15: 515–523.
- Landmann R, Schaub B, Link S, Wacker HR (1997) Unaltered monocyte function in patients with major depression before and after three months of antidepressive therapy. *Biol Psychiatry*; 41: 675–681.
- Leonard BE (2001) The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 25: 767–780.
- Lin AH, Song C, Kenis G, Bosmans E, De Jongh R, Scharpe S, Maes M (2000) The in vitro immunosuppressive effects of moclobemide in healthy volunteers. *J Affect Disord*; 58: 69–74.
- Linthorst AC, Reul JM (1999) Inflammation and brain function under basal conditions and during long-term elevation of brain corticotropin-releasing hormone levels. *Adv Exp Med Biol*; 461: 129–152.
- Maes M, Song C, Lin AH, Bonaccorso S, Kenis G, De Jongh R, Bosmans E, Scharpe S (1999a) Negative immunoregulatory effects of antidepressants: inhibition of interferon- $\gamma$  and stimulation of interleukin-10 secretion. *Neuropsychopharmacol*; 20: 370–379.
- Maes M, Song C, Lin AH, Pioli R, Kenis G, Kubera M, Bosmans E (1999b) In vitro immunoregulatory effects of lithium in healthy volunteers. *Psychopharmacol (Berl)*; 143: 401–407.
- Maier SF, Nguyen KT, Deak T, Milligan ED, Watkins LR (1999) Stress learned helplessness and brain interleukin-1 $\beta$ . Dantzer R, editor. *Cytokines, Stress and Depression*. New York: Plenum, 224–233.
- Merendino RA, Arena A, Gangemi S, Ruello A, Losi E, Bene A, D'Ambrosio FP (2000) In vitro interleukin-8 production by monocytes treated with lithium chloride from breast cancer patients. *Tumor*; 86: 149–152.
- Monje ML, Toda H, Palmer TD (2003) Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science*; 302: 1760–1765.
- Nickola TJ, Ignatowski TA, Reynolds JL, Spengler RN (2001) Antidepressant drug-induced alterations in neuron-localized



- tumor necrosis factor- $\alpha$  mRNA and  $\alpha$ -2-adrenergic receptor sensitivity. *J Pharmacol Exp Ther*; 297: 680–687.
- Rapaport MH, Manji HK (2001) The effects of lithium on ex vivo cytokine production. *Biol Psychiatry*; 50: 217–224.
- Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M, Kirchner H (2001a) Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*; 251: 90–97.
- Rothermundt M, Arolt V, Peters M, Gutbrodt H, Fenker J, Kersting A, Kirchner H (2001b) Inflammatory markers in major depression and melancholia. *J Affect Disord*; 63: 93–102.
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*; 301: 805–809.
- Seidel A, Arolt V, Huntstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H (1995) Cytokine production and serum proteins in depression. *Scand J Immunol*; 41: 534–538.
- Shen Y, Connor TJ, Nolan Y, Kelly IP, Leonard BE (1999) Differential effect of chronic antidepressant treatment on lipopolysaccharide-induced depressive-like behavioural symptoms in the rat. *Life Sci*; 65: 1773–1786.
- Singh JB, Quiroz JA, Gould TD, Zarate CA, Manji HK (2006) Molecular and cellular neurobiology of severe mood disorders. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF, editors. *Textbook of Mood Disorders - First Edition*. London: American Psychiatric Publishing Inc, 197–218.
- Sluzewska A, Rybakowski J, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K (1996a) Indicators of immune activation in major depression. *Psychiat Res*; 64: 161–167.
- Sluzewska A, Rybakowski JK, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K (1995) Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Ann NY Acad Sci*; 762: 474–476.
- Sluzewska A, Sobieska M, Rybakowski J (1997) Changes in acute-phase proteins during lithium potentiation of antidepressants in refractory depression. *Neuropsychobiol*; 35: 123–127.
- Smith RS. (1991) The macrophage theory of depression. *Med Hypoth*; 35: 298–306.
- Suzuki E, Shintani F, Kanba S, Asai M, Nakaki T (1996) Induction of interleukin-1 receptor antagonist mRNA by chronic treatment with various psychotropics in widespread area of rat brain. *Neurosci Lett*; 215: 201–204.
- Tuğlu C, Kara SH (2003) Depresyon, sitokinler ve immün sistem. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*; 13: 142–150.
- Vitkovic L, Bockaert J, Jacque C (2000) “Inflammatory” cytokines: neuromodulators in normal brain? *J Neurochem*; 74: 457–471.
- Weinberg SB, Schulteis G, Fernando AG, Bakhit C, Martinez JL (1988) Decreased locomotor activity produced by repeated, but not single, administration of murine-recombinant interferon- $\gamma$  in mice. *Life Sci*; 42: 1085–1090.
- Weizman R, Laor N, Podiszwski E, Notti I, Djaldetti M, Bessler H (1994) Cytokine production in major depressed patients before and after clomipramine treatment. *Biol Psychiatry*; 35: 42–47.
- Wu YY, Yang XH (1991) Enhancement of interleukin-2 production in human and Gibbon T cells after in vitro treatment with lithium. *Proc Soc Exp Biol Med*; 198: 620–624.
- Xia Z, DePierre JW, Nassberger L (1996) Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  release in human blood monocytes and IL-2 and interferon- $\gamma$  in T cells. *Immunopharmacol*; 34: 27–37.
- Yaron I, Shirazi L, Judovich R, Levartovsky D, Caspi D, Yaron M (1999) Fluoxetine and amitriptyline inhibit nitric oxide, prostoglandin E2, and hyaluronic acid production in human synovial cells and synovial tissue culture. *Arthritis Rheum*; 42: 2561–2568.
- Yirmiya R (2001) Behavioral and psychological effects of immune activation: implications for depression due to a general medical condition. *Curr Opin Psychiatry*; 10: 470–476.
- Yirmiya R, Weidenfeld J, Pollak Y, Morag M, Morag A, Avitsur R, Barak O, Reichenberg A, Cohen E, Shavit Y, Ovadia H (1999) Cytokines, ‘depression due to a general medical condition’, and antidepressant drugs. *Adv Exp Med Biol*; 461: 283–316.
- Young MR, Kut JL, Coogan MP, Wright MA, Young ME, Matthews J (1993) Stimulation of splenic T-lymphocyte function by endogenous serotonin and by low-dose exogenous serotonin. *Immunology*; 80: 395–400.