

# Major Depresif Bozuklukta Nöroinflamatuvar Hipotez

## *Neuroinflammatory Hypothesis in Major Depressive Disorder*

Gülfizar Sözeri Varma

### Özet

Beyin hücreleri stres ve akut olaylar karşısında nöroinflamasyonu tetikleyerek ve inflamasyon yanıtını artırarak hücre hasarına, ölümüne ve dolayısıyla fonksiyonel yetersizliklere, davranışsal bozukluklara ve otonomik dengesizliklere yol açabilmektedir. İnflamatuvar süreçlerde önemli rol oynayan sitokinler nörotransmitter metabolizması, nöroendokrin işlevler ve sinaptik plastisiteyi etkilemektedir. Depresyonda inflamatuvar aktivitenin artmış olduğu kanıtlanmıştır. Depresyonda interleükin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktanları artmaktadır. Psikososyal stresörlere yanıt olarak ortaya çıkan bu immun değişiklikler geçicidir ve anti-inflamatuvar mekanizmalarla dengelenmektedir. Bununla birlikte, inflamatuvar yanıt kronikleşirse ya da dengelenemezse inflamasyon ve sitokinler davranışsal belirtilere ve major depresyon, anksiyete bozuklukları gibi nöropsikiyatrik hastalıklara yol açabilmektedir. Bu yazıda, major depresif bozuklukta inflamatuvar süreçlerde meydana gelen değişiklikler özetlenerek, farmakolojik ve psikoterapötik yaklaşımların bu değişiklikler üzerine etkileri gözden geçirilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Major depresif bozukluk, nöroinflamatuvar hipotez, tedavi.

### Abstract

Faced with stress and acute instances, brain cells trigger neuroinflammation and increase inflammation response and can cause cell damage, cell death and thereby functional insufficiencies, behavioral disorders and autonomic imbalances. Cytokines that play an important role in inflammatory processes affect neurotransmitter metabolism, neuroendocrine functions and synaptic plasticity. It has been proven that inflammatory activity increases in depression. Proinflammatory cytokines such as interleukin (IL)-1, IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  along with acute phase reactants increase in depression. If the inflammatory response becomes chronic and cannot be balanced, inflammation and cytokines may cause behavioral symptoms and neuropsychiatric disorders such as major depression and anxiety disorders. In this article, the changes that occur in inflammatory processes in depressive disorder will be summarized; the effects of pharmacologic and psychotherapeutic approaches on these changes will be reviewed.

**Key words:** Major depressive disorder, neuroinflammatory hypothesis, treatment.

**PSİKONÖROİMMÜNOLOJİ** alanında yapılan araştırmalar immun sistem ve santal sinir sistemi arasında iki yönlü bir ilişki (resiprokal etkileşim) olduğunu göstermektedir.[1] İmmun sistemin doğuştan (innate-özgül olmayan) ve adaptif (özgül) bölümleri

bulunmaktadır. Her iki bölümün hücrel ve humoral bileşenleri vardır, bu bölümlerden farklı sitokinler salgılanmaktadır. Özgül olmayan immün sistem tarafından üretilen sitokinlere interlökin (IL)-1, IL-6, tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$ , interferon (IFN)- $\alpha$ ; özgül immün sistem tarafından üretilen sitokinlere IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10 örnek verilebilir. Diğer taraftan, sitokinler infalamatuvar aktiviteyi arttıranlar-proinflatuvar sitokinler ve inflamatuvar aktiviteyi azaltan veya artan inflamatuvar aktiviteyi dengeleyenler anti-inflatuvar sitokinler olarak sınıflandırılabilir. Proinflatuvar sitokinler IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , INF-gama; anti-inflatuvar sitokinler (sitokin sentez inhibitörleri) IL-4, IL-10, IL-12, IL-13'tür. IL-8 gibi bazı sitokinler ise hem proinflatuvar hem antiinflatuvar özellik göstermektedir.[2-4]

Pro-inflatuvar sitokinler bir patojenle karşılaşmaya, doku hasarına ya da psiko-sosyal stresörlere yanıt olarak salgılanabilmekte, immün sistem ve beyin arasındaki iletişime aracılık etmektedir.[5] Proinflatuvar sitokinlerin artışı genellikle uyuma yöneliktir, geçicidir ve anti-inflatuvar mekanizmalar tarafından düzenlenmektedir. Bununla birlikte, kişi kronik sitokin tedavisi alyorsa, kişinin tıbbi hastalığa ya da strese maruziyeti kronikleşiyorsa (inflatuvar yanıt kronikleşirse ya da dengelenemezse), inflamasyon ve sitokinler davranışsal belirtilere, depresyon ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik bozukluklara yol açabilmektedir. Nöroinflatuvar hipotezde, depresyon etyopatogenezinde pro-inflatuvar sitokinlerin veya immün sistemin rolü olabileceği öne sürülmektedir.[4-7]

Bu çalışmada, major depresif bozuklukta inflamatuvar süreçlerde meydana gelen değişikliklerin özetlenmesi, sitokinlerin beyin işlevleri üzerine etkilerinin gözden geçirilmesi, antidepresanların inflamatuvar süreçler üzerine etkilerinin ve etki mekanizmalarının incelenmesi amaçlanmıştır.

## Major Depresif Bozuklukta İmmünite

Major depresif bozukluk (MDB) etyopatogenezinde inflamasyonun rolü farklı açılardan desteklenmektedir. MDB ve inflamasyon ilişkisini gösteren bulgular özetle şunlardır.[1,6-8]

1. Tıbbi bir hastalığın eşlik etmediği MDB'de inflamatuvar belirteçlerin ve proinflatuvar sitokin düzeylerinin yüksek olması,
2. İnflatuvar tıbbi hastalıklarda (romatoid artrit, otoimmün hastalıklar, kanser, enfeksiyon hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar gibi) MDB görülme sıklığının yüksek olması,
3. Postmortem çalışmalarda depresyondaki inflamatuvar süreçlerin desteklenmesi,
4. Bazı hastalıkların (kanser, viral enfeksiyonlar-hepatit C v.b.) interferon- $\alpha$  gibi sitokinlerle tedavisinde MDB gelişme riskinin yüksek olması,
5. İnfeksiyonda veya inflamasyonda proinflatuvar sitokinlerin artmasına yanıt olarak ortaya çıkan "hastalık davranışı" (sickness behaviour- halsizlik, yorgunluk, çökkünlük, iştah azalması, dikkat dağınıklığı vb. belirtiler) olarak adlandırılan durumun MDB'de görülmesi,
6. Psikotrop ilaçların özellikle antidepresanların inflamatuvar süreçler üzerine düzenleyici etkilerinin bulunmasıdır.

Uzun yıllar boyunca MDB'de bağışıklık yeteneğinin sadece azalma yönünde değiştiği varsayıyordu. Ancak yakın tarihte stresin ve MDB'nin bağışıklığı baskılamasına ek olarak inflamatuvar aktivasyona neden olduğu anlaşıldı. MDB'de lenfositler, B hücreleri

ve T hücrelerinin serum konsantrasyonları azalmaktadır. Otoantikörlerde artış olabilmektedir. Lenfosit proliferasyonu ve T naturel killer aktivitesi azalmakta veya bozulmaktadır (örneğin virüslere karşı yeterli lenfosit üretimi olmamaktadır).[3] Pozitif akut faz proteinleri (haptoglobulin, alfa1-antitripsin, C reaktif protein,  $\alpha$ 1 asit glikoprotein) artmakta, negatif akut faz proteinleri (albümin, transferrin) azalmaktadır. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi temel proinflamatuvar sitokinler depresif durumda ya da psikososyal bir stres etmenine yanıt olarak yükselmektedir.[3,9]

MDB'de sitokin düzeylerini araştıran bir meta analiz çalışmasında, Ocak 1967-Ocak 2008 yılları arasında yapılan araştırmalar incelenmiştir. Bu çalışmada, C reaktif protein (CRP), IL-1 ve IL-6 düzeylerini araştıran klinik örneklem ve toplum çalışmaları gözden geçirilmiştir. Bu analize depresyon tanısı SCID gibi standardize yöntemlerle konulmuş olan ve depresif belirtilerin şiddeti ölçeklerle değerlendirilen çalışmalar dahil edilmiştir. Depresyon ve IL-1, IL-6 ve CRP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.[10] Bir başka meta analizde, Haziran 1960-Ağustos 2009 arasındaki yayınlar değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya depresyon tanısı DSM-III-R ve DSM-IV'e göre konulan ve antidepresan ilaç kullanımı olmayan araştırmalar alınmıştır. Dışlama ölçütleri hastaların ek tıbbi hastalık varlığı (kanser, kalp hastalığı gibi) ve ek ilaç tedavisi kullanılması, çalışmada kontrol grubunun olmaması olarak belirlenmiştir. Belirlenen tarihlerde yayınlanan 136 araştırmaya ulaşılmış ancak 24 araştırma bu çalışmaya dahil edilmiştir. TNF- $\alpha$  düzeylerinin depresyonu olan grupta kontrol grubuna göre yüksek olduğu (13 çalışma, 438 hasta, 350 sağlıklı kontrol); IL-6 düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu (16 çalışma, 492 hasta, 400 sağlıklı kontrol); IL-1 $\beta$  düzeylerinin hasta ve kontrol grubu arasında farklı olmadığı (9 çalışma, 267 hasta, 246 sağlıklı kontrol); IL-4 düzeylerinin hasta ve sağlıklı kontrol arasında farklı olmadığı (5 çalışma, 154 hasta, 132 sağlıklı kontrol); IL-8 düzeylerinin hasta ve sağlıklı kontrol arasında farklı olmadığı (4 çalışma, 205 hasta, 177 sağlıklı kontrol); IL-10 düzeylerinin hasta ve sağlıklı kontrol arasında farklı olmadığı (6 çalışma, 171 hasta, 200 sağlıklı kontrol); INF- $\gamma$  düzeylerinin hasta ve sağlıklı kontrol arasında farklı olmadığı (4 çalışma, 131 hasta, 107 sağlıklı kontrol) tespit edilmiştir. Sonuç olarak MDB'de TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri yükseldiği, bu bulguların depresyonda immün sistem aktivasyonu olduğunu kanıtladığı kanaatine varılmıştır.[11]

Geniş örneklemlerli bir toplum çalışmasında (2861 birey), depresif belirtiler ile IL-6, TNF- $\alpha$  ve CRP arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada, depresif ve anksiyete belirtileri ölçeklerle değerlendirilmiştir. Hem depresyon hem de anksiyetenin somatik belirtileri ile IL-6, TNF- $\alpha$  ve CRP düzeyleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Depresyon ve anksiyetenin somatik belirtilerinin inflamasyonla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.[12] Buna karşın depresyon ve sitokinler arasında ilişki olmadığı bildirilen çalışmalar da bulunmaktadır.[13,14] Hocaoğlu ve arkadaşlarının 30 MDB'si olan hasta ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları bir çalışmada depresyon ve sağlıklı kontrol grubu arasında IL-1 $\beta$  , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  düzeyleri açısından farklılık saptanmamıştır.[14] Aksi yönde kanıtlar bulunsa da mevcut bulgular MDB etyopatogenezinde nöroinflamasyonun rolü olabileceğini düşündürmektedir.

## Sitokinler Depresif Belirtilere Nasıl Yol Açıyor?

Sitokinler hücreler arası iletişimde rol oynayan protein, peptid, glikopeptid yapısında geniş bir ailedir. İmmün yanıt, hematopoezis ve akut faz reaksiyonlarının düzenlenmesinde önemli

rol oynarlar. İmmün sistem aktivasyonunun düzenlenmesinde beyin ve nöroendokrin sistem arasındaki iletişimi sağlamaktadırlar. Sitokin üretimi ve salınımı olaylar zincirini başlatan bir tetikleyici olarak tanımlanabilir.[4]

Sitokinler beyinde nöron, mikroglia, astrositler tarafından üretilmektedir. Periferdeki sitokinler göreceli olarak büyük olduklarından kan-beyin bariyerini geçemezler. Ancak aktive monosit ve makrofajlardan salınan sitokinlerin beyne geçişleri koroid pleksus, sirkumventriküler organ aracılığıyla ve aktif transportla olabilmektedir. Sitokinler beyin üzerindeki etkileri sekonder mesajcıların (nitrik oksit (NO), prostaglandin E2 [PGE2]) aktivasyonu veya vagus siniri gibi afferent sinirler aracılığı ile gösterebilmektedir.[15] Ayrıca periferdeki aktif monositlerin beyin parankimine girmesi ile beyne geçiş gerçekleşmektedir. Sitokinler etkilerini nöroendokrin işlevler, hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen, nörotransmitter metabolizması, sinaptik plastisite ve hipokampal nörojenesis, duygudurum, motor aktivite, motivasyon, anksiyete ve alarm sistemini düzenleyen nöral döngüler üzerinden göstermektedir.[1,3,15-17] İnflamasyon, depresyona yol açan daha genel bir fizyolojik yanıtı/ortak yolu harekete geçirdiği düşünülebilir.

## Sitokinler ve HPA eksen

Bilindiği üzere stres temel olarak HPA eksen işlevlerini etkilemektedir. Stresle birlikte hipotalamustan kortikotropin releasing hormon (CRH) salınmakta, hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı uyarılmakta, adrenal korteksten glukokortikoidler (kortizol-antinörojenik) salınımı artar.[8] Bu sistemin işleyişi negatif geri bildirim mekanizması ile düzenlenir. Sitokinler glukokortikoid reseptörlerinde duyarsızlaşmaya yol açarak HPA ekseninde negatif geri bildirim mekanizmasının işlemlerini engellerler. Bu durum HPA eksen aktivitesini güçlü bir şekilde uyarılması ile sonuçlanır. Akut strese yanıt HPA eksenin aktivasyonu ile olmakta, ancak stres kronikleştiğinde uzun süreli sorunlar ortaya çıkmaktadır.[8,16,18]

## Sitokinler ve Nörotransmitter Metabolizması

Sitokinler özellikle serotonin başta olmak üzere monoamin metabolizmasında değişikliklere yol açmaktadır. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi sitokinler serotonin transporter (SERT) mRNA ve proteinlerinde upregülasyonuna yol açarlar. Sonuçta, serotonin nörotransmisyonu artmakta, serotonin miktarı hızlıca azalır. Serotonin/SERT ve inflamasyon arasındaki etkileşim depresyon oluşumunda ortak bir ve önemli bir nokta olabilir.[5,19]

Proinflamatuar sitokinler triptofan metabolizmasını değiştirerek triptofanın potansiyel nörotoksik metabolitlerinin (kinüreik asit, kinolinik asit) artmasına yol açar.[8] Triptofan serotoninin öncü maddesidir. 5-OH triptofan ve aminoasit dekarboksilaz enzimleri serotonin oluşumuna aracılık etmektedir. Diğer taraftan indolamin 2,3-dioksigenaz (IDO) enzimi aracılığı ile triptofandan kinürenin ve kinolinik asit meydana gelmektedir. Sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, INF-gama) merkezi ve periferik IDO enzim aktivitesini indüklerler. Bunun sonucunda triptofandan nörotoksik özellikler taşıyan kinürenin ve kinolinik asit oluşumu artmakta, triptofandan serotonin oluşumu azalmaktadır. Bu metabolitler glutamata bağlı nörotoksistitede artışa yol açarlar. Glutamat salınımının artması, glutamat geri alımının azalması, glutaminerjik aktivite artışı meydana gelir. Ayrıca beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotropik faktör-

lerin üretimi ve sinaptik plastisite azalır.[16,18] Sonuç olarak, inflamasyonda glutamata bağlı nörotoksinite artmakta ve proinflamatuvar sitokinler buna aracılık etmektedir.

## Sitokinler ve Hipokampal Nörogenesis

Hipokampus erişkin beyinde nörogenesisin devam ettiği bölgedir. İnflamatuvar aktivite ve proinflamatuvar sitokinler hipokampal nörogenesisini oldukça kuvvetli biçimde inhibe ederler.[1] MDB'de hipokampusta nörogenesisin azalmakta ve antidepresan tedavi ile iyileşme sağlanmaktadır. Depresyonda, beyin inflamatuvar süreçlerinde önemli rol oynayan mikrogliaların aktivitesi artmakta, aktive olmuş mikroglialardan TNF- $\alpha$  salınmakta ve artan IL-6 antinörojenik sinyalde anahtar bir rol oynamaktadır. TNF- $\alpha$  nöronal progenitör hücreler üzerinde antiproliferatif aktivite göstermektedir. Özellikle IL-6 ve TNF- $\alpha$  erişkin hipokampal nörogenesis üzerinde olumsuz etki etmektedir.[1,18]

## Sitokinler ve Nöral Döngüler

Duygudurumun düzenlenmesinde kortikal ve subkortikal beyin bölgeleri arasındaki nöral döngülerin önemli işlevleri olduğu bilinmektedir.[20] Bazal ganglionlar motor aktivite ve motivasyonda; anterior singulat korteks (ACC) depresyon (subgenual ACC), anksiyete ve uyarılmışlık (dorsal ACC) durumlarında önemli rol oynarlar.[21] Yapılan çalışmalarda, INF-gama ve bakteriyel endotoksin verilmesinden sonra bazal ganglionlarda metabolik aktivitenin ve kan akımının değiştiği, ortaya çıkan motor yaşlanmanın sitokinlerin bazal ganglionlardaki dopamin nörotransmisyonunu değiştirmesine bağlı olabileceği öne sürülmektedir. Bakteriyel endotoksin verildikten sonra subgenual ACC ve dorsal ACC aktivitesi artmaktadır.[23]

Özet olarak, bir stresörü takiben aşağıdaki olaylar zinciri meydana gelir:

1. Stresör varlığı (fiziksel ya da psikolojik)
2. CRH salınımının artması
3. Katekolamin salınımının artması
4. Makrofaj aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde artış
5. Monoamin metabolizmasında değişiklikler
6. Eksitotoksitenin artması
7. Nörotoksik faktörlerin üretimini azalması
8. Sonuç olarak depresif bozukluk, anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıkların ortaya çıkması

## Antidepresanlar ve Sitokinler: Klinik Çalışmalar

Antidepresanlar tedavi öncesi yüksek olan serum proinflamatuvar sitokin düzeylerini (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  ve INF- $\gamma$ ) azaltarak normale döndürürler.[9] Bu alanda yapılan klinik çalışmalardan örnekler Tablo 1'de sunulmuştur.

Yapılan bir meta analiz çalışmasında, antidepresanların TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  üzerine etkilerini araştıran yayınlar değerlendirilmiştir. Bu meta analize 22 çalışma dahil edilmiştir. Çalışmalar trisiklik antidepresanlar (TSA), serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve çoklu ilaç (8 çalışma) kullanımına göre sınıflandırılmıştır. Tedavi sonrası depresif belirtilerin azaldığı, TNF- $\alpha$  düzeylerinde değişiklik olmadığı, ancak IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerinin azaldığı belir-

lenmiştir. SSRI'ların IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerini azalttığı, diğer antidepresanların sitokin düzeylerinde azalmaya yol açmadığı tespit edilmiştir. Depresyon düzelirken sitokin düzeylerinin normalleştiği, sitokinlerin depresif belirtilerin oluşmasına katkıda bulunduğu, antidepresanların sitokin düzeylerini azaltması depresyonun iyileşmesine katkıda bulunuyor olabileceği vurgulanmıştır.[33]

Bazı hastalıkların (kanser, viral enfeksiyonlar-hepatit C gibi) sitokinlerle tedavisinde MDB gelişme riski yüksektir. İnterferon-sitokin tedavisine ek olarak antidepresan kullanılması sitokinlere bağlı gelişen duygudurum bozukluklarını belirgin olarak azaltmaktadır. Musselman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, malign melanom tanısı konulan ve yüksek doz interferon- $\alpha$  tedavisi planlanan 40 hasta çift kör randomize olarak 2 gruba ayrılmıştır.[34] İnterferon tedavisi başlanmadan 2 hafta önce bir gruba paroksetin diğerine plasebo ilaç başlanmış, tedaviye 12 hafta devam edilmiştir. Tedavi sonunda paroksetin alan grupta depresif ve anksiyete belirtilerinin plasebo alan gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu belirlenmiştir. Major depresyon oranı paroksetin alan grupta %11 (18 hastanın 2'si), plasebo alan grupta %45 (20 hastanın 9'u) olarak saptanmıştır. Paroksetinin yüksek doz interferon tedavisinin yol açtığı depresyon, anksiyete gibi belirtilerini önlediği sonucuna varılmıştır.

Çalışma sonuçları farklılık gösterse ve bazı çalışmalarda antidepresanların inflamatuvar parametrelerde değişikliğe yol açmadığı bildirilmiş olsa da antidepresanların inflamasyon üzerinde düzenleyici etkileri olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır.[35,36]

### ***Antidepresanların İmmünomodülatör Etkileri***

Antidepresanların immunomodülatör etkilerinin nasıl ortaya çıktığı henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte olası mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir.[3,9,38]

- Merkezi glukokortikoid reseptör ekspresyonunun düzenlenmesi
- Glukokortikoid aracıları geri bildirim mekanizmasının yeniden kurulması yani glukokortikoid reseptör duyarlılığının iyileştirilmesi
- Merkezi monoaminergic nörotransmisyonun uyumsal bir şekilde değiştirilmesi
- Sitokinlerin etki ettikleri reseptörlerde down regülasyon ve sitokinlerin santral etkilerine aracılık eden NO ve PDE2 sentezinin azaltılması
- IDO enzim aktivasyonunun değiştirilmesi
- Hücre içi ikincil haberci sisteminin, transkripsiyonun ve gen ekspresyonunun değiştirilmesi. Antidepresanlar, cAMP gibi transkripsiyon faktörlerinde artışa yol açmaktadır. Dolayısıyla cAMP'nin aktivasyonu BDNF gibi nörotrofik faktörlerin üretimini aktive etmektedir. Sitokinler cAMP konsantrasyonunu dolayısıyla BDNF düzeylerini azaltmaktadır. Antidepresanlar bu değişikliği geri döndürmekte, erişkin beyninde nörogenезisi değiştirmektedir.

Tüm bu bilgiler depresyon tedavisinde antidepresanların etkilerinin en azından bir bölümünün immün işlevleri üzerinden gerçekleşiyor olabileceğini düşündürmektedir.

### **Psikoterapiler ve İmmün Sistem**

Psikoterapötik girişimler stresin neden olduğu bağışıklık sistemi değişikliklerine karşı koruyucu olabilmektedir.[2] Stresin neden olduğu bağışıklık sistemi değişikliklerine karşı koruyucu iki faktör ortaya konulmuştur. Bunlar, sosyal destek ve kişinin stresörün bir dereceye kadar kendi kontrolü altında olduğunu algılamasıdır. İmmün düzensizlik-

lerle ilgili hastalıklarda en fazla araştırılmış iki psikoterapi yöntemi sosyal destek sağlayan grup psikoterapileri ve kişinin rahatsızlık yaratan etkeni algılama düzeyini artırma ve bu yolla kontrol düzeyini iyileştirmeyi amaçlayan yeni ifade teknikleri üreten bilişsel-davranışçı terapilerdir. Psikoterapötik girişimler depresif ve anksiyete belirtilerinin azalmasını sağladığı gibi bağışıklık sisteminin işleyişine ve fiziksel belirtilere de olumlu katkı sağlamaktadır.[2]

## Major Depresif Bozuklukta Antiinflamatuvar İlaçlar

TNF bloke eden ajanların (antiinflamatuvar ilaçların-infliximab ve etanercept gibi) inflamasyonu düzeltmesinden bağımsız olarak duygudurum düzeltici etkileri bulunmaktadır.[1] Psöriazisi olan hastalarda etanercept tedavisi ile Beck depresyon ölçeğinde %50 azalma olduğu belirlenmiş (plaseboda %39), bu iyileşmenin psöriazisinin düzelmesinden bağımsız olduğu vurgulanmıştır.[39] Tıbbi bir hastalığı olmayan depresyon hastalarında bir gruba yalnızca reboksetin, diğer gruba ek olarak anti inflamatuvar özelliği olan celecoxib (siklooksigenaz 2 inhibitörü) verilmiştir. Celecoxib alan grupta depresif belirtilerdeki düzelmelerin daha belirgin olduğu tespit edilmiştir.[40] Yakın gelecekte inflamasyonun kontrol altına alınmasını sağlayan ilaçların major depresif bozukluk tedavisindeki yeri olasılıkla daha çok tartışılacaktır.

## Sonuç

Son yıllarda, MDB'de proinflamatuvar sitokin düzeylerinin yükseldiğini destekleyen bulgular artmaktadır. Strese yanıt olarak artan proinflamatuvar sitokinler özellikle nöroendokrin ve nörotransmitter mekanizmalarında yol açtıkları değişiklikler sonucunda depresif belirtilere neden olabilmektedir Antidepresanlar depresyonun düzelmesine paralel olarak proinflamatuvar sitokin düzeylerinin azalmasıyla normalleşmesine katkıda bulunmaktadır. Özellikle SSRI'ların sitokinler üzerinde düzenleyici etkilerinin bulunduğu öne sürülmektedir. Antidepresanların inflamatuvar süreçler üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda genellikle kısa süreli sonuçların değerlendirildiği, sitokinler ile klinik özellikler arasındaki ilişkinin çok iyi tanımlanmadığı göze çarpmaktadır. Depresif atağın süresi, tekrarlayıcı doğası, şiddeti ve tedaviye direnç gibi konuların daha ayrıntılı değerlendirildiği uzun süreli çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Psikoterapilerin etkilerine yönelik az sayıda çalışma mevcuttur. Bu alanda yapılacak çalışmalar psikoterapilerin inflamatuvar süreçlere etkilerinin anlaşılmasına yardımcı olabilir.

## Kaynaklar

1. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther* 2011; 130:226-238.
2. Raison CL, Cowles MK, Miller AH. Immune system and central nervous system interactions. In Kaplan&Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9th edition (Eds BJ Sadock, VA Sadock, P Ruiz):175-197. Philadelphia, PA, Lippincott, Williams&Wilkins, 2009.
3. Tuğlu C, Kara SH. Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13:142-150.
4. Dinan TG. Inflammatory markers in depression. *Curr Opin Psychiatry* 2009; 22:32-36.
5. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:201-217.
6. Gümrü S, Arıoğlu F. Inflammation in depression: the role of cytokines. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2012; 2:103-107.

7. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:495-502.
8. Raedler TJ. Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2011; 24:519-525.
9. Janssen DG, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 201-215.
10. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009; 71:171-186.
11. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67:446-457.
12. Duivis HE, Vogelzangs N, Kupper N, de Jonge P, Penninx BW. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38:1573-1585.
13. Kocabaşoğlu N, Konuk N, Öztürk S, Bayar R. Akut faz proteinleri, immünite ve depresyon ilişkisi üzerine kontrollü bir çalışma. *Yeni Symposium* 2000; 36:83-87.
14. Hocaoğlu Ç, Kural B, Aliyazırcıoğlu R, Deger O, Cengiz S. IL-1  $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IFN-  $\gamma$ , TNF-  $\alpha$  and its relationship with lipid parameters in patients with major depression. *Metab Brain Dis* 2012; 27:425-430.
15. Doksat MK. Evrimsel perspektiften depresyon ve sitokinler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13:97-108.
16. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65:732-741.
17. Jones KA, Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Mol Cell Neurosci* 2013; 53:52-62.
18. Doksat K, Savrun M. Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisi ile ilgili son gelişmeler. *Yeni Symposium* 2002; 40:90-99.
19. Maes M, Ringel K, Kubera M, Berk M, Rybakowski J. Increased autoimmune activity against 5-HT: a key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression. *J Affect Disord* 2012; 136:386-392.
20. Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 1998; 49:341-361.
21. Mayberg HS. Brain imaging. In *Textbook of Mood Disorders* (Eds. DJ Stein, DJ Kupfer, AF Schatzberg):219-234. Arlington, VA, American Psychiatry Publishing, 2006.
22. Harrison NA, Brydon L, Walker C, Gray MA, Steptoe A, Critchley HD. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biol Psychiatry* 2009; 66:407-414.
23. Eisenberger NI, Lieberman MD. Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain. *Trends Cogn Sci* 2004; 8:294-300.
24. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22:370-379.
25. Piletz JE, Halaris A, Iqbal O, Hoppensteadt D, Fareed J, Zhu H et al. Pro-inflammatory biomarkers in depression: treatment with venlafaxine. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10:313-323.
26. Fornaro M, Martino M, Battaglia F, Colicchio S, Perugi G. Increase in IL-6 levels among major depressive disorder patients after a 6-week treatment with duloxetine 60 mg/day: a preliminary observation. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7:51-56.
27. Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:445-450.
28. Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E. Effects of bupropion augmentation on pro-inflammatory cytokines in escitalopram-resistant patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2009; 23:854-858.
29. Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, Bozkurt A, Cansever A, Uzun O et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clin Dev Immunol* 2007; 2007:76396.
30. Tuğlu C, Kara SH, Callyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology* 2003; 170:429-433.
31. Kagaya A, Kugaya A, Takebayashi M, Fukue-Saeki M, Saeki T, Yamawaki S et al. Plasma concentrations of interleukin-1beta, interleukin-6, soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor alpha of depressed patients in Japan. *Neuropsychobiology* 2001; 43:59-62.
32. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Antidepressant therapy and C-reactive protein levels. *Br J Psychiatry* 2006; 188:449-452.
33. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36:2452-2459.
34. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001; 344:961-966.



35. Landmann R, Schaub B, Link S, Wacker HR. Unaltered monocyte function in patients with major depression before and after three months of antidepressive therapy. *Biol Psychiatry* 1997; 41:675-681.
36. Brambilla F, Maggioni M. Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97:309-313.
37. Castanon N, Leonard BE, Neveu PJ, Yirmiya R. Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain Behav Immun* 2002; 16:569-574.
38. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; 367:29-35.
39. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Müller B et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006; 11:680-684.

---

**Gülfizar Sözer Varma**, Yrd. Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Denizli.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Gülfizar Sözer-Varma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Denizli, Turkey. E-mail: gvarma@pau.edu.tr

Yazar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

The author reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: [www.cappsy.org/archives/vol6/no1/](http://www.cappsy.org/archives/vol6/no1/)

Çevrimiçi yayım / Published online 07 Mayıs/May 07, 2013; doi:10.5455/cap.20130507091423

---