

Depresyon, Sitokinler ve Bağışıklık Sistemi

Cengiz Tuğlu¹, S. Hakan Kara²

ÖZET:

Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi

Merkezi sinir sistemi ile bağışıklık sistemi arasında peptidler, hormonlar ve diğer iletiler aracılığı ile doğrudan bir ilişki olduğu yönünde güçlü kanıtlar vardır. Bir çok araştırmada ruhsal stresin ve majör psikiyatrik hastalıkların bağışıklık yanıtına ve bağışıklık sistemi hastalıkları üzerine olası etkileri oldukça iyi çalışılmıştır. Sitokinler bağışıklık sistemi hormonları olarak değerlendirilen farklı protein gruplarıdır ve endokrin, elektrofizyolojik ve davranışsal olarak etkin oldukları bilinir. Periferik lökositlerden üretilen sitokinler, kan beyin bariyerini geçebilirler. Sitokinlerin merkezi ve periferik uygulanması ateş, uyku, yeme davranışı, hareket ve duygudurum üstüne etki eder. Bağışıklık sisteminin etkinleşmesi ve interlökin-1, interlökin-6, tümör nekroz faktör-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınması ile depresyonun etyolojisi arasında nedensel bir ilişki olduğuna ilişkin kanıtlar gittikçe artmaktadır. Antidepressanların etki mekanizması tam olarak bilinmese de sitokinleri ve diğer bağışıklık sistemi değişkenlerini azaltabileceğine ilişkin kanıtlar vardır. Antidepressanların etkinliğinde bağışıklık sistemini baskılamaları önemli olabilir. Bağışıklık-endokrin-nörotransmitter sistemlerinin kendi aralarındaki ilişkilerinin göz önünde bulundurulması, depresyon biyolojisi ve antidepressanların etki mekanizmasına ilişkin yeni kuramların oluşmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: depresyon, sitokin, bağışıklık sistemi, antidepressanlar

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003;13:142-150

ABSTRACT:

Depression, cytokines and immune system

There is strong evidence that the immune system and the central nervous system communicate bidirectionally via hormones, transmitters and peptides. Multiple studies have well documented the potential effect of psychological stress and a major psychiatric disorder on the immune response and the immune mediated disease. The cytokines are a diverse group of proteins that may be regarded as the hormones of the immune system. It is known that cytokines are endocrinologically, electrophysiologically, and behaviorally active. Cytokines produced from peripheral leukocytes can pass the blood-brain barrier into the brain. Central and peripheral administration of cytokines influence fever, sleep and eating behavior, locomotor and exploratory behavior, and the mood states. There has been increasing evidence to suggest that immunological activation and hypersecretion of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha may have a causal relationship with etiology of depression. Although the precise mechanism of antidepressants is uncertain, there is evidence that they can reduce the release of pro-inflammatory cytokines and other immunological parameters. Immune suppressive effects of antidepressants could be important for their mechanism of action. Consideration of inter-relationships between the immune-endocrine-neurotransmitter systems has been important in stimulating new concepts regarding both the biology of depression and the mechanism of action of antidepressants.

Key words: depression, cytokine, immune system, antidepressants

Bull Clin Psychopharmacol 2003;13:142-150

GİRİŞ

Bağışıklık sistemi ve merkezi sinir sistemi (MSS) arasında hormonlar, peptidler ve nörotransmitterler aracılığı ile doğrudan bir etkileşim vardır (1). Bağışıklık sistemiyle ilişkili hastalıklara ruhsal stresin ve majör depresyonun etkileri bir çok çalışmada araştırılmıştır (2,3). Bu çalışmalarda ortak görüş stres ve depresyonun bağışıklık sistemi üzerine olumsuz etki gösterdiği yönündedir (4-6). Bağışıklık sisteminde ortaya çıkan değişikliklerin stresin akut ya da kronik oluşuna göre farklılık gösterebileceği bildirilmektedir (7,8).

Diğer yandan depresyon, demans,

şizofreni gibi hastalıkların patofizyolojisine bağışıklık iletileri (immün mediyatörler) katkıda bulunuyor görünmektedir (1). Merkezi (astrozit ve mikroglialar) ve periferik bağışıklık hücrelerinin tetiklenmesi, bu hücrelerden bazı iletilerin salınımı ile sonuçlanır. Bunların başlıcaları, interlökin (IL), interferon (IFN) ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi sitokinlerdir. Nitrik oksit, prostaglandinler, eksitator aminoasitler bu süreçte rol oynayan diğer iletilerdir. Stres ve inflamasyon (otoimmün hastalık, alerjik reaksiyon, iskemi sonrası beyin hasarı) sitokin üretimine neden olur (9,10). Depresyonda görülen bazı belirtiler sitokinlerin arttığı hastalıklarda da görülebilir. Bağışıklık sisteminin baskılandığı sistemik lupus erite-

¹Yrd. Doç.Dr., ²Uzm. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Edirne

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Cengiz Tuğlu, Trakya Üniversitesi Tıp Fak., Psikiyatri AD, 22030 Edirne-Türkiye

Telefon / Phone: +90-284-235-7643 / 4217
Faks / Fax: +90-284-235-3881

Elektronik posta adresi / E-mail address: ctuglu@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 28 Mayıs 2003 / May 28, 2003

matozus (SLE) ve nörosifiliz gibi hastalıklarda psikiyatrik semptomların sık görülmesi depresyonun patofizyolojisinde bağışıklık sisteminin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Bununla ilgili görüşler, viral enfeksiyon (hepatit) veya kanser nedeni ile immünoterapi alan hastalarda görülen psikiyatrik değişikliklerle kendine destek bulunmuştur. IFN kullanımı "hastalık davranışı" (sickness behaviour) olarak bilinen emosyonel ve davranışsal değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (11). Bu sendrom yorgunluk, iştahsızlık, depresif duygulanım, umutsuzluk, sıkıntı, anhedoni, dikkat azalması, sosyal izolasyon ve intihar düşünceleri ile belirlidir.

Diğer yandan depresif hastalarla yapılan araştırmalar bağışıklık sisteminin depresyondaki rolüne ilişkin yeni kanıtlar sağlamıştır. Bu çalışmalarda, proinflatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF- α) ve bağışıklık hücrelerinin etkinliklerinin göstergesi olan akut faz reaktanlarının arttığı, bununla birlikte diğer bağışıklık sistemi işlevlerinde de değişiklikler olduğu bildirilmektedir (12,13).

Merkezi nörotransmitterler ile ilişkisi ve regülasyonunun stresten etkilenmesi, sitokinlerin majör psikiyatrik hastalıklardaki rolünün araştırılmasına neden olmuştur. En çok araştırılan ve bilgi birikiminin arttığı özgül alan majör depresyondur. Depresyon ve sitokinler arasındaki etkileşimi gözden geçirmeyi amaçladığımız bu makalede, özellikle son onbeş yıl içerisinde bu konu ile ilgili yayımlanan araştırma yazıları taranmış ve özetlenmiştir.

SİTOKİNLERİN YAPI VE İŞLEVLERİ

İlk keşfedilen sitokinlerden biri interferondur. Bağışıklık sistemi dışında başka hücreler tarafından da salgılanabilen ama aslında T hücreleri ile makrofajların ürünü olan IFN'lar, antiviral özellik taşıyan protein ailesindedir. Birçok sitokine başlangıçta tanımlayıcı adlar verilmiştir, fakat temel yapıları anlaşıldıkça, lökositler arasındaki haberciler anlamına gelen interlökin adı uygun görülmüştür. Rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen sitokinler tek başlarına ya da bir arada kan hastalıkları, kanser, ilik nakilleri ve bağışıklık yetmezliği olan durumlarda tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır (14).

Sitokin Sınıflaması

Sitokinlerin sınıflaması, gösterdikleri biyolojik etkinliklerle ilişkilendirildiği için karışıklık yaratıcı olabilir. Sınıflamada standardizasyona rağmen daha önce saptanmış sitokinlerin isimleri yerleştiği için değiştirilmemiştir. Benzer moleküle sahip iki ana grup olduğu söylenebilir. Bunlar proinflatuar ve antiinflatuar

var sitokinlerdir. Bu iki grubun işlevsel kapasitelerinin farklı olduğuna dikkat etmek gerekir. İlk önce tanımlanan IL-8'in ardından ona benzer moleküller sitokin olarak isimlendirilmiştir. Sitokinleri ayırt etmek için Yunan alfabesinde kullanılan harflerden son ekler kullanılır. Sürekli yenileri eklenmekle birlikte sayıları 40 dolayındadır(15).

Proinflatuar Sitokinler

IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler, proinflatuar sitokinler olarak bilinir ve inflamatuvar değişikliklerin oluşmasında, patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasında rol alırlar.

IL-1

IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki alt tipi vardır. Monositler, lenfositler, endotel hücreleri ve mikroglialar gibi bağışıklık sistemi hücrelerinden salınır. İnflamasyon, sepsis, diyabet, otoimmün hastalıklar ve osteoporoz oluşumunda etkisi olduğu düşünülmektedir.

IL-6

IL-6 değişik dokuların büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen, bir çok işlevi olan bir sitokindir. Hedef hücreye bağlı olarak büyümeyi uyaran, büyümeyi inhibe eden ve farklılaşmayı sağlayan etkinliğe sahiptir. IL-6'nın başlıca işlevleri arasında, B hücrelerinin farklılaşması (immünglobulin salınımı), değişik B hücrelerinde büyümeyi uyarma, hepatik akut faz yanıtına yol açma, makrofajlar ve T hücrelerinin etkinleşmesi ve farklılaşması ile nöronal farklılaşma sayılabilir. Sitokinler arası zengin iletişim (sitokin ağı) IL-6 üretimini düzenler (16).

TNF

TNF- α ve TNF- β isimli iki ayrı peptidten oluşmuştur. Biyolojik etkinlik yönünden aralarında fark yoktur. Çeşitli endojen iletiler TNF'nin salınımına neden olabilirler Proinflatuar sitokin reaksiyonu, ilk olarak IL-1 ve TNF - α salınımı ile başlamaktadır. TNF- α 'nın işlevleri arasında, lokal nötrofilik infiltrasyon, Schwartman reaksiyonu sonucu tümör nekrozu, endojen pirojen etki, akut faz reaktanlarında artış, kaşeksi, nötrofil ve anjiogenezise neden olma, endotelial hücreler ve astrositler üzerinde ICAM-1 ekspresyonu artışı sayılabilir.

Antiinflatuar sitokinler

Antiinflatuar sitokinler, örneğin IL-4, IL-10, IL-13 bağışıklık yanıtını ve bazı sitokinlerin sentezini baskılayabilirler. IL-10'un temel biyolojik etkinliği, T

hücrelerinden sitokin yapımını baskılamak olduğu için orjinal "sitokin sentez inhibitörü" olarak bilinir. Bazı sitokinler alışılmadık bir şekilde hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar etkinlik gösterebilirler (15). Örneğin IL-8, lokal inflamasyon sırasında nötrofil etkinliğini sağlayabilir. IL-8'in inflamasyon sahasında hızla çoğalması da inflamasyona nötrofil infiltrasyon yanıtını azaltıcı etki gösterir.

BEYİN İŞLEVLERİ VE SİTOKİNLER

Sitokinler çeşitli beyin işlevleri ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar, immünolojik, nörokimyasal, nöroendokrin ve davranışsal etkinliklerdir (17, 18). Merkezi sitokinlerin çoğu astrositlerden ve mikroglialardan salınmasına rağmen, nöronlarca da salınabileceğine ilişkin kanıtlar mevcuttur (19). Enfeksiyon ve yaralanma gibi özgül etkilerin yanında beyin kan akımı değişikliklerine bağlı olarak da sitokin salınımı değişebilmektedir (20). Beyinde değişik sitokin yolları mevcuttur. IL-2 yapımı, paraventricüler ve arkuat çekirdek gibi özgül hipotalamik yapılarda ve hipokampusu da içeren bir çok beyin bölümünde olur. İnsan beyninde özellikle hipotalamusta olmak üzere IL-1'in immünoaktif nöron bölümleri tanımlanmıştır.

İmmünolojik Etkiler

IL-1'in uyardığı insan astroglial hücrelerinden TNF- α , koloni stimulan faktör ve IL-6 üretimi gösterilmiştir (21,22). Farelerde IL-1 β 'nin serebrovasküler enjeksiyonu sonucu serbest lenfositlerin uyardığı natural killer (NK) sayısında azalma ve IL-6 salınımında artma olduğu gösterilmiştir (23,24). IL-1'in doğrudan beyne enjeksiyonu astrogliozisi uyarır ve yeni damar oluşumuna neden olur.

Nörokimyasal Etkiler

Hayvan beyninde nöroimmünolojik değişikliklerin görülmesi, özgül nörokimyasal değişikliklerin de olabileceğini düşündürmüştür (25,26). Sitokinlerin sistemik enjeksiyonundan sonra da benzer etkiler görülebilir. Dunn ve Wang (27), farelere IL-1 β enjeksiyonundan sonra saatler içinde beyin 5-hidroksiindolasetikasit (5-HIAA) ve daha az olarak 3-4 dihidroksifenilasetikasit (DOPAC) konsantrasyonlarında artış olduğunu göstermiştir. Benzer sonuçlar IL-2 ve IL-6 için de bildirilmiştir. Bununla birlikte TNF- α ve IFN'un aynı etkiyi oluşturmadığı görülmektedir.

Nöroendokrin Etkiler

Enfeksiyonun Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal (HHA)

Eksen'de etkinlik artışına neden olduğu bilinmekle birlikte, yinede bu mekanizma tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değildir (28). Bir çok araştırmacı IL-1 etkinliğini kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), adeno-kortikotropik hormon ve kortikosteroid artışı ile ilişkilendirmiştir (29,30). IL-6, TNF- α ve IFN'un da insanlarda ve kemirgenlerde HHA eksen uyarılmasına neden olmaktadır (31).

Diğer yandan sitokin zincirinin başlattığı aşırı immün/inflamatuar yanıt hiperkolesterolemi ile sonuçlanan HHA eksen etkinliği ile negatif geribildirim mekanizması tarafından baskılanır. Sitokinlerin, HHA eksen ve hipotalamo hipofizer gonadal eksen üzerinde düzenleyici etkisi olduğuna ilişkin kanıtlar vardır (32).

Davranışsal Etkiler

Enfeksiyon ve yaralanmaya karşı organizmanın gösterdiği özgül uyum davranışı, hücresel ve moleküler düzeydeki değişikliklerle belirlidir ve homeostazinin sağlanması için de gereklidir. Enfeksiyona bağlı uykuda artış, iştah azalması, azalmış cinsel istek gibi davranışsal değişiklikler özgül sitokin etkisine bağlı "hastalık davranışı" olarak bilinir (33). Bu davranışlar akut enfeksiyon ve travma sonucu ortaya çıkan sağlığı korumaya yönelik uyum davranışlarıdır. Son 10 yıl içinde somnolans ve yorgunluğun enfeksiyonla ilişkisi daha iyi tanımlanmıştır. Artık mikroorganizmaların ve endotoksinlerin IL-1 düzeyini artırdığı, IL-1'in de beyinde somnojenik etkinliği sağlayan nörohormon ve nörotransmitterleri artırdığına ilişkin bilgiler artmaktadır (19). Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda beyin omurilik sıvısında IL-1'in pik yapması ile yavaş dalga uykusunun başlaması arasında bir ilişki bulunmuştur (34). Enfeksiyon sırasında sitokinler uyku regülasyonunda rol oynamaktadır. Somnojenik etkinlik için araştırmalar IL-1 üzerinde yoğunlaşmışsa da TNF- α ve IFN etkinliği hakkında da kanıtlar vardır (35). Uyku regülasyonu, biyolojik aminler, nöropeptidler ve nörotransmitterlerin etkilediği karmaşık bir fenomendir.

Stres ve Sitokin Salınımı

Ruhsal stresin sitokin salınımını etkilediği, travma ve enfeksiyonun yanı sıra ruhsal stresin sitokin salınımını etkilediği bilinmektedir. Weiss ve arkadaşları (23), stres modeli oluşturdukları farelerde lenfositlerden in vitro IL-2 ve IFN yapımının stres altında olmayan farelerden oldukça fazla olduğunu bulmuşlardır. Adrenal bezleri çıkarılan farelerde olduğu gibi bu etki geniş oranda glikokortikoidlerden bağımsız olarak gelişir. Bu araştırmacılar, oluşan etkileri sadece immüno-supresif etkiye bağlamak yerine, sitokin yapımına neden olan öznel şartlara vurgu yapmışlardır. LeMay

ve arkadaşları (36), 1990 yılında ruhsal strese maruz bırakılan farelerde bir dizi deneysel çalışma yapmıştır. Strese maruz kaldıktan sonra 30 dakika içinde plazma IL-6 düzeyi artmaktadır.

Ruhsal stresin sitokin salınımını etkilediği bir çok çalışmada gösterilmiştir (23). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda araştırmacılar doğal ya da düzenlenmiş ortamlarda (ör. Alzheimer hastalarına bakım verenler gibi) denekleri ruhsal strese maruz bırakmışlar ve sitokin düzeylerini ölçmüşlerdir (37,38). Çoğunlukla bir ya da daha fazla sitokin, sitokin reseptörleri ve mRNA ölçümleri yapılmıştır (39). Sonuçlar farklılık göstermektedir.

DEPRESYON, STRES VE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

Depresyonda Bağışıklık Sisteminin Baskılanması

Depresyon üzerinde yapılan araştırmalar hücre baskılanmanın depresyona eşlik ettiğini göstermektedir. Majör depresyonu olan hastalarda lenfosit sayısında azalma, antijen artışı ve lenfosit mitojen yanıtında körelme bildirilmiştir (2). Bununla birlikte birtakım çelişkili sonuçlar da mevcuttur. Bu durumun depresif semptomların şiddetindeki değişikliğe ve/veya depresyonun görüldüğü anksiyete, alkolizm ve şizofrenideki gibi ikincil durumlara bağlı olduğu sonucu ağırlık kazanmaktadır. Antidepresanlar, diğer ilaçların kullanımı ve hastaneye yatış lenfosit yanıtını etkilemektedir (3). Örneğin bir çalışmada, bipolar ve unipolar depresyonu olan hastaların bir doz mitojene verdikleri yanıtta farklılık bulunmakla birlikte, yüksek doz kullanıldığında bipolar hastaların unipolar hastalardan ve kontrol grubundan daha yüksek lenfosit yanıtı verdiği gösterilmiştir (40). Bundan başka dolaşan lenfosit miktarındaki azalma unipolar hastalarda, bipolar ve kontrol grubuna göre daha yaygın görülmektedir.

Bir çok klinik çalışmada şiddetli depresyon ve bağışıklık sistemi baskılanması arasındaki ilişki desteklenmektedir (37). Bununla birlikte ayaktan izlenen depresyon hastalarında toplam T lenfosit miktarında azalma gösterilmesine rağmen, bazı T hücre alt tiplerinde ve etkinliğinde artış olduğu ancak lenfosit üretim kapasitesinde kontrol grubuna göre anlamlı değişikliklerin olmadığı gösterilmiştir. Endojen depresyon tanısı konan ve ilaç kullanmayan hastalarda nötrofil fagositlerde azalma bildirilmiştir (41). Bazı hayvan modellerinde (olfaktör bulbektomi yapılmış farelerde ve çeşitli öğrenilmiş çaresizlik modellerinde) nötrofil fagositozun, strese yanıtın duysal belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (42). Depresif bozuklukta en şiddetli hücre

işlev değişimi NK (Natural Killer) hücre sitotoksitesinde azalma olmasına rağmen, bütün çalışmalarda NK miktarında değişiklik olduğu gösterilememiştir.

Depresyonda İnflamatuvar Yanıt

Hücre baskılanmaya karşın, depresif hastalarda immün-inflamatuvar yanıt görülür. Otoimmün yanıt görülen endojen depresyonlu hastalarda yüksek oranda antinükleer faktörler gösterilmiştir. Bu hücrelerin ürettiği IgA, IgM, IgE majör depresyonlu hastalarda artmış olabilir. Diğer yandan hücre baskılanması depresyonda etkinleşmiş olabilir. Bu durum monosit fagositozu ve sayısının artmasını, toplam lökosit ve nötrofil sayısında artışı, etkinleşmiş T hücrelerinin (CD₂₅ ve HLA-DR+) miktarında artışı, CD₄⁺ hücrelerinde ve CD₄/CD₈ hücre oranlarında artışı içerir.

Hücre baskılanmasının etkinleşmesinin özgül belirleyicilerinden olan neopterin konsantrasyonu depresyon hastalarında kontrollere göre dikkat çekici oranda yüksektir (43). Bundan başka, mitojenin indüklediği mononükleer hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokin yapımı (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ gibi) ve sitokin reseptörleri (IL-RA, sIL-6R ve sIL-2R) depresif hastalarda yüksek orandadır. Ek olarak, pozitif akut faz proteinlerinde (haptoglobin, α -1-antitripsin, α -1-asitlikoprotein, c-reaktif protein [CRP]) artma ve negatif akut faz proteinlerinde (albümin ve transferrin) azalma da bu hastalarda dikkati çeken değişikliklerdendir (43). Bu değişiklikler, depresif bozuklukta bağışıklık sisteminin etkinleştiğini düşündürmektedir.

Depresyonda Monosit/Makrofaj ve T Lenfosit Etkinlik Artışı

Depresyonda, IL-2R, CD₄, CD₂₅ ve HLA-DR + T hücre artışı, T hücre etkinliğini gösterir. Bu durum, depresyonda monosit miktarında ve monosit fagositozunda artışı düşündürmektedir. Bundan başka IL-1RA artışı esnasında T hücre ve monosit aktivasyonu IFN- γ üretimine neden olur, bu da nötrofil ve total lökosit sayısında artışla pozitif ilişkilidir. Stres yanıtı sırasında IL-1RA'nın serum konsantrasyonu da artar. Farelerde tedavi öncesi IL-1RA kortikosteron artışı baskılayabilir ve stresin neden olduğu bağışıklıkta baskılanmayı önleyebilir. Böylece depresyonda IL-1RA artışı, diğer bağışıklık ve endokrin sistemlerindeki değişiklikleri tetikleyen stres benzeri yanıtı düşündürür. Ek olarak depresif hastalarda etkinleşmiş monositlerden salınan IL-6'nın artışı büyük ölçüde lökosit/nötrofil oranı ve akut faz proteinlerindeki artışla paralel görünmektedir.

Depresif bozuklukta bağışıklık sistemi baskılanma-

sının, glukokortikoid ve prostaglandin sekresyonu ile artan proinflamatuvar sitokinler nedeniyle olduğu dikkat çekmektedir. Bu kanıtlar depresyona eşlik eden immün-inflamatuvar yanıtta, etkinleşmiş monosit/makrofaj oranının ve T lenfositlerinden salınan aşırı sitokin yapımının neden olduğuna işaret etmektedir.

Stres ve Bağışıklık Sistemi

DeneySEL çalışmalarda, stresi izleyen bağışıklık sistemi baskılanmasının depresyondakine benzer olduğu dikkat çekmektedir. Örneğin, mitojene azalmış lenfosit yanıtı, NK hücre sitotoksitesi ve nötrofil fagositozu deneySEL hayvan modellerinde bildirilmiştir. İlmümlü ve akut stres, bazı bağışıklık sistemi işlevlerini artırmakta iken kronik ve şiddetli stres hücreSEL bağışıklık işlevlerini baskılamaktadır.

Stres ve depresyon lökosit ve nötrofil miktarında artışa ve lenfosit miktarında azalmaya neden olur. İnsan çalışmalarda, uzay yolculuğu yapanlarda lenfosit proliferasyonu baskılanmakta ve lökosit ve nötrofilleri artırmakta iken, acı çeken, yakınlarını kaybeden veya boşanan kişilerde (kronik travmatik yaşantılar) hücreSEL bağışıklık işlevlerinde azalma gösterilmiştir (44).

HücreSEL işlevlerdeki değişiklikler gibi, akut faz protein konsantrasyonlarındaki değişiklikler de depresyona eşlik eder. Fiziksel ve ruhsal stresten sonra plazma IL-1, IL-1A, IL-6, IL-6R ve TNF- α düzeylerinde artış bildirilmiştir (43). Bu değişiklikler şiddetli ve kontrol edilemeyen bağışıklık yanıtını akla getirmektedir. Böylece stres yanıtı sırasında görülen sitokin yapımı artışına benzer inflamatuvar yanıtlar oluşmaktadır.

DEPRESYONDA SİTOKİNLERİN ROLÜ

Depresyon Otoimmün Bir Hastalık mıdır?

Birçok otoimmün hastalığa depresif semptomlar eşlik eder. Örneğin SLE, otoimmün tirodit, postpartum tirodit, romatoid artrit hastalarında emosyonel stres, anksiyete, ruhsal problemler ve bilişsel yetersizlik görülebilir. Otoimmün hastalığı olan farelerde, hayvan modellerinde görülen depresyona benzer davranışsal değişiklikler dikkati çekmektedir. Ek olarak çeşitli çalışmalar antidepresan tedavinin depresif semptomları ve otoimmün yanıtı azalttığını göstermektedir (45). T hücrelerinin neden olduğu otoimmün bozukluk olan multipl sklerozda bir antidepresan olan rolipramın etkili olması ilgi çekicidir. Doza bağlı olarak antidepresan etki gösteren rolipram, bu hastalarda T hücrelerinden salınan TNF- α ve IFN- γ 'yı azaltmaktadır. Çok

yüksek dozda rolipram lenfosit proliferasyonunu baskılamaktadır. Farelerde oluşturulmuş deneySEL ensefalomiyelitte kronik rolipram kullanımı nörolojik semptomların ortaya çıkmasını önlemekte ve kan TNF- α konsantrasyonunda düşmeye neden olmaktadır (46). Otoimmün antikor üretimi normal olarak otoimmün hastalıklarda artmıştır. Gelişen immün toleransa yanıt verebilen otoantikörlerin kontrolü T hücrelerindedir. Depresyonda, artan antikor, antifosfotidil serin ve tromblastin düzeyleri saptanmıştır. Son on yılda bir çok psikiyatrik ve nörolojik çalışma depresyonla ilişkili inflamatuvar yanıtta odaklanmıştır. Depresyonun makrofaj teorisi bütün bu değişikliklerden sitokinlerin makrofajlardan aşırı salınımının sorumlu olduğunu öne sürmektedir (47). Bulunan kanıtlar depresyondaki bağışıklık sistemi değişikliklerin otoimmün hastalıklara benzediği görüşünü kuvvetlendirmektedir. Bununla birlikte depresyonda görülen hücreSEL işlevlerdeki (lenfosit ve NK hücreleri) baskılanma otoimmün hastalıklarda görülen değişikliklerden farklıdır.

Depresyon patofizyolojisinde bağışıklık sisteminin etkili olabileceğine ilişkin daha sağlam kanıtlar, IFN- γ gibi terapötik ajanların kanser ve viral enfeksiyon (hepatit gibi) tedavisinde kullanılmasıyla ortaya çıkmıştır. IFN kullanımı "hastalık davranışı" ile ilişkilendirilmiştir (11). Bir çalışmada IFN kullanan 85 hastanın % 37'sinde depresyon geliştiği saptanmıştır (48). Diğer bir çalışmada IFN- α kullanan malign melanomlu hastalarda, IFN'nun neden olduğu majör depresyon riski ve bu riski azaltabilecek potansiyel antidepresan araştırılmıştır (49). IFN- α tedavisine başlandıktan 2 hafta sonra rasgele seçilen bir gruba plasebo (n=10), diğer bir gruba (n=12) ise paroksetin başlanmıştır. 10 mg olarak başlanılan paroksetin dozu 1. hafta sonunda 20 mg'a, 2. haftanın sonunda 40 mg'a kadar çıkartılmıştır. Hastalar DSM-III-R, SCID ve Hamilton depresyon ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda plasebo kullanan hastaların % 75'inde, paroksetin kullanan hastaların % 20'sinde majör depresyon gelişmiştir. Depresyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, IFN enjeksiyonundan sonra majör depresyon tanısı konan hastalarda IL-6 düzeyinde anlamlı derecede artış olduğu saptanmıştır.

Sitokinlerin Yol Açtığı Depresyonun Mekanizması

Sitokinlerin neden olduğu düşünülen depresyonla ilgili değişik mekanizmalar önerilmiştir. İlk olarak, sitokinler hem doğrudan CRP salınımını etkileyerek (50), hem de dolaylı olarak glukokortikoid reseptör direnci oluşturarak HHA eksen etkinliğine neden olabilir. Ayrıca proinflamatuvar sitokinler çeşitli beyin

bölgelerindeki monoamin nörotransmitterleri değiştirirler. Örneğin akut faz yanıtı, akut faz proteinlerinin ve IL-6'nın artışı ile belirlidir ve MSS'nde serotonin azalmasına neden olabilecek L-triptofan yapımına katkıda bulunur (27).

Sitokinler HHA eksene ya doğrudan etki ederek ya da eksenin geri bildirimini bozarak CRH üzerine etkilerini gösterirler (50,51,13). HHA eksen ve CRH hiperaktivitesi erken dönem davranışsal değişikliklerden sorumludur. İkincisi proinflamatuvar sitokinler beyin çeşitli bölümlerindeki nöronlardan nörotransmitter salınımını artırır (27). Örneğin akut faz yanıtı, IL-6 ve akut faz reaktanları artışı ve MSS'nde serotonin azalmasına neden olan L-triptofan düzeyi değişiklikleriyle belirlidir. Sitokinler, serotonin sentezinde öncül madde olan triptofanın metabolizması üzerine etkilidirler. Proinflamatuvar sitokinler indolamin 2,3-deoksijenaz (IDO) etkinliğini değiştirerek triptofan katabolizmasında rol oynar. IDO quinolinik asit sentezine bağlı olarak kinurenin yolu üzerinden triptofan degradasyonunu sağlar. Bu fizyolojik ilişki son yıllarda Munn ve arkadaşları (52) tarafından gösterilmiştir. Sistemik bağışıklık etkinliğine bir yanıt olarak beyin sitokin salınımının artışı, mikroglial hücrelerde IDO etkinliğine ve quinolinik asitin beyin konsantrasyonunda artışa neden olur. Bundan başka sitokinlerin doğrudan serotonin metabolizmasına engel olduğu gösterilmiştir (52). Fakat bu etkinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır.

Maes ve arkadaşları (43,53) 1995 yılında majör depresyonlu hastalarda, IL-1 ve IL-6'nın in vivo yapımında ve plazma konsantrasyonlarında artış saptamışlardır. Aynı zamanda çözünür IL-2, çözünür IL-6 reseptörlerinde ve aynı zamanda akut faz proteinlerinde artış bildirmişlerdir (43). Weisman ve arkadaşları (54), IL-3 gibi etkinlik gösteren IL-2 ve IL-1β üretiminde azalma olduğunu bulmuşlardır. Birçok araştırmacı haptoglobulin, CRP gibi akut faz proteinlerinin plazma düzeylerinde yükselme olduğunu saptamıştır (37). Bu bulgular sitokinlerin oluşturduğu, depresyona yanıt olarak ortaya çıkan ılımlı inflamasyonda lökosit, nötrofil, kompleman ve CRP'nin rol aldığını düşündürmektedir (38).

Depresyon Tedavisinde Kullanılan Antidepresanların Sitokin Etkinliği ve Üretimine Etkisi

Tıbbi hastalıklara bağlı oluşan depresif semptomları iyileştirmekte antidepresanlar başarı ile kullanılmaktadır (55). Antidepresanların bir çok bağışıklık sistemini düzenleyici etkisi gösterilmiştir (54-57). İn vitro yapılan çalışmalarda antidepresanların bağışıklık hücrelerinden salınan ve özellikle bağışıklık sistemini

baskılayan sitokinler üzerine olan etkisi gösterilmiştir (46,56,57). Depresif hastalarda da antidepresanlar bağışıklık sistemini düzenleyici etki gösterirler. Yinede antidepresanlarla yapılan uzun süreli çalışmalarda sitokin düzeyleriyle ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir (58-60).

Bazı çalışmalarda antidepresanların, etkinleşmiş monosit ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokin salınımını azalttığı, kemotaksisi inhibe ettiği ve antiinflamatuvar sitokin ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir (61,62). Tipik örnek olarak, klomipramin, sertraline ve trazodonun in vivo çalışmalarda IFN-γ artışı baskıladığı oysa sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda klomipramin ve sertralinin IL-10 düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (57). Davranışsal düzeyde farelerde, lipopolisakkaritlerin neden olduğu anhedoniyi antidepresanlar düzeltmektedir (33). Bunu olasılıkla monosit ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokin üretimini azaltarak yapmaktadır.

Ayrıca antidepresanlar depresyonun semptomatolojisine katkıda bulunan ve sitokinlerin salınımını artıran prostaglandin E₂ ve nitrik oksit yapımını da engellemektedir (63). Son zamanlarda üzerinde durulan başka bir kuramda sitokinlerin serotonin öncülü olan triptofanı metabolize eden indolamin 2,3-deoksijenaz enzimini artırmalarıdır. Böylece sitokinler serotonin düzeyinde azalmaya neden olmaktadır. Antidepresanlar dolaylı olarak bu enzimi artırarak serotonin düzeylerinin artmasına katkıda bulunurlar (63,64). Depresyonda bozulan nöroplastisiteden sitokinlerin sorumlu olabileceği üzerinde durulmaktadır. Antidepresanlar cAMP'yi artırarak depresyonda azalmış olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörleri artırmaktadır (64).

Bu belirgin kanıtlara rağmen, bir çok çalışma halen tüm yanıtları vermekten uzak görünmektedir. Sistemik çalışmalar çeşitli antidepresanların ve depresyonun farmakolojik olmayan tedavisinin (Elektrokonvulzif terapi), rekombinant sitokin kullanımı ve lipopolisakkaritlerin neden olduğu depresyon üzerine etkisini incelemektedir.

Depresif Semptomlara Sitokin Antagonistlerinin Etkisi

Eğer sitokinler depresyona neden oluyorsa, onların antagonistleri antidepresan etki gösterebilir. Bu kuram bütünüyle doğrulanmış değildir. Deneysel çalışmalarda IL-1 antagonistlerinin öğrenilmiş çaresizlik durumunu azalttıkları bilinmektedir (65). Sitokin antagonistleri geniş bir yelpazede etkinlik gösterirler, örneğin IL-4 ve IL-10 etkinleşmiş monositlerden salınan çeşitli proinflamatuvar sitokinleri inhibe eder. Klinik olarak antisitokinlerin depresyon üzerine etkilerinin antiinflamatuvar etkilerine paralel olduğu düşünül-

mektedir.

Sitokin inhibitörleri ile tedavi halen oldukça yenidir. Özellikle romatoid artrit ve inflamatuvar hastalıklarda özgül sitokin inhibitörlerinin kullanımı etkili ve güvenli görünmektedir. Psikiyatrik yan etkileri ise ilımlıdır.

SONUÇ

Depresyonda tanı, tedavi ve prognozu etkileyen biyolojik belirleyiciler halen oldukça sınırlıdır. Bu nedenle depresyon patofizyolojisini açıklamak için yeni etyolojik modeller geliştirilmeye çalışılmıştır. Monoaminerjik nörokimyasal sistem dışındaki sistemlerin depresyon etyolojisine olası katkıları pek çok araştırmada ele alınmaktadır. Bu nedenle artık sadece beyindeki nörotransmitter değişiklikleri üzerinde değil, aynı zamanda beyindeki diğer patolojiler üzerinde de durulmaktadır (66, 67). Son yıllarda depresyon patogenezini açıklamaya çalışan en heyecan verici katkılar, sitokinlerin depresyon gelişimine etkilerini ele alan araştırmalardan gelmektedir. Majör depresyonu olan hastalarda sitokin düzeylerinin değişik vücut sıvılarında ölçümü ve depresyonun tanısındaki değerini araştıran çalışmalarda artış vardır (68-71).

Majör depresif bozukluğun tedavisinde kullanılan

antidepresanların sitokinleri nasıl etkilediği tartışma konusu olmuştur. Sonuçlar antidepresanların bilinen etkilerinden başka, etkinleşmiş monositlerden sitokin salınımını engellediklerini ve böylece depresyonda görülebilen bazı belirtileri (hastalık davranışı) gidermede etkili olduklarını düşündürmektedir. Depresyonda inflamatuvar yanıt sisteminin etkinleştiği, bunun hipotalamo-hipofizer eksen ve katekolamin sistemi değişikliklerine yanıt olarak ortaya çıktığı görüşü yaygın olarak kabul edilmektedir.

Sitokin düzeylerindeki yükselmenin depresyonda prognozu göstermede faydalı olabileceğini bildiren araştırmacılar olduğu kadar, bunun bir biyolojik belirleyici olabileceğini ileri sürenler de vardır. Tedavi öncesi ve sonrası sitokin düzeylerini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Hastalar arasındaki bu farklılıkların nedeni kişilerin bağışıklık durumu ve inflamasyona verdikleri yanıt düzeyleri ile ilişkili olabileceği gibi uygulanan tedavinin niteliği (seçilen antidepresan vs.) ile de ilişkili olabilir. Ayrıca hastanın yaşı ve cinsiyeti, hastalığın süregenliği, kullanılan farklı biyolojik tedaviler ve değerlendirilmeye alınan sitokinlerin karakteristik özellikleri sonuçları etkileyebilir. Yukarıdaki faktörlere ek olarak depresyon alt tiplerinin de gözetildiği özgül araştırmalar depresyon patofizyolojisini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

Kaynaklar:

- Hansen- Grant SM, Pariante CM, Kalin NH Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, (editors). Textbook of psychopharmacology, 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1998:171-194
- Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H Cytokine production and serum proteins in depression. Scand J Immunol 1995; 41:534-538
- Stein M, Miller AH, Trestman RL. Depression, the immune system, and healthy and illness. Arch Gen Psychiatry 1991;48:171-177.
- Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Bonneau RH Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. Psychosom Med 1992;54:22-29
- Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Veddar H Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. Neuropsychopharmacol 2000; 22: 370-379
- Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts. Scand J Immunol 1996; 94:198-204
- Miller AH, Spancer RL, McEwen BS Depression adrenal steroids, and the immune system. Ann Med 1993;25:481-487
- Miller AH Neuroendocrine and immune system interaction in stress and depression. Psychiatr Clin North Am 1998;21:443-463
- LeMay GL, Wander AJ, Kluger MJ The effects of psychological stress on plasma interleukin-6 activity in rats. Physiol Behav 1990;47:957-961
- Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Endocrinology 1993;133:2523-2530
- Kent S, Bluthé RM, Kelley KW Sickness behaviour as a new target for drug development. Trends Pharmacol Sci 1992;13:24-28
- Maes A A review on the acute phase response in major depression. Rev Neurosci 1993;4:407-416
- Sluzewska A, Rybakovsky J, Bosmans E Indicators of immune activation in major depression. Psychiatry Res 1996;64:161-167
- Doherty PC, Kaufmann SHE Immunity of infection. Current Op Immunology 1994; 6: 515-517
- Baggiolini M, Dewald B, Moser B Human chemokines: an update. Ann Rev Immunol 1997; 15:675-700
- Akira S, Taniuchi T, Kishimoto T IL-6 biology and medicine. Adv Immunol 1993; 54:1-78

17. Rothwell NJ, Luheshi G Pharmacology of interleukin-1 actions in the brain. *Adv Pharmacol* 1994; 25:1-20
18. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE Cytokine-to-brain communication: a review and analysis of alternative mechanisms. *Life Sci* 1995; 57:1011-1026
19. Freidin M, Bennett MV, Kessler JA Cultured sympathetic neurons synthesize and release the cytokine interleukin-1 β . *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89:10440-10443
20. Licinio L, Kling M, Hauser P Cytokines and brain function: relevance of interferon- α induced mood and cognitive changes. *Semin Oncol* 1998; 25:30-38
21. Bethea JR, Chung IY, Sparacio SM, Gillespie GY, Beneveniste EN Interleukin-1 β induction of tumor necrosis factor-alpha gene expression in human astrogloma cells. *J Neuroimmunol* 1992; 36:179-191
22. Twardy D, Mott P, Glazer E Monokine modulation of human astroglial cell production of granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor, I: effects of IL-1 α and IL-1 β . *J Immunol* 1990; 144:2233-2241
23. Weiss JM, Sundar SK, Becker KJ, Cierpial MA Behavioral and neural influences on cellular immune responses: effects of stress and interleukin-1. *J Clin Psychiatry* 1989; 50:43-53
24. Romero LI, Kakueska I, Lechan RM, Reichlin S Interleukin-6 (IL-6) is secreted from the brain after intracerebroventricular injection of IL-1 beta in rats. *Am J Physiol* 1996; 270:518-524
25. Hori T, Katakuchi T, Take S The autonomic nervous system as a communication between the brain and the immune system. *Neuroimmunomodulation* 1995;2:203-204
26. Dunn AJ, Powell ML, Meitin C, Small PA Jr Virus infection as a stressor: influenza virus elevates plasma concentrations of corticosterone, and brain concentrations of MHPG and tryptophan. *Physiol Behav* 1989; 45:591-594
27. Dunn AJ, Wang J Cytokine effects on CNS biogenic amines. *Neuroimmunomodulation* 1995; 2:319-328
28. Basedovsky HO, Rey A Immune-neuroendocrine interaction: facts and hypothesis. *Endocr Rev* 1996;17:64-102
29. Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale WW Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science* 1987; 238:522-524
30. Bernton EW, Beach JE, Holaday JW, Smallridge RC, Fein HGZ Release of multiple hormones by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells. *Science* 1987; 238:519-521
31. Basedovsky H, del Rey A, Sorkin E, Da Prada M, Burri R, Honegger C Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 40:613-618
32. Rivest S, Rivier C Centrally injected interleukin-1 β inhibits the hypothalamic LHRH secretion and circulating LH levels via prostaglandins in rats. *J Neuroendocrinol* 1993; 5:445-450
33. Kronfol Z, Remick DG Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000;157:683-694
34. Lue FA, Bail M, Jephthah-Ochola J, Carayanniotis K, Gorczynski R, Moldofsky H Sleep and cerebrospinal fluid interleukin-1-like activity in the cat. *Int J Neurosci* 1988; 42:179-183
35. Krueger JM Somnogenic activity of immune response modifiers. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11:122-126
36. LeMay LB, Vander AJ, Kluger MJ The effects of psychological stress on plasma interleukin-6 activity in rats. *Physiol Behav* 1990; 47:962-968
37. Mittwoch-Jaffe T, Shalit F, Srendi B, Yehuda S Modification of cytokine secretion following mild emotional stimuli. *Neuroreport* 1995; 6:789-792
38. Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glaser R Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 1995; 346:1194-1196
39. Marshall GD, Agarwal SK, Lloyd C, Cohen L, Henninger EM, Morris GJ Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain Behav Immun* 1998; 12:297-307
40. Checkey S The neuroendocrinology of depression and chronic stress. *British Medical Bulletin* 1996; 52:59-67
41. Mc Adams C, Leonard BE. Neutrophil and monocyte phagocytosis in depressed patients. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1993; 17:971-984
42. Song C, Leonard BE The effect of olfactory bulbectomy in the rat, alone or in combination with antidepressants and endogenous factors, on immune function. *Hum Psychopharmacol* 1995; 10:7-18
43. Maes M, Meltzer H, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Rajan R, Desnyder R Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor, soluble interleukin-2 receptor and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995; 34:301-309
44. Maes M Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;19:11-13
45. Ravindran A V, Griffiths J, Merali Z, Anisman H Lymphocyte subsets associated with major depression and dysthymia: modification by antidepressants treatment. *Psychosom Med* 1995; 57: 555-563
46. Sommer N, Loschmann P A, Northoff G H, Weller M, Steinbercher A The antidepressants rolipram suppresses cytokine production and prevents autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* 1995; 1:244-248
47. Smith, R S The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991;35:298-306
48. Gleason OC, Yates RW Five cases of interferon alpha induced depression treated with antidepressant therapy. *Psychosomatics* 1999;40:510-512
49. Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB Psychiatric sequelae of interferon therapy and its management with antidepressants. Program and Abstracts of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association Chicago; May 13-18, 2000

50. Basedovsky HO, Rey A Immune-neuroendocrine interaction: facts and hypothesis. *Endocr Rev* 1996;17:64-102
51. Hori T, Katakuchi T, Take S The autonomic nervous system as a communication between the brain and the immune system. *Neuroimmunomodulation* 1995;2:203-204
52. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B Prevention of allogenic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science* 1998; 281:1191-1193
53. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpé S, Suy E Interleukin-1 β : a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am J Psychiatry* 1993; 150:1189-1193
54. Weizman R, Laor N, Podliszewski E, Notti I, Djaldetti M, Bessler H Cytokine production in major depressed patients before and after clomipramine treatment. *Biol Psychiatry* 1994; 35:42-47
55. Kronfol Z, Singh VJ, Zhang Q Plasma cytokines, acute phase proteins and cortisol in major depression. *Biol Psychiatry* 1995; 37(suppl):609-617
56. Xia Z, DePierre J, Nassberger L Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 β , and TNF- α release in human blood monocytes and IL-2 and interferon in T cells. *Immunopharmacol* 1996; 34:27-37
57. Maes M, Song C, Lin A, Bonaccorso S, Scharpe S Negative immunoregulatory effects of antidepressants: increased production of interleukin 10 and suppressed production of interferon-gamma. *Neuropsychopharmacol* 1999; 20:370-379
58. Herbert TB, Cohen S Depression and immunity. A meta-analytic review. *Psychol Bull* 1993; 113: 472-486
59. Irwin M Immune correlates of depression. In: Dantzer R, editor. *Cytokines, Stress and Depression*. New York: Plenum, 1999: 1-24
60. Maes M Major depression and activation of the inflammatory response system. In: Dantzer R, editor. *Cytokines, Stress and Depression*. New York: Plenum, 1999: 25-46
61. Neveu JP, Castanon N Is there evidence for an effect of antidepressant drugs of immune function? In: Dantzer R (editor). *Cytokines, Stress and Depression*. New York: Plenum, 1999: 267-282
62. Kocabaşoğlu N, Konuk N, Öztürk S, Bayar R: Akut faz proteinleri, immunité ve depresyon ilişkisi üzerine kontrollü bir çalışma. *Yeni Symposium Dergisi* 2000; 38:83-87
63. Leonard BE The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 2001; 25:767-780
64. Castanon N, Leonard BE, Neveu PJ, Yirmiya R Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain, Behavior, and Immunity* 2002; Vol:16; 5:569-574
65. Maier SF, Nguyen KT, Deak T, Milligan ED, Watkins LR Stress learned helplessness and brain interleukin-1 β . In: Dantzer R (editor). *Cytokines, Stress and Depression*. New York: Plenum, 1999: 224-233
66. Charney DS Substance P antagonist: mechanism of action and clinical implications. Program and abstracts of the 153rd annual meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, Chicago, American Psychiatric Press, 2000:132-145
67. Nemeroff CB The preminent role of early untoward experience on vulnerability to major psychiatric disorders: the nature-nurture controversy revisited and soon to be resolved. *Mol Psychiatry* 1999; 4:106-108
68. Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, Kenis G, Maes M Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *European Neuropsychopharmacology* 2001; 203-208
69. Kagaya A, Kugaya A, Takebayashi M, Fukue-Saeki M Plasma concentrations of interleukin 1 β , interleukin-6, soluble interleukin-2 receptor and TNF- α of depressed patients in Japan. *Neuropsychobiology* 2001; 43: 59-63
70. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Zieba A, Dudek D Interleukin-1 receptor antagonist, interleukin 10 and interleukin 1 receptor antagonist in depression: Comparison between the acute state and after remission. *Polish Journal of Pharmacol* 2000; 52:237-241
71. Tanrıverdi N, Tuzel V, Dürü Ç, Özçürümez G, Koçer F Major depresyonda plazma interlökin-1 β , TNF- α , haptoglobulin ve CRP düzeyleri. 38. Ulusal Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı; Antalya, 2002