

# Major Depresyonun Sertralin İle Tedavisi: Tedaviye Cevap ve Serum Neopterin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Cemil Çelik<sup>1</sup>, Murat Erdem<sup>2</sup>, Barbaros Özdemir<sup>1</sup>, Tuncer Çaycı<sup>3</sup>, Türker Türker<sup>4</sup>, Fuat Özgen<sup>5</sup>

## ÖZET:

Major depresyonun sertralin ile tedavisi: Tedaviye cevap ve serum neopterin düzeyleri arasındaki ilişki

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı major depresyon (MD) olgularında serum neopterin düzeylerinin tespiti suretiyle bağışıklık sisteminin aktivasyonunu incelemek ve tedavi öncesi serum neopterin düzeylerinin antidepressan tedaviye yanıtla ilişkisini araştırmaktır.

**Yöntem:** Major depresyonu (n=30) olan hastalarda ve sağlıklı kontrol (n=26) deneklerinde tedavi öncesi serum neopterin düzeyleri ölçüldü. Major depresyonlu hastalara 8 hafta sertralin tedavisi uygulandı. Tedaviye cevap veren ve vermeyen major depresyon olgularının tedavi öncesi serum neopterin düzeyleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Major depresyon grubunun tedavi öncesi serum neopterin düzeyleri kontrol grubunun tedavi öncesi serum neopterin düzeylerinden daha yüksek bulundu. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen major depresyon olgularının tedavi öncesi serum neopterin düzeyleri arasında fark bulunmadı.

**Sonuç:** Major depresyonda serum neopterin düzeyini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu çalışmada major depresyon grubunda serum neopterin düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda sertralin tedavisine yanıt veren ve vermeyen grupların tedavi öncesi serum neopterin düzeylerinin farklı olmadığı saptanmıştır. Major depresyon hastalarında tedavi öncesi serum neopterin düzeylerinin yüksek oluşu, bağışıklık sisteminin bu hastalığın patofizyolojisinde bir rolü olabileceğini, fakat bu durumun tedaviye yanıtı belirlemede yararlı olamayacağını düşündürmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Major depresyon, sertralin, tedaviye yanıt, serum neopterin düzeyi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2010;20:134-139

## ABSTRACT:

Treatment of major depression with sertraline: Relationship between serum neopterin levels and respond to the treatment

**Objective:** The aim of this study was to examine the activity of immune system in patients with major depression by using serum neopterin levels as a biochemical tool. Also, this study aimed to illuminate the relationships between pretreatment serum neopterin levels and clinical responses to antidepressant treatment.

**Method:** Pretreatment serum neopterin levels were measured in patients with major depression (n=30) and in healthy controls (n=26). Patients with major depression were given sertraline for 8 weeks. In the major depression patients who response to the treatment or not, pretreatment serum neopterin levels were compared.

**Results:** The serum neopterin levels of major depression group were higher than the serum neopterin levels of control group. The pretreatment serum neopterin levels in the major depression patients who respond to the treatment or not could not be found any difference.

**Conclusions:** The results of the studies that investigate the serum neopterin levels in major depression were conflict. In this study the serum neopterin levels in major depression group was found higher than the serum neopterin levels of the control groups. Also it was determined that there was no difference between respond to the sertraline treatment group and not respond to the sertraline treatment group. The finding pretreatment serum neopterin levels were higher in the patients with major depression suggests that immune system might play a role in the pathophysiology of this disorder, but this finding is not suitable for the predicting of the treatment.

**Key words:** Major depression, sertraline, respond to the treatment, serum neopterin levels

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2010;20:134-139

<sup>1</sup>Yrd. Doç. Dr., <sup>2</sup>Prof. Dr., GATF Psikiyatri AD, Ankara-Türkiye  
<sup>3</sup>Uzm. Dr., Anıttepe Jandarma Dispanseri, Ankara-Türkiye  
<sup>4</sup>Yrd. Doç. Dr., GATF Biyokimya AD, Ankara-Türkiye  
<sup>5</sup>Uzm. Dr., GATF Halk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Yrd. Doç. Dr. Cemil Çelik, GATF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı, Etiklik Ankara-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
drcehilcelik@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
18 Şubat 2010 / February 18, 2010

**Bağıntı beyanı:**  
C.Ç., M.E., B.Ö., T.Ç., T.T., F.Ö.: yok.

**Declaration of interest:**  
C.Ç., M.E., B.Ö., T.Ç., T.T., F.Ö.: none.

## GİRİŞ

Bağışıklık sistemi ile Merkezi Sinir Sistemi (MSS) arasında hormonlar, peptidler ve nörotransmitterler aracılığı ile doğrudan bir etkileşim vardır. Depresyon ile bağışıklık sistemini ilişkilendiren hipotezde bağışıklık sisteminin etkilenmesinin ve pro-inflamatuar sitokinlerin artmış üretiminin depresyonun etiopatogenez ve semptomatolojisinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (1,2). Nitekim INF-β ve INF-γ içeren interferonlarla yapılan tedavi

depresif semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (3). Viral enfeksiyon ya da kanser nedeni ile immünoterapi alan hastalarda yorgunluk, iştahsızlık, depresif duygulanım, umutsuzluk, sıkıntı, anhedoni, dikkat azalması gibi belirtilerle karakterize ve 'hastalık davranışı' olarak bilinen klinik bir tablo ortaya çıkabilir. Diğer taraftan depresif hastalarda pro-inflamatuar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının arttığı gösterilmiştir (4). Neopterin, INF-γ gibi pro-inflamatuar sitokinlerin etkisi ile T hücrelerinden salınan bir maddedir. Hüresel bağışıklık yanıtının önem

li göstergelerinden biridir. Neopterin ölçümleri hücreli bağışıklık yanıtının izlenmesini sağlar. Neopterinin özgül bir işlevi bilinmemektedir. Bununla birlikte neopterin hücre içi sinyal ileti yollarını etkileyebileceği ya da apoptozisi tetikleyebileceği bildirilmiştir (5).

Bağışıklık sisteminin INF- $\gamma$  gibi pro-inflamatuar sitokinler aracılığıyla indüklenmesi sonrası serotonin sentezinin öncülü olan triptofanın yıkımı artar. Bu süreçte indolamin 2-3 deoksijenaz (IDO) etkinliğinin artmasının rol oynadığı belirtilmektedir. INF- $\gamma$  gibi proinflamatuar sitokinlerin etkisiyle aynı zamanda Guanosin Trifosfat (GTP)'den neopterin oluşumu artar, tetrahidrobiopterin (TH4) oluşumu ise azalır. TH4 triptofan hidroksilazın koenzimidir (6). Triptofanın yıkımının artması ve triptofan hidroksilazın aktivitesinin azalması sonucu serotonin oluşumunda ve serotonerjik işlevlerde azalma ortaya çıkar. Bu durum da depresif semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Sonuç olarak immün aktivasyon sonucu depresif semptomlar ortaya çıkmakta iken, neopterin düzeyinde artma, BH4 düzeyinde ise azalma oluşmaktadır.

Depresif bozuklukta neopterin düzeylerinin araştırıldığı çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda depresif bozukluk (7,8), mevsimsel affektif bozukluk (9) olgularında serum neopterin düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunurken, bazı çalışmalarda major depresyon (10-12) ve postpartum depresyon olgularının (13) serum neopterin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığı saptanmıştır.

Depresif hastalarda antidepresanların bağışıklık sistemini düzenleyici etki gösterdiği ifade edilmektedir (14,15). Yine de antidepresanlarla yapılan uzun süreli çalışmalarda sitokin düzeyleriyle ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir (4). Aynı zamanda antidepresan tedaviye yanıt ile serum neopterin ve diğer bağışıklık sistemi belirleyicileri arasındaki ilişkiyi araştırılan çalışmaların sonuçları da çelişkilidir (16-20).

Bu çalışmada major depresyon olgularında serum neopterin düzeylerinin kontrol grubundan farklı olup olmadığı ve bu düzeylerin antidepresan tedaviye yanıtla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

GATA Psikiyatri Polikliniğine ardışık olarak başvuran, DSM-IV'e göre Major Depresyon tanısı alan ve çalışmaya katılmayı kabul eden, ek olarak enfeksiyon vb. akut ya

da kronik tıbbi hastalığı bulunmayan 30 kişi hasta grubunu, bu hastalarla yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi yönünden eşleştirilmiş 26 sağlıklı olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Psikotik özellikli, atipik, katatonik ve postpartum depresyon olguları çalışma dışı bırakıldı. Araştırma protokolü Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Etik kurulunca onaylandı. Hasta ve kontrollere, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onamaları alındı.

Olguların sosyodemografik (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum) ve klinik özellikleri veri sorgulama formu ile sorgulanmıştır. Major Depresyon tanısı DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I) ile konulmuştur. Bu form First ve ark. ları tarafından (21), DSM-IV Eksen I tanılarının konulması için geliştirilen yapılandırılmış klinik görüşme formudur. Geçerlik ve güvenilirlik çalışması Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (22). Hasta grubu olguların depresyon düzeyleri Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) ile tespit edilmiştir. Bu form hastalardaki depresyon düzeyini değerlendirmek için kullanılır. Geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (23).

Hasta ve kontrol grubu olgulardan tam kan, rutin biyokimya ölçümü ve serum neopterin düzeylerinin tespiti için periferik venöz kan örnekleri alınmış olup GATF Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında analiz edilmiştir. Serum neopterin düzeyi yüksek performans sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi ile Alrashed ve ark. (24) tarafından tanımlandığı üzere (HewlettePackard 1050, USA) florometri kullanılarak ölçülmüştür. Sonuçlar nmol/L olarak hesaplanmıştır.

Tüm hastalara başlangıçta sertralin 50 mg/gün tedavisi uygulanmıştır. Sertralin dozu, 6 hafta sonra doz kademeli olarak 200 mg/güne çıkılmıştır. Hastalar her hafta değerlendirilmiştir. Bazı yan etkiler ortaya çıkmakla birlikte tüm hastalar 8 haftalık çalışma süresini tamamlamıştır. Sekiz haftalık süre sonunda uygulanan HDÖ sonrasında, HDÖ puanında başlangıçtan %50 ya da daha fazla azalma olmayan hastalar sertralin tedavisine yanıtız olarak değerlendirilmiştir.

## İstatistiksel Analiz

İki grubun yaş ve eğitim düzeyleri, t testi ile, cinsiyet oranı  $\chi^2$  testi ile karşılaştırılmıştır. MD ve kontrol grubu ile, MD grubunun tedaviye yanıt veren ve vermeyen alt

**Tablo 1: Major depresyon grubu ile sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri**

	Major Depresyon (n=30)	Kontrol (n=26)	İstatistik
Yaş (Ort. ± S.s)	34.9±8.4	36.5±8.8	t=0.66, p=0.51
Toplam Öğrenim Yılı (Ort. ± S.s)	10.9±2.9	11.1±2.1	t=0.26, p=0.80
Cinsiyet			
Kadın	24 (80%)	18 (69.2%)	X <sup>2</sup> =0.86, p=0.35
Erkek	6 (20%)	8 (30.8%)	

T=Student t testi, X<sup>2</sup>=ki kare

**Tablo 2: Tedaviye yanıt veren ve yanıt vermeyen major depresyon ile kontrol grubunun serum neopterin düzeyleri, yaş ve Hamilton depresyon puanları.**

	Serum Neopterin Düzeyi (Ort. ± S.s)	İstatistik	Hamilton Depresyon Puanı (Ort. ± S.s)	İstatistik	Yaş (Ort. ± S.s)	İstatistik
Major Depresyon (MD) (n=30)	21.0 ± 9.2 <sup>a</sup> (6.1- 45.0)	Z=3.88 <sup>b</sup> p< 0.001	26.6±3.1	-----	34.9±8.4	t= 0.66 p= 0.51
Kontrol (n=26)	12.3 ± 8.9 (4.2- 24.0)			-----	36.5±8.8	
Tedaviye Yanıt Veren (n=16)	20.5 ± 6.3 (7.8- 28.0)	Z= 0.33 p= 0.74	26.4 ± 2.6	t = 0.48 p = 0.64	38.0±6.9	t= 2.28 p= 0.03
Tedaviye Yanıt Vermeyen (n=14)	21.6 ± 12.0 (6.1- 45.0)		26.9 ± 3.7		31.4±8.8	

a: nmol/L, b: MD> Kontrol, Z: Mann-Whitney U testi, t: Student t testi.

gruplarının serum neopterin düzeyleri parametrik koşulların karşılanamamasından dolayı Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Yanılma düzeyi olarak  $\alpha= 0.05$  seçilmiş ve bu değere eşit ya da küçük p değerleri için "istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu" yorumu yapılmıştır.

## BULGULAR

Major depresyon (MD) grubu ile sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. İki grup arasında yaş (t=0.66, p=0.51), toplam öğrenim yılı (t=0.26, p=0.80) yönünden farklılık saptanmamıştır. Her iki grup cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde MD grubunda erkek bireyler %20 oranında iken, kontrol grubunda bu oran %30.8 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında cinsiyet oranları yönünden fark olmadığı tespit edilmiştir.

Tedaviye yanıt veren ve yanıt vermeyen major depresyon ile kontrol grubunun serum neopterin düzeyleri, yaş ve hamilton depresyon puanları Tablo 2'de verilmiştir.

MD grubunun serum neopterin düzeyinin kontrol grubundan yüksek olduğu saptanmıştır. Tedaviye yanıt veren

ve yanıt vermeyen MD grupları arasında tedavi öncesi HDÖ puanı ve serum neopterin düzeyi yönünden farklılık olmadığı, tedaviye yanıt veren major depresyon grubunun yaşının tedaviye yanıt vermeyen gruptan yüksek olduğu tespit edilmiştir.

## TARTIŞMA

Çalışmada MD olgularında serum neopterin düzeyinin, sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğu bulgusu önceki çalışmaların bazıları ile (7,8) uyumlu iken, bazıları ile (11, 25, 26, 27) uyumsuzdur. Tiemeier ve ark. depresif bozukluk olgularının serum neopterin düzeyinin kontrol grubundan farklı olmadığını tespit etmişlerdir. Bununla birlikte bu çalışmada depresyon grubunun major depresyon, minör depresyon ve distimi olgularından oluşan heterojen bir grup olduğu dikkati çekmektedir (26). Bir başka çalışmada Kuloğlu ve arkadaşları obsesif kompulsif bozukluk olgularında depresyon binişikliği durumunda serum neopterin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan düşük olduğunu tespit etmişlerdir (27). Hoekstra ve ark. tedaviye dirençli ve psikotik olmayan major depresyon ol-

gularının serum neopterin düzeyinin kontrol grubundan yüksek olduğunu, tedaviye dirençli ve psikotik major depresyon olgularının serum neopterin düzeylerinin ise kontrol grubundan farklı olmadığını tespit etmişlerdir. Bu farklılık elektrokonvulzif tedavi sonrasında da devam etmektedir (12). Bizim çalışmamızda da örneklemin psikotik olmayan MD olgularından oluştuğu göz önüne alındığında major depresyonda neopterin düzeyindeki yüksekliğin psikotik olmayan olgular için söz konusu olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca depresif epizodun tipi de bağışıklık sistemi yanıtını etkileyebilir. Melankolik tip MD olgularında INF  $\gamma$  (proinflamatuvar etkili) ve IL-10 (antiinflamatuvar etkili) düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan düşük olduğu, melankolik olmayan MD olgularının INF  $\gamma$  ve IL-10 düzeylerinin ise sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığı tespit edilmiştir (28). Bizim çalışmamızda ise atipik ve psikotik özellikli olgular dışlanmış fakat melankolik ve melankolik olmayan biçiminde bir ayırım yapılmamıştır.

Depresyon hastalarında bağışıklık sisteminin belirleyicileri ile antidepresan tedaviye yanıt arasında ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Antidepresan tedaviye yanıt ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi vurgulayan hayvan çalışmaları gözden geçirildiğinde, antidepresan tedavi ile bağışıklık sistemi arasında ilişki gösterilmiştir (16-18). Kubera ve arkadaşlarının çalışmasında farelere sitalopram ve fluoksetin verildiğinde bağışıklık sisteminin aktivasyon göstergesi olan sitokinlerin üretiminde değişiklikler gösterilmiştir (16). Shen ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, depresyon modeli oluşturulan ratlarda da kronik antidepresan uygulanması sonrası benzer sonuçlar gösterilmiştir (17).

Depresyon hastaları ile yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde, Lanquillon ve arkadaşlarının yaptığı kontrollü bir çalışmada hastanede yatan major depresyon tanılı 24 hasta değerlendirilmiştir. Altı haftalık amitriptilin tedavisinden önce ve sonra tedaviye cevap veren ve tedaviye cevap vermeyen gruplar arasında, interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) sitokinlerinin tüm kan ürünleri değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi C-reaktif protein düzeyleri tedaviye cevap veren ve vermeyen gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tedavi öncesi IL-6 düzeyi, tedaviye cevap veren grupta kontrol grubuna göre düşük iken, tedaviye cevap vermeyen grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tedavi öncesi TNF-alfa düzeyinin tedaviye cevap veren ve vermeyen her

iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre yüksek olduğu, tedavi süresince sadece tedaviye cevap veren grupta anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sonrası dönemde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (19). Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada bağışıklık sisteminin hümmoral aktivitesini gösteren sitokinler çalışılmıştır. Aynı zamanda hem tedavinin başında hem de sonunda ölçümler tekrarlanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası sitokinlerin düzeyinde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak tedavi öncesi bazı sitokin düzeylerinin tedaviye cevapta gösterge olabileceği değerlendirilmiştir. Çalışmamızda biz sadece bağışıklık sisteminin hümmoral aktivitesini gösteren serum neopterin düzeylerinin sadece tedavi öncesi düzeylerini değerlendirdik ve tedaviye cevap veren ve vermeyen gruplar arasında bir fark tespit etmedik. Her ne kadar bizim çalışmamız sadece hümmoral aktiviteyi değerlendirirse de Lanquillon ve arkadaşlarının çalışmasını desteklememektedir.

Bir başka çalışmada da melankolik, melankolik olmayan MD olgularının tedavi öncesi ve sonrası IL-1 $\beta$  düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada melankolik olmayan MD olgularının, tedavi öncesi IL-1 $\beta$  düzeylerinin melankolik MD olguları ve kontrol grubundan yüksek olduğu, tedavi sonrası melankolik olmayan MD olgularının IL-1 $\beta$  düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (29). Bu çalışmada melankolik major depresyon olgularında bağışıklık yanıtının tedaviye cevabı etkilediği ifade edilmektedir. Ancak bu çalışmada standart bir antidepresan tedavi kullanılmamıştır. Bizim çalışmamızda melankolik ve melankolik olmayan biçiminde bir ayırım yapılmamıştır ve tedaviye cevap veren ve vermeyen grupların tedavi öncesi serum neopterin düzeylerinin tedaviye cevap üzerine bir etkinliği saptanmamıştır.

Mackay ve arkadaşlarının depresyon hastalarında yaptığı başka bir çalışmada ise, 18 haftalık fluoksetin tedavisine cevabın beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), C-reaktif protein (CRP), serum neopterin düzeyleri ve IL-2 arasında bir ilişki bulunmadığı, ancak 18 hastalık fluoksetin tedavisi sonrası ölçek puanlarındaki azalma ile neopterin gibi kinurenin metabolitlerinin düzeyleri arasında ilişki bulunduğu, böylelikle depresyon skorlarının büyük ihtimalle enflamasyon durumundan bağımsız olduğunu ancak depresyonun derecelendirilmesinin kinurenin metabolizması ile ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (20). Bizim çalışmamıza benzer şekilde serum neopterin düzeylerinin ölçüldüğü bu çalışmada da başlangıç serum neopte-

rin düzeylerinin tedaviye cevapta etkili olmadığı ifade edilmektedir. Sonuç olarak serum neopterin düzeylerinin major depresyonda antidepresan tedaviye yanıt ile ilişkili olmadığı söylenebilir.

Major depresyonda serum neopterin düzeyini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu çalışmada major depresyon grubunda serum neopterin düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda sertralin tedavisine yanıt veren ve vermeyen grupların tedavi öncesi serum neopterin düzeylerinin farklı olmadığı saptanmıştır. Major depresyon hastalarında tedavi öncesi serum neopterin düzeylerinin yüksek oluşu, bağışıklık sisteminin bu hastalığın patofizyolojisinde bir rolü olabileceğini, fakat

bu durumun tedaviye yanıtı belirlemede yararlı olamayacağı düşünülmektedir.

Hasta sayısının az olması, sadece sertralin tedavisinin kullanılması, tedavi sonrası neopterin düzeylerinin ölçülmemesi, neopterin dışında başka bir immun sistem belirtecinin değerlendirilmemesi, tedavi öncesi ve sonrası serum serotonin düzeylerinin tespit edilmemesi, tedavi sonrası serum sertralin düzeyinin tespit edilmemesi çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Sonraki çalışmalarda depresyon etiolojisi ile ilişkili bağışıklık yanıtı göstergelerinin tedavi öncesi ve sonrasında değişiminin ve tedaviye yanıt ile ilişkisinin saptanmasının araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

### Kaynaklar:

- Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res* 1996; 64: 161-7.
- Kenis G, Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 401-12.
- Smith, R S The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991; 35: 298-306.
- Tuğlu C, Kara H. Depresyon, Sitokinler ve Bağışıklık Sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2003; 13: 142-150.
- Widner B, Laich A, Sperner-Unterweger B, Ledochowski M, Fuchs D. Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression--what is the link? *Brain Behav Immun* 2002; 16: 590-5.
- Abou-Saleh MT, Ghubash R, Karim L, Krymski M, Anderson DN. The role of pterins and related factors in the biology of early postpartum depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 295-300.
- Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Okayli G, Bosmans E, D'Hondt P, Vanden Bossche BV, Cosyns P. Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response. *Psychiatry Res* 1994; 54: 143-60.
- Matsuda J, Gohchi K, Gotoh N. Serum concentrations of 2',5'-oligoadenylate synthetase, neopterin, and beta-glucan in patients with chronic fatigue syndrome and in patients with major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1015-1021.
- Hoekstra R, Fekkes D, van de Wetering BJ, Peplinkhuizen L, Verhoeven WM. Effect of light therapy on bipterin, neopterin and tryptophan in patients with seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 2003; 120: 37-42.
- 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.
- O'Toole SM, Chiappelli F, Rubin RT. Plasma neopterin in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. *Psychiatry Res* 1998; 79: 21-29.
- Hoekstra R, van den Broek WW, Fekkes D, Bruijn JA, Mulder PG, Peplinkhuizen L. Effect of electroconvulsive therapy on bipterin and large neutral amino acids in severe, medication-resistant depression. *Psychiatry Res* 2001; 103: 115-123.
- Kohl C, Walch T, Huber R, Kemmler G, Neurauder G, Fuchs D, Solder E, Schrocksnadel H, Sperner-Unterweger B. Measurement of tryptophan, kynurenine and neopterin in women with and without postpartum blues. *J Affect Disord* 2005; 86: 135-142.
- Weizman R, Laor N, Podliszewski E, Notti I, Djaldetti M, Besler H. Cytokine production in major depressed patients before and after clomipramine treatment. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 42-47.
- Xia Z, DePierre J, Nassberger L. Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1s, and TNF- release in human blood monocytes and IL-2 and interferon in T cells. *Immunopharmacol* 1996; 34: 27-37.
- Kubera M, Simbirtsev A, Mathison R, Maes M. Effects of repeated fluoxetine and citalopram administration on cytokine release in C57BL/6 mice. *Psychiatr Res* 2000; 96: 255-266.
- Shen Y, Connor TJ, Nolan Y, Kelly JP, Leonard BE. Differential effect of chronic antidepressant treatments on lipopolysaccharide-induced depressive-like behavioural symptoms in the rat. *Life Sci* 1999; 65: 1773-86.
- Song C. The interaction between cytokines and neurotransmitters in depression and stress: Possible mechanism of antidepressant treatments. *Hum Psychopharmacol* 2000; 15: 199-211.
- Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 370-379.
- Mackay GM, Forrest MC, Christofides J, Bridel MA, Mitchell S, Cowlard R, Stone WT, Darlington LG. Kynurenine metabolites and inflammation markers in depressed patients treated with fluoxetine or counseling. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009; 36: 425-435.

21. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinical Version. Washington D.C., American Psychiatric Press, Inc, 1997.
22. Ozkurkcugil A, Aydemir O, Yildiz M, Esen Danaci A, Koroglu E. DSM-IV eksen I bozukluklari icin yapilandirilmis klinik gorusmenin Turckeye uyarlanmasi ve guvenilirlik calismasi. *Ilac ve Tedavi Dergisi* 1999; 12: 233-236.
23. Akdemir A, Orsel S, Dag I. Hamilton depresyon derecelendirme olceginin gecerliligi, guvenilirligi ve klinikte kullanimi. *3P Dergisi* 1996; 4: 251-259.
24. Alrashed M, Abougoush M, Akgul EO, Erbil MK. Detection method of serum and urine neopterin levels by high performance liquid chromatography. *Gulhane MJ* 2002; 44: 273-280.
25. 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.
26. Tiemeier H, Fekkes D, Hofman A, van Tuijl HR, Kiliaan AJ, Breteler MM. Plasma pterins and folate in late life depression: the Rotterdam Study. *Psychiatry Res* 2006; 145: 199-206.
27. Kuloglu M, Atmaca M, Onal S, Gecici O, Bulut V, Tezcan E. Neopterin levels and dexamethasone suppression test in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2007; 151: 265-270.
28. Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M, Kirchner H. Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251: 90-97.
29. Kaestner F, Hettich M, Peters M, Sibrowski W, Hetzel G, Ponath G, Arolt V, Cassens U, Rothermundt M. Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. *J Affect Disord* 2005; 87: 305-311.