

# Investigation of antidepressant-like effects of dipyrone using forced swimming test

## Dipironun antidepresan-benzeri etkisinin zorunlu yüzdürme testiyle araştırılması

Olca KIROĞLU<sup>1</sup>, Emine EKEMEN<sup>2</sup>, Kübra DEMİRKOL<sup>3</sup>, Aresh Alizadeh YENAGİ<sup>4</sup>, Fatih BERKTAŞ<sup>1</sup>, Fazilet AKSU<sup>1</sup>

### ABSTRACT

Dipyrone is an analgesic-antipyretic drug with especially COX-3 inhibition on central prostaglandin system, proven effects on opiategic and cannabinoid systems, cytokine levels, TRP channels and descending serotonergic-noradrenergic pathways. The functional roles of all these mechanisms have been established in mood disorders. It is known that pain and depression are frequently seen together. In the light of these information in our study we aimed to investigate whether dipyrone has an antidepressant-like effect and an antidepressant-medication-enhancing feature. Forced swimming test was utilized to measure depression-like effects of dipyrone using male mice. Immobility time of the animals was considered indicative of the depression-like effect on animals which were floated for six minutes in cylinder-shaped glass containers. The reduction in the duration of immobility with the drugs used was interpreted as an antidepressant-like effect. In the experiments dipyrone was administered via intraperitoneal route at doses of 150, 300 and 450 mg/kg and fluoxetine 20 mg/kg by oral gavage. It was observed that the immobility time of the mice in which all doses of dipyrone were administered decreased significantly when compared with the control group. The effect of 150 mg/kg doses of dipyrone was determined to be the same with fluoxetine. When the two drugs were used together, the effects of the drugs did not differ from using the drugs individually. In this study, it was determined that dipyrone showed antidepressant-like effects comparable to fluoxetine, and when both drugs were used together the effect of fluoxetine in forced swimming test did not change. All these findings suggest that dipyrone has an antidepressant-like effect. Antidepressant like effects of dipyrone in comparison with other drugs should be investigated with further testing. It is thought that this finding will contribute further to the treatment protocols of cases coursing with depression and pain.

**Keywords:** Dipyrone, fluoxetine, antidepressant-like effect, forced swimming test

### ÖZ

Analjezik-antipiretik ilaç olarak kullanılan dipironun özellikle COX-3 inhibisyonu olmak üzere santral prostaglandin sistemi, opiategik ve cannabinoid sistemler, sitokin düzeyleri, TRP kanalları ve inisi serotonerjik-noradrenergik yollar gibi çeşitli mekanizmalar üzerinden etkilerini gösterdiği ortaya konmuştur. Duygu durum bozukluklarında da tüm bu mekanizmaların fonksiyonu olduğu belirlenmiştir. Ayrıca ağrı ve depresyonun çoğu olguda birlikte görüldüğü bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda dipironun antidepresan benzeri etkisi ve depresyonda kullanılan ilaçların etkisini artırıcı özelliği olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Deneylerde depresyon benzeri etki, erkek fareler kullanılarak zorunlu yüzdürme testinde incelendi. Silindirik şeklindeki, cam kaptaki altı dk. yüzdürülen hayvanların suda hareketsiz kalma süreleri ölçüldü. Bu süre depresyon-benzeri etkinin göstergesi olarak kabul edildi. Kullanılan ilaçlarla bu sürenin azalması antidepresan-benzeri etki olarak yorumlandı. Deneylerde dipiron 150, 300 ve 450 mg/kg ip ve Floksetin 20 mg/kg dozunda oral gavaj yoluyla uygulandı. Çalışmamızda, dipironun farklı üç dozunun uygulandığı farelerin suda hareketsiz kalma süreleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı görüldü. Dipironun 150 mg/kg dozundaki etkisinin, Floksetin 20 mg/kg dozuyla aynı olduğu belirlendi. Her iki ilacın birlikte kullanılmasıyla oluşan etki, tek başına kullanıldıklarında elde edilen etkiden farklı değildi. Bu çalışmada, dipironun zorunlu yüzme testinde floksetin gibi antidepresan-benzeri etki gösterdiği belirlendi. İki ilacın birlikte kullanılmaları sonucu floksetinin etkisinin değişmediği görüldü. Bütün bu bulgular, dipironun antidepresan-benzeri etkisinin olduğunu telkin etmektedir. Dipironun antidepresan-benzeri etkisinin diğer testlerle ve ilaçlarla karşılaştırılarak araştırılması ve etki mekanizmasının aydınlatılması gerekmektedir. Bu bulguların, gelecekte depresyon ve ağrının birlikte seyrettiği olguların tedavilerine yeni katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Dipiron, floksetin, antidepresan-benzeri etki, zorunlu yüzdürme testi

Received: 18.07.2017

Accepted: 27.07.2017

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Çukurova University, Faculty of Medicine, Adana, Turkey

<sup>2</sup>Adana Provincial Health Directorate, Emergency Command and Control Center, Adana, Turkey

<sup>3</sup>Department of Family Medicine, Ankara Numune Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>4</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary, Hatay, Turkey

**Yazışma adresi:** Olca Kiroğlu, Department of Pharmacology, Çukurova University, Faculty of Medicine, Adana, Turkey  
e-mail: okiroglu2012@gmail.com

## GİRİŞ

Depresyon dünyada yaygın olarak görülen ve toplum sağlığını etkileyen önemli bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan değerlendirmede depresyon, kişileri ve toplumları fiziksel, duysal, ekonomik olarak etkileyen hastalıklar içinde dördüncü sırada belirlenmiştir<sup>1</sup>. Sıklığı ve uzun süreli olması, tedavinin uzun sürmesi, morbitide ve mortalite gelişme riskinin yüksek olması nedeniyle toplum için önemli bir sorundur<sup>2,3</sup>. Depresyonun mekanizması henüz tam aydınlatılamamıştır. Ciddi stress faktörleri, beyinde monoaminergic yapıdaki çeşitli nörotansmitterlerin seviyesinde azalma, nöronal dendiritik yapı ve beyin volümündeki değişiklikler depresyonun gelişmesinde rol oynamaktadır<sup>4-6</sup>. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, depresyonun ortaya çıkmasında immun hücrelerden salınan sitokinlerin de rolü olduğu görülmüştür<sup>7</sup>. Depresyon tedavisinde klasik antidepressanlar (selektif serotonin geri alımın inhibitörleri, trisiklik antidepressanlar vb.) ve bilişsel davranış tedavisi gibi çeşitli yöntemler uygulanmasına rağmen, tedavide hala istenen başarı elde edilememiştir. Ayrıca, antidepressan tedavi sırasında hastada sedasyon, kilo artışı, hazımsızlık, kan basıncında düşüş veya cinsel işlev bozukluğu gibi istenmeyen çeşitli yan etkiler görülmektedir. İlaçlara bağlı sık görülen yan etkiler sonucu hastaların tedaviye uyunçları bozulmakta, depresif semptomların tekrarı ve intihar etme riskleri artmaktadır<sup>8</sup>. Bu nedenle bu konuda yeni, güçlü, hızlı etkili ve yan etkileri daha az olan tedavi arayışı devam etmektedir.

Antidepressanların etkisini araştırmak amacıyla, hayvanlarda çok sayıda depresyon modeli geliştirilmiştir. Depresyon araştırmalarında, özellikle antidepressan tedavi taramalarında, en sık "zorunlu yüzdürme testi" (Porsolt test) kullanılmaktadır<sup>9</sup>. Zorunlu yüzdürme testi (ZYT) ilk defa 1977 yılında Porsolt ve ark.<sup>10</sup> tarafından tanımlanmış ve günümüze kadar birçok modifiye şekli geliştirilmiştir. ZYT, ilaçların anti depresif etkilerini tanımlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Porsolt testi ilk geliştirildiğinde hayvanın hareketsiz kalma süresi ve bu sürenin başlangıcı değerlendirilmekteydi. Testin modifiye şeklinde ise hayvanın

belli bir süre içinde yaptığı yüzme, tırmanma, hareketsiz kalma gibi birçok davranışı dikkate alınmakta ve 5 saniyelik süreler içinde baskın olan davranışı kaydedilmektedir<sup>9</sup>.

Dipiron güçlü analjezik bir ilaçtır<sup>11</sup>. Dipiron için önerilen etki mekanizmalarından en önemlisi siklooksijenaz (COX) enzimleri olan COX1 ,COX2'nin yanı sıra merkezi COX3'ü de inhibe etmesidir<sup>12,13</sup>. Ayrıca dipiron opioid ve kannabinoid sistemlerin aktivasyonu sağlamaktadır<sup>14-16</sup>. Dipironun farklı yolları etkilemesi güçlü bir analjezik ve antipiretik ilaç olmasını sağlamıştır. Dipironun, nöronal potasyum kanalları, inisi serotoninergic-noradrenergic yollar, arginin-NO-cGMP yolu ve inflamatuvar sitokin düzeyleri gibi çeşitli mekanizmalar üzerinde de rolü olduğu gösterilmiştir<sup>17-20</sup>. Bu etkileri, analjezik etkisinden farklı olan diğer merkezi etkiler olarak değerlendirilmiştir. Reis ve ark.<sup>21</sup> tarafından sıçanlarda yapılan çalışmada, odojenik ve elektroşok kaynaklı nöbet oluşturulan deney hayvanlarında dipironun anti-konvülsan etki oluşturduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada, Freund's bileşiği uygulanarak kronik inflamasyon tablosu geliştirilmiş farelerde, kronik iltihap ile ilişkili depresyon modeli oluşturulmuş ve dipironun uyarılan mekanik allodini tablosunu tersine çevirdiği ve kuyruk süspansiyon testinde hareketsizlik süresini azalttığı belirlenmiştir<sup>22</sup>. Yapılan çalışmalarda depresyon ve ağrı arasında bir ilişki olduğu, ağrının depresyonu indüklediği ve depresyonun da ağrıyı uyandırdığı bilinmektedir<sup>22,23</sup>. Depresif bozuklukların patofizyolojisinde proinflamatuvar sitokin düzeylerinin, iyon kanallarının aktivasyonunun, endojen opioid ve kanabinoid sistem aktivitesinin rol oynadığı bilinmektedir<sup>4-6</sup>. Bazı analjeziklerin de bu mekanizmalar üzerinden depresyon tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir<sup>22</sup>. Dipironun depresyon oluşmasında rol oynayan; proinflamatuvar sitokin düzeylerinin azalması, iyon kanallarının aktivasyonu, endojen opioid ve kanabinoid sistem aktivitesi gibi çeşitli mekanizmalarda etkisinin olması, depresyon tedavisinde rolü olup olmadığı konusunda merak uyandırmıştır.

Çalışmamızda, zorunlu yüzme testiyle oluştur-

duğumuz akut depresyon tablosunda dipironun antidepresan-benzeri etkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Deney Hayvanları

Çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Bilimleri Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (TIBDAM)'nden elde edilen 8 haftadan büyük, 30-45 g ağırlığındaki Swiss albino erkek fareler kullanıldı. Hayvanlar deneyler başlamadan 1 hafta önce Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Davranış Farmakolojisi Laboratuvarına getirildi ve ortam şartlarına uyumları sağlandı. Bütün fareler, aynı standart koşullar altında, 12/12 ışık/karanlık döngü (18:00'da karanlık) ve  $24\pm 1^\circ\text{C}$  sıcaklıkta, uygun nem ortamında, polikarbon kafeslerde tutuldu. Kafeslerinin boyutları 14 cm yüksekliğindedir, 34 cm uzunluğunda ve 24 cm enindedir. Her bir kafeste 5 fare barındırıldı. Bütün hayvanlar istedikleri kadar standart diyetle beslendi ve hijyenik şartlarda sağlanan suyu içtiler. Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

### Deney grupları ve ilaçlar

Deneyler için 6 grup planlandı:

- I. grup (kontrol): Farelere serum fizyolojik, ip
- II. grup: Farelere 150 mg/kg dipiron, ip
- III. grup: Farelere 300 mg/kg dipiron, ip
- IV. grup: Farelere 450 mg/kg dipiron, ip
- V. grup: Farelere 20 mg/kg fluoksetin, oral gavaj
- VI. grup: Farelere 150 mg/kg dipiron, ip + 20 mg/kg fluoksetin, oral gavaj uygulandı.

Bütün gruplarda fare sayısı  $n=5$  olarak planlandı. Depresyon benzeri etki zorunlu yüzdürme testi (Porsolt Testi) ile incelendi.

**Kullanılan kimyasallar:** Dipiron 150, 300, 400 mg/kg (ip, Sigma), selektif serotonin reuptake inhibitörü Fluoksetin 20 mg/kg (oral gavaj, Sigma).

### Davranış testi

#### Zorunlu Yüzdürme Testi

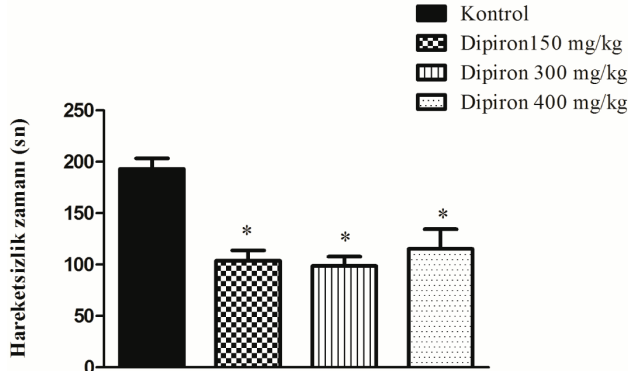
Zorunlu yüzdürme testi, deney hayvanlarında akut depresyon benzeri etkiyi oluşturup, antidepresan etkiyi test etmek amacıyla Porsolt ve ark.<sup>10</sup> tarafından geliştirilmiştir. Deney, içinde sıcaklığı  $25^\circ\text{C}$  olan su bulunan bir cam silindirde (17 cm çapında 30 cm yüksekliğinde) gerçekleştirilmektedir. Deney hayvanları ilaçlar verilmeden 3 saat önce aç bırakılmaktadır.

Deney hayvanlarına dipiron 150, 300, 450 mg/kg (ip) ve fluoksetin 20 mg/kg (oral gavaj) yoluyla uygulandıktan 60 dk. sonra deneyler gerçekleştirildi. Fareler cam silindir içine bırakıldıktan sonra sudaki hareketleri 6 dk. gözlemlendi. Hayvanların yeni koşullara uyum sağlamasına izin vermek için ilk iki dk. değerlendirme dışı bırakıldı. Son dört dk. hayvanların yüzmeden, tırmanma hareketi yapmadan suda hareketsiz kalma süreleri depresyon-benzeri etkinin göstergesi olarak kabul edildi. Farelerin 4 dk. boyunca ön pençelerle yüzeye çıktığı ve yalnızca ayakta kalmak için gerekli olan hareketleri yaptığı süre hareketsizlik süresi olarak kabul edildi, bu süre bir kronometre ile ölçüldü.

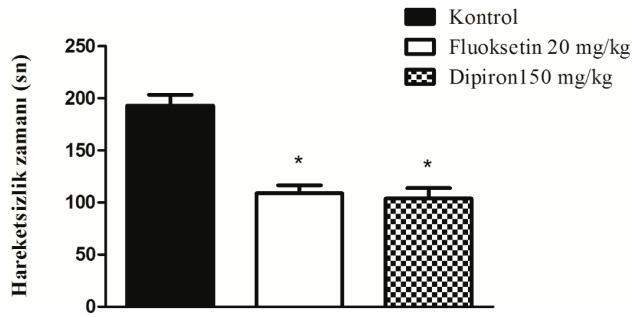
**İstatistiksel Analiz:** Çalışmada elde edilen sonuçlar one way ANOVA (post hoc Bonferroni) testiyle analiz edildi.  $P < 0.05$  değeri anlamlı bulundu.

### BULGULAR

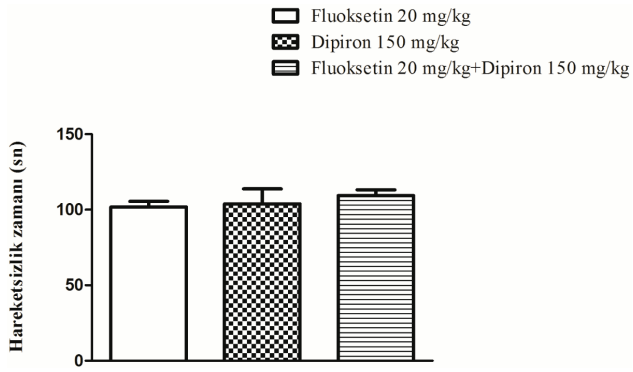
Güçlü bir analjezik ve antipiretik ilaç olan dipironun antidepresan etkisini zorunlu yüzdürme testinde farklı konsantrasyonlar (150, 300, 450 mg/kg ip) uygulayarak araştırdık. Kontrol ve 150, 300, 450 mg/kg dipiron gruplarında hareketsiz kalma süreleri sırasıyla;  $193\pm 10.3$ ,  $103.8\pm 9.9$ ,  $98.6\pm 9.2$ ,  $115.4\pm 19.0$  sn idi. Bu sonuçlara göre dipiron tüm konsantrasyonlarında farelerin hareketsiz kalma sürelerini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaltmış, motor aktivitede artma sağlamıştır ( $P < 0.05$ ). Ancak dipironun tüm konsantrasyonlarının etkileri arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Farelere 150, 300 ve 450 mg/kg (ip) dipiron uygulamasının zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresi üzerindeki etkisi. Kontrol grubuna göre \*P<0.05.



Şekil 2. Farelere fluoksetin 20 mg/kg (oral gavaj) ve 150 mg/kg dipiron (ip) uygulamasının zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresi üzerindeki etkisi. Kontrol grubuna göre \*P<0.05.



Şekil 3. Farelere fluoksetin 20 mg/kg (oral gavaj), dipiron 150 mg/kg (ip) ve fluoksetin 20 mg/kg + dipiron 150 mg/kg uygulamasının zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresi üzerindeki etkisi.

Selektif serotonin reuptake inhibitörü, Fluoksetin 20 mg/kg oral gavaj yoluyla uygulandıktan 60 dk. sonra zorunlu yüzdürme testinde antidepressan etkisi ölçüldü. Farelerin hareketsiz kalma süreleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sırasıyla; 193±10,3, 101,8±3,4 sn. olarak bulundu. Fluoksetinin kontrol grubuna göre farelerin hareketsiz kalma sürelerini an-

lamlı olarak azalttığı belirlendi (P<0.05). Dipiron 150 mg/kg ile Fluoksetin 20 mg/kg dozajlarının zorunlu yüzdürme testindeki etki süreleri karşılaştırıldığında sırasıyla; 103,8±9,9 ve 101,8±3,4, sn olarak bulunan değerlerin birbirine yakın olduğu, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Şekil 2). Bu sonuç, zorunlu yüzme testinde tek başına kullanılan dipironun, fluoksetin gibi antidepressif etkisinin olduğunu gösterdi. Dipiron 150 mg/kg+ fluoksetin 20 mg/kg'ın birlikte uygulandığı farelerde hareketsiz kalma süreleri 109,2±3,4 sn olarak bulundu. Her iki ilacın birlikte kullanıldığında elde edilen etkinin, tek başlarına kullanıldıklarında elde edilen etkiden istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlendi (Şekil 3).

## TARTIŞMA

Klinik ve deneysel çalışmalarda birçok analjezik ilacın antidepressif etkisi olduğu görülmüştür<sup>22-29</sup>. Selektif COX2 inhibitörü selekoksib verilmiş hastalarda yapılan çalışmada, 400 mg/gün uygulanan ilacın antidepressif benzeri etkisi ortaya konmuştur<sup>24</sup>. Farklı bir çalışmada ise selekoksibin daha düşük konsantrasyonda (200 mg/gün) uygulanmasıyla antidepressif etkinin ortaya çıktığı belirlenmiş, böylece yüksek konsantrasyonda kullanılan ilacın olası yan etkilerinden hastanın korunabileceği bildirilmiştir<sup>25</sup>. Yapılan farklı bir çalışmada ise, naproksen ve ibuprofen kullanan hastalarda antidepressif-benzeri etkinin olduğu ortaya konmuştur<sup>26,27</sup>. Antidepressanlarla tedavi görüp ilaç tedavisinden yeterince yararlanamayan hastaların tedavisine nonsteroid antiinflamatuvarların eklenmesi sonucu hastanın depresif bulgularının düzeldiği görülmüştür. Böylece antidepressif tedaviye eklenen analjezik ilaçların sinerjistik etkisi olduğu belirlenmiştir<sup>28</sup>. Deneysel çalışmalarda klinik bulguları destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Sıçanlara uygulanan asetilsalisilik asidin etkisinin zorunlu yüzdürme testinde araştırıldığı bir çalışmada, ilacın proinflamatuar sitokinlerin salınımını azaltarak antidepressif etki oluşturduğu ortaya konmuştur<sup>29</sup>. Kronik hafif stress modeli oluşturulan sıçanlara selekoksib ve piroksikam uygulanması sonucu serotonin salınımının ve hipokampal bölgede serum peroksidaz düzeyinin arttığı belirlenmiştir<sup>30</sup>.

Çalışmamızda, farelere farklı konsantrasyonlarda uygulanan dipironun antidepresan-benzeri etkisi, zorunlu yüzme testinde klasik bir antidepresan olan fluoksetinle karşılaştırılarak araştırıldı. Değişik konsantrasyonlarda uyguladığımız dipironun yüzme davranışı üzerindeki etkisi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, immobilizasyon süresinin anlamlı şekilde azaldığı görüldü. Dipironun farklı konsantrasyonlarının etkileri arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi. Selektif serotonin reuptake inhibitörü olan fluoksetin uyguladığımız grupta immobilizasyon süresinin azaldığı bulundu. Dipironun fluoksetine benzer sürelerde immobilizasyon süresini azaltması fluoksetine benzer antidepresif etkisinin olduğu kanımızı güçlendirdi. Dipironla birlikte fluoksetin uygulanan grupta, ilaçların tek tek uygulanmasıyla elde edilen değerlerden farklı bir sonuç görülmedi. Sonuç olarak, ilaçlar arasında sinerjistik bir etki belirlenmedi.

Depresyon tedavisinde kullanılan selektif serotonin reuptake inhibitörü fluoksetinin, serotonin düzeyinde artmaya neden olmasının yanı sıra yükselen sitokin düzeylerini azalttığı ve beyinde neurojenerasyonu sağladığı böylece antidepresan etkinliğinin olduğu bildirilmektedir<sup>31,32</sup>. Selekoksisib, asetil salisilik asit, parasetamol gibi çeşitli analjezik ilaçların da serotonin seviyesini artırdığı, IL6 ve TNF $\alpha$  gibi sitokinlerin düzeyinin azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir<sup>30,31,33</sup>. Parasetamol'ün antidepresif etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise, farelere akut parasetamol uygulanması sonucu zorunlu yüzdürme testi ve kuyruk süspansiyon testlerinde antidepresif etkiye benzer bulgular elde edilmiş, ayrıca parasetamolün fluoksetinle sinerjistik etkileşmesi olduğu görülmüştür<sup>33</sup>.

Dipiron ve parasetamol beyindeki COX enzimlerinin inhibisyonu, arginin nitrik oksit-cGMP yolu, kannabinoid ve endojen opioid sistemlerle etkileşim, 5-HT aktivasyonu gibi benzer analjezik mekanizmaları etkilemektedirler<sup>18</sup>. Depresyonun patofizyolojinde bu endojen mekanizmalardaki bozuklukların rol oynadığı göz önüne alınırsa, bu mekanizmaları etkileyen dipiron ve benzeri analjeziklerin depresyon tedavisinde rol oynayacağı düşüncemiz güçlenmektedir.

Daha önce yaptığımız çalışmada, farelerde öngörülemeyen kronik stress modeli oluşturarak uyguladığımız dipironun çeşitli davranış testlerinde antidepresif benzeri etkisi olduğunu göstermiştik<sup>34</sup>. Bu çalışmada ise, zorunlu yüzdürme testiyle oluşturulan depresyon modelinde dipironun akut antidepresan-benzeri etkisinin olduğunu gösterdik.

Bu sonuçlar, analjezik ve antipiretik bir ilaç olan dipironun zorunlu yüzdürme testinde antidepresan-benzeri etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Fakat elde ettiğimiz bulgular dipironun depresyon tedavisinde tek veya diğer antidepresanlarla birlikte kullanılmasına ilişkin bir kanıt oluşturmamaktadır. Bu nedenle dipironun antidepresan benzeri etkisinin mekanizmasını aydınlatmak ve yan etkiler açısından araştırmak için ileri çalışmalara gereksinim vardır. Bu konuda sağlanacak gelişmelerle, depresyon ve ağrı komorbiditesi olan hastalar için daha iyi bir tedavi seçeneği oluşacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends in Pharmacological Sci* 2002;23:238-45. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(02\)02017-5](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(02)02017-5)
2. Chapman DP, Perry GS. Depression as a major component of Public Health for older adults. *Preventing Chronic Dis* 2008;5:1-9.
3. Kiecolt-Glaser J, Glaser R. Depression and immune function. Central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res* 2002;53:873. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00309-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00309-4)
4. Balcıoğlu İ. Depresyonun Etyopatogenezi. *Cerrahpaşa Sürekli Tıp Eğitim Dergisi* 1999;19-28.
5. Guo M, Lu XY. Leptin receptor deficiency confers resistance to behavioral effects of fluoxetine and desipramine via separable substrates. *Transl Psychiatry* 2014;2:4. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.126>
6. Kubera M, Obuchowicz E, Goehler L, et al. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro) inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;29:35(3):744-59.
7. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9(1):46-56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
8. Undine E. Lang Stefan Borgwardt. Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2013;31:761-77. <https://doi.org/10.1159/000350094>
9. Başar K, Ertuğrul A. Depresyon araştırmalarında kullanılan



- hayvan modelleri. *Klinik Psikiyatri* 2005;8:123-34.
10. Porsolt R, Anton G, Jafre M. Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol* 1978;47:379-91.  
[https://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90118-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90118-8)
  11. Gaertner J, Stamer UM, Remi C, et al. Metamizole/dipyrrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med* 2017;31(1):26-34.  
<https://doi.org/10.1177/0269216316655746>
  12. Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, et al. Inhibition of cyclooxygenases by dipyrrone. *Br J Pharmacol* 2007;151: 494-503.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707239>
  13. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:13926-31.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.162468699>
  14. Tortorici V, Vanegas H. Opioid tolerance induced by metamizol (dipyrrone) microinjections into the periaqueductal grey of rats. *Eur J Neurosci* 2000;12:4074-80.  
<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00295.x>
  15. Vazquez E, Hernandez N, Escobar W, Vanegas H. Antinociception induced by intravenous dipyrrone (metamizol) upon dorsal horn neurons: involvement of endogenous opioids at the periaqueductal gray matter, the nucleus raphe magnus, and the spinal cord in rats. *Brain Res* 2005;1048:211-17.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.04.083>
  16. Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, et al. Novel bioactive metabolites of dipyrrone (metamizol). *Bioorg Med Chem* 2012;20:101-107.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.11.028>
  17. dos Santos GG, Dias EV, Teixeira JM, et al. The analgesic effect of dipyrrone in peripheral tissue involves two different mechanisms: neuronal K(ATP) channel opening and CB(1) receptor activation. *Eur J Pharmacol* 2014;741:124-31.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.019>
  18. Rezende RM, Franc DS, Menezes GB, et al. Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyrrone in a rat model of inflammatory pain. *British Journal of Pharmacology* 2008;153:760-68.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707630>
  19. Romero TR, Resende LC, Duarte ID. The neuronal NO synthase participation in the peripheral antinociception mechanism induced by several analgesic drugs. *Nitric Oxide* 2011;30;25(4):431-35.
  20. Shimada SG, Otterness IG, Stitt JT. A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrrone. *Agents Actions* 1994;41(3-4):188-92.  
<https://doi.org/10.1007/BF02001915>
  21. Reis GM, Doretto MC, Duarte ID, Tatsuo MA. Do endogenous opioids and nitric oxide participate in the anticonvulsant action of dipyrrone?. *Braz J Med Biol Res* 2003;36(9):1263-68.  
<https://doi.org/10.1590/S0100-879X2003000900018>
  22. Maciel IS, Silva RB, Morrone FB et al. Synergistic effects of celecoxib and bupropion in a model of chronic inflammation-related depression in mice. *PLoS One* 2013;8(9):77227.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077227>
  23. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol* 2001;13:1009-23.  
<https://doi.org/10.1046/j.0007-1331.2001.00727.x>
  24. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S. 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(7):680-84.  
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001805>
  25. Abbasi SH, Hosseini F, Modabbernia A, et al. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2012;141(2-3):308-14.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.03.033>
  26. Iyengar RL, Gandhi S, Aneja A. NSAIDs are associated with lower depression scores in patients with osteoarthritis. *Am J Med* 2013;126(11):11-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.02.037>
  27. Fields C, Drye L, Vaidya V, Lyketsos C. Celecoxib or naproxen treatment does not benefit depressive symptoms in persons age 70 and older: findings from a randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20(6):505-13.  
<https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e318227f4da>
  28. Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P, et al. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(4):227-31.  
<https://doi.org/10.1097/00004850-200607000-00005>
  29. Guan X, Shao XX, Li C. Effects of aspirin on immobile behavior and endocrine and immune changes in the forced swimming test: Comparison to fluoxetine and imipramine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2014;124:361-6.  
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.07.002>
  30. Santiago RM, Barbiero J, Martynhak BJ, et al. Antidepressant-like effect of celecoxib piroxicam in rat models of depression. *J Neural Transm* 2014;121(6):671-82.  
<https://doi.org/10.1007/s00702-014-1159-5>
  31. Chau DT, Rada PV, Kim K, et al. Fluoxetine alleviates behavioral depression while decreasing acetylcholine release in the nucleus accumbens shell. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(8):1729-37.  
<https://doi.org/10.1038/npp.2011.54>
  32. Gobinath AR, Workman JL, Chow C, et al. Sex-dependent effects of maternal corticosterone and SSRI treatment on hippocampal neurogenesis across development. *Biol Sex Differ* 2017;2(8):20.  
<https://doi.org/10.1186/s13293-017-0142-x>
  33. Mannaa SS, Umathe SN. Paracetamol potentiates the antidepressant-like and anticomulsive-like effects of fluoxetine. *Behavioural Pharmacology* 2015;26(3):268-81.  
<https://doi.org/10.1097/FBP.000000000000104>
  34. Kiroğlu OE, Demirkol KE, Berkaş F, et al. Dipyrrone ameliorates behavioural changes induced by unpredictable chronic mild stress: gender differences. *Clin Invest Med* 2016;39(6):27494.  
<https://doi.org/10.25011/cim.v39i6.27494>