



Celecoxib sebagai Terapi Add-on pada Depresi

Rosa De Lima Renita Sanyasi,¹ Rizaldy Taslim Pinzon²

¹Alumna Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta

Dokter Internsip RSAU dr. Efram Harsana, Magetan, Jawa Timur

²Rumah Sakit Bethesda, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Depresi merupakan gangguan suasana perasaan yang sering ditemukan. Banyak pasien depresi tidak memberikan respons baik terhadap terapi anti-depresan standar. *Celecoxib*, obat golongan penghambat COX 2, dapat digunakan sebagai terapi *add-on*. **Tujuan:** Mengetahui manfaat *celecoxib* sebagai terapi *add on* pada depresi. **Pembahasan:** Depresi memiliki kaitan erat dengan proses inflamasi, yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar CRP dan sitokin pro-inflamasi, khususnya IL-6, IL-1, serta TNF- α . *Celecoxib* bekerja menghambat sintesis PG, sehingga tidak terbentuk metabolit aktif PG, yaitu PGE₂, yang berperan dalam patofisiologi depresi. *Celecoxib* juga dapat meningkatkan neurotransmitter serotonin dan noradrenalin di SSP dan menekan aktivitas berlebihan aksis HPA. *Celecoxib* sebagai terapi *add on* mengurangi skor HDRS, menurunkan kadar IL-6 serum, menunjukkan tingkat respons dan remisi lebih baik daripada anti-depresan tunggal atau plasebo. Dosis *celecoxib* yang paling sering digunakan untuk efek anti-depresan adalah 400 mg/hari selama 6 minggu. *Celecoxib* dapat ditoleransi dengan baik pada mayoritas pasien. **Simpulan:** *Celecoxib* efektif menurunkan gejala depresi, menurunkan konsentrasi sitokin pro-inflamasi dalam darah, menurunkan skor HDRS, dan dapat ditoleransi dengan baik.

Kata kunci: *Celecoxib*, COX-2 inhibitor, depresi

ABSTRACT

Background: Depression is the most frequent mood disorder. Many depression patients are not responsive to standard anti-depressant. Celecoxib, a COX-2 inhibitor, can be used as add-on therapy. **Objective:** To learn the benefits of celecoxib as add-on therapy for depression. **Discussion:** Depression is related to inflammatory processes, indicated by the elevated level of CRP and pro-inflammatory cytokines, such as IL-6, IL-1, and TNF- α . Celecoxib works by inhibiting the synthesis of PG, so no active metabolite PGE₂ which has an important role in depression pathophysiology, is produced. Celecoxib also increases the production of serotonin and noradrenalin in the CNS and suppress the hyperactivity of HPA axis. Previous studies proved celecoxib as an add-on therapy reduced HDRS score, lowered the level of IL-6, increased the response and remission rate, better than placebo or a single anti-depressant. The most frequent dosage was 400 mg/day for 6 weeks. Celecoxib is proved to be well tolerated in the majority of patients. **Conclusion:** Celecoxib is effective in reducing depression symptoms, blood pro-inflammatory cytokines concentration, HDRS score, and well tolerated. **Rosa De Lima Renita Sanyasi, Rizaldy Taslim Pinzon. Celecoxib as Add-on Therapy for Depression**

Keywords: Celecoxib, depression, inhibitor COX-2

PENDAHULUAN

Definisi Depresi

Depresi merupakan gangguan suasana perasaan, ditandai dengan sekumpulan gejala. Kumpulan gejala tersebut digolongkan menjadi gejala utama dan gejala lain. Gejala utama depresi meliputi: (i) afek depresif, (ii) kehilangan minat dan kegembiraan, dan (iii) berkurangnya energi yang menuju pada meningkatnya keadaan mudah lelah dan menurunnya aktivitas. Gejala lain meliputi: (i) konsentrasi dan perhatian berkurang, (ii) harga diri dan kepercayaan diri berkurang, (iii) gagasan rasa bersalah dan tidak berguna,

(iv) pandangan masa depan yang suram dan pesimistis, (v) gagasan atau perbuatan membahayakan diri atau bunuh diri, (vi) tidur terganggu, dan (vii) nafsu makan berkurang.¹ Diagnosis depresi di Indonesia ditegakkan dengan menggunakan Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa di Indonesia, edisi ketiga (PPDGJ-III).¹

Prevalensi Depresi di Dunia

Saat ini diperkirakan sekitar 350 juta penduduk dunia mengalami depresi. *World Mental Health Survey* di 17 negara menunjukkan bahwa satu dari 20 orang mengalami depresi.²

World Health Organization (WHO) menyatakan depresi menjadi penyebab utama disabilitas yang dinilai dengan *years lived with disability* (YLDs) dan menduduki peringkat keempat *global burden of disease*. Pada tahun 2020, depresi diperkirakan akan menduduki peringkat kedua dalam *disability adjusted life years* (DALY) untuk semua usia. Saat ini, depresi menduduki peringkat kedua dalam DALY untuk usia 15 sampai 44 tahun.³

Prevalensi Depresi di Indonesia

Prevalensi gangguan mental emosional, yang meliputi gejala depresi dan ansietas,



di Indonesia adalah sebesar 6% untuk usia 15 tahun ke atas, berarti lebih dari 14 juta jiwa di Indonesia menderita gangguan mental emosional.⁴ Berdasarkan diagnosis menggunakan Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa di Indonesia edisi ketiga (PPDGJ-III), depresi merupakan gangguan jiwa yang menduduki peringkat setelah gangguan ansietas, gangguan psikosomatik; gangguan makan; gangguan tidur; dan disfungsi seksual, serta gangguan hiperkinetik.⁵

TUJUAN

Mengetahui manfaat *celecoxib* sebagai terapi *add on* pada depresi.

PEMBAHASAN

Respons Inflamasi sebagai Pemicu Depresi

Berbagai penelitian dilakukan untuk membuktikan keterlibatan proses inflamasi dalam patofisiologi depresi. Mediator inflamasi pada penderita depresi diketahui lebih tinggi daripada seseorang tanpa depresi.^{6,7} Depresi memiliki kaitan dengan disregulasi sistem imun⁸ dan proses inflamasi,⁸⁻¹² ditunjukkan dengan peningkatan kadar *C-reactive protein* (CRP)¹² dan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi, meliputi: interleukin- (IL) 6, IL-1, serta *tumor necrosis factor-α* (TNF-α).⁸⁻¹² Selain itu, terapi menggunakan agen pro-inflamasi, misalnya interferon-α (IFN-α), yang biasa digunakan untuk terapi hepatitis C atau melanoma malignan, terbukti menimbulkan efek samping psikiatri; sekitar 80% pasien yang mendapat terapi IFN-α mengalami gejala depresi ringan atau sedang.^{11,13}

Prostaglandin E₂ (PGE₂) merupakan metabolit aktif dari prostaglandin (PG). PGE₂ berperan sebagai mediator inflamasi yang penting dan terlibat dalam patofisiologi depresi.¹⁴ Sintesis PGE₂ distimulasi oleh beberapa sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF-α.¹⁰ Penelitian *in vitro* menunjukkan peningkatan sekresi PGE₂ dari limfosit pasien depresi dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat. Selain itu, terdapat pula peningkatan kadar PGE₂ dalam saliva, serum, dan *cerebrospinal fluid* (CSF) pasien depresi.^{9,10} Hasil penelitian di atas memperkuat dugaan keterlibatan proses inflamasi pada depresi.

Terdapat korelasi antara beratnya gejala dan kadar sitokin pro-inflamasi plasma pasien depresi.⁹ Sitokin pro-inflamasi memicu perubahan struktur dan fungsi otak.⁶ Konsentrasi IL-6 dan TNF-α lebih tinggi pada pasien depresi dibandingkan kontrol.⁸ Pasien yang resisten terhadap obat anti-depresan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) menunjukkan peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi IL-6 dan TNF-α dibandingkan kelompok sehat.¹⁸ Pengaruh inflamasi pada depresi juga dibuktikan pada pasien penyakit autoimun. Pasien diabetes melitus tipe 1, *rheumatoid arthritis*, dan penyakit infeksi seperti hepatitis dan sepsis, mengalami reaksi inflamasi yang meningkatkan risiko depresi.¹³

Celecoxib sebagai Terapi Add-On Depresi

Walaupun prevalensi depresi tinggi, efikasi terapi depresi saat ini belum memuaskan; anti-depresan *monoamine oxidase inhibitor* menghasilkan remisi hanya pada 30% pasien.⁹ Pasien depresi yang memberikan respons

terhadap terapi standar kurang dari 50%.^{9,10}

Peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi plasma menjadi penanda adanya resistensi depresi terhadap terapi anti-depresan,⁶ sekaligus memprediksi respons baik dengan pemberian anti-inflamasi.¹³ Pasien depresi yang tidak memberi respons adekuat dengan terapi anti-depresan standar dapat diatasi dengan tiga strategi, yaitu: meningkatkan dosis obat anti-depresan,⁹ mengganti jenis anti-depresan, atau menggunakan terapi augmentasi yang disebut juga terapi *add-on*.^{9,10} Terapi *add-on* yang dapat digunakan adalah anti-psikotik atipikal, *mood stabilizers*, atau obat lain seperti: vitamin D, penghambat sintesis kortisol, omega 3, dan penghambat *cyclooxygenase-2* (COX-2).⁹

Celecoxib merupakan *non-steroid anti-inflammatory drug* (NSAID) dengan efek anti-inflamasi, analgetik, dan antipiretik. *Celecoxib* masuk dalam subkelas NSAID yaitu penghambat COX-2 selektif,¹⁴ oleh karena itu, dapat ditoleransi dengan efek samping minimal. *Celecoxib* dipertimbangkan sebagai terapi *add-on* anti-depresan dibandingkan terapi *add-on* dengan obat lain, seperti *mood stabilizer* dan anti-psikotik atipikal.⁹

Farmakodinamik Celecoxib pada Depresi

Celecoxib bekerja menghambat sintesis PG, sehingga tidak terbentuk metabolit aktif PG yang berperan dalam patofisiologi depresi, yaitu PGE₂.¹⁴ Pembentukan PGE₂ tersebut distimulasi oleh beberapa sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF-α.¹⁰ Oleh karena itu, penghambat COX-2 dapat menimbulkan efek anti-depresi melalui mekanisme tersebut.^{12,14}

Sitokin pro-inflamasi menimbulkan defisiensi serotonin di SSP pada pasien depresi.¹⁵ Telah diketahui bahwa penghambat COX-2 dapat meningkatkan neurotransmitter serotonin di SSP. Neurotransmitter lain yang terlibat dalam patofisiologi depresi adalah noradrenalin. PGE₂ mengurangi pelepasan noradrenalin dari neuron noradrenergik sentral, sehingga pemberian penghambat COX-2 juga dapat meningkatkan pelepasan noradrenalin. Disregulasi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) merupakan faktor lain yang berperan dalam depresi.¹² Stres akut akan meningkatkan fungsi imun, sebaliknya stres kronik, seperti depresi, akan menekan fungsi imun melalui aksis HPA.⁷ Aktivasi reseptor glukokortikoid

Tabel 1. Pengaruh sitokin pro-inflamasi pada depresi

Penulis (Tahun)	Metode Penelitian	Hasil dan Diskusi
Müller, <i>et al.</i> (2009)	Deskriptif kualitatif	Sitokin pro-inflamasi mempengaruhi neurotransmisi serotonergik, glutamatergik, dan dopaminergik yang memegang peranan penting dalam depresi mayor.
Hasler (2010)	Deskriptif kualitatif	Sitokin pro-inflamasi yaitu IL-1, IL-6, dan TNF-α memicu timbulnya <i>sickness behaviour</i> yang menghasilkan berbagai simptom depresi, meliputi: rasa mudah lelah, anhedonia, retardasi psikomotor, gangguan kognitif, sulit berkonsentrasi, penurunan minat terhadap lingkungan sekitar, dan penurunan nafsu makan.
Müller, <i>et al.</i> (2011)	Deskriptif kualitatif	Sitokin pro-inflamasi merangsang aktivitas IDO di sistem saraf pusat, yang merupakan enzim utama metabolisme triptofan/ <i>kyurenin</i> . Metabolismenya meningkatkan kadar metabolit <i>quinolinic acid</i> yang neurotoksik.
Krishnadas Cavanagh & (2012)	Deskriptif kualitatif	Kadar sitokin pro-inflamasi, khususnya IL-1b dan IL-6, turun setelah terapi anti-depresan SSRI; berarti obat anti-depresan dapat memblokir efek sitokin inflamasi di otak.
Müller (2013)	Deskriptif kualitatif	Rasio <i>kyurenin</i> /triptofan, hasil aktivitas enzim IDO, memprediksi respons <i>celecoxib</i> sebagai anti-depresan. Pasien dengan kadar enzim IDO yang tinggi akan memberikan respons yang lebih baik.

IL: Interleukin, TNF: *Tumor Necrosis Factor*, PGE₂: Prostaglandin E₂, IDO: Indoleamin 2,3-Dioksiginase, SSRI: *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*



diperlukan untuk menimbulkan efek anti-depresan, sedangkan aktivitas berlebihan aksis HPA memicu resistensi reseptor glukokortikoid dan menurunkan fungsinya.⁶ Aktivitas berlebihan aksis HPA dipicu oleh PGE₂, sehingga pemberian penghambat COX-2 dapat menekan aktivitas HPA.¹²

Berbagai Penelitian Celecoxib sebagai Terapi Add-On Depresi

Müller, *et al*, (2006) menunjukkan penurunan simptom depresi, yang diukur dengan *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS), lebih banyak pada pasien yang diberi *reboxetin+celecoxib* (55%) dibandingkan *reboxetin+plasebo* (33%). Sekitar 45% kelompok subjek *celecoxib* mengalami remisi setelah 6 minggu (Skor HRDS ≤7), sedangkan kelompok plasebo hanya 20%.¹² Abbasi, *et al*, (2012) menyatakan kelompok *celecoxib* menunjukkan tingkat respons sebesar 95% dan remisi sebesar 35% (p=0,003), sedangkan pada kelompok plasebo tingkat respons hanya sebesar 50% dan remisi sebesar 5% (p=0,04).²¹ Hal yang sama tampak pada penelitian Akhondzadeh, *et al*, (2009). Respons yang lebih baik, tingkat remisi yang lebih tinggi, dan penurunan simptom depresi (yang diukur dengan menggunakan HDRS) lebih banyak pada pasien yang diberi *fluoxetine+celecoxib* dibandingkan dengan *fluoxetine+plasebo*.¹⁰

Celecoxib sebagai terapi *add on* terbukti lebih menurunkan skor HDRS dibandingkan plasebo.²³ Pada pasien kanker payudara dengan depresi, *celecoxib* 400 mg/hari terbukti menurunkan skor HDRS lebih banyak daripada pemberian diklofenak.²⁴ Faridhosseini, *et al*, (2014) mengevaluasi keefektifan dan toleransi *celecoxib* sebagai terapi *add-on* pada episode depresi baik unipolar maupun bipolar; penambahan *celecoxib* pada terapi antidepresan signifikan menurunkan skor HDRS pada minggu keempat (*pooled difference in means*: 3,3; 95%CI: 1,2 s/d 5,3; p=0,002) dan minggu keenam (*pooled difference in means*: 3,43; 95%CI: 1,9 s/d 4,9; p<0,0001).⁹ Pemberian *celecoxib* setelah 4 minggu menurunkan HDRS lebih besar dibandingkan plasebo (p <0,05).²⁵ Efek anti-depresan *celecoxib* tampak setelah pemberian *celecoxib* 400 mg/hari selama 6 minggu. Pada penelitian lain, *celecoxib* 200 mg/hari selama 8 minggu juga terbukti efektif dibandingkan penggunaan anti-depresan+plasebo.¹³ Setelah 4 minggu, efek pemberian *celecoxib* sebagai terapi *add-on* akan tampak signifikan.⁹

Tabel 2. *Celecoxib* sebagai terapi *add on* depresi

Peneliti (Tahun)	Metode Penelitian dan Sampel	Hasil dan Diskusi
Müller, <i>et al</i> . (2006)	Uji klinis pada 40 subjek penelitian dengan episode depresi akut	<i>Reboxetin</i> 4-10 mg/hari dan <i>celecoxib</i> 400 mg/hari selama 6 minggu menunjukkan perbaikan skor HDRS yang lebih signifikan dibandingkan <i>reboxetin</i> dan plasebo.
Nery, <i>et al</i> . (2008)	Uji klinis pada 28 subjek penelitian dengan gangguan bipolar	Skor HDRS lebih rendah setelah 1 minggu pemberian <i>celecoxib</i> 400 mg/hari. Hasil tersebut bermakna jika subjek meneruskan terapi hingga 6 minggu.
Abbasi, <i>et al</i> . (2012)	Uji klinis pada 40 subjek penelitian dengan gangguan depresi mayor dan skor HDRS ≥18	Kelompok <i>celecoxib</i> menunjukkan penurunan kadar IL-6 serum dan penurunan skor HDRS signifikan lebih besar dibandingkan kelompok plasebo
Faridhosseini, <i>et al</i> . (2014)	Melibatkan 5 RCT pada <i>systematic review</i> dan 4 RCT pada meta-analisis	<i>Celecoxib</i> sebagai terapi <i>add on</i> signifikan menurunkan skor rata-rata HDRS pada minggu keempat dan minggu keenam. Tingkat respons dan remisi lebih tinggi pada kelompok <i>celecoxib</i> daripada kelompok plasebo.
Na, <i>et al</i> . (2014)	Meta-analisis 4 RCT	Kelompok <i>celecoxib</i> secara signifikan memiliki perubahan skor HDRS lebih besar serta menunjukkan respons dan remisi yang lebih baik.

RCT: *Randomized Control Trial*, HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*, IL: *Interleukin*

Pemberian *celecoxib* menurunkan kadar IL-6 serum secara signifikan (95%CI: 0,42 (0,30 s/d 0,55) pg/mL, t(35): 6,727; p <0,001) dan skor HDRS (*mean difference* 95%CI: 3,35 (1,08 s/d 5,61); t(38): 2,99; p=0,005) dibandingkan kelompok plasebo. Korelasi signifikan antara penurunan skor HRDS dan penurunan kadar IL-6 tampak pada minggu keenam.²¹ Pemberian *sertraline+celecoxib* menurunkan kadar IL-6 lebih besar daripada pemberian *sertraline* saja.⁷

Celecoxib dapat memberikan efek anti-depresan yang cepat pada pasien bipolar episode depresi.²⁰ Penurunan gejala depresi pada pemberian *reboxetin+celecoxib* adalah sebesar 55%, sedangkan pada *reboxetin+plasebo* hanya 33%. *Fluoxetine+celecoxib* menurunkan derajat keparahan depresi secara signifikan dibandingkan *fluoxetine* saja.⁷ Penelitian pada wanita lansia dengan disfungsi neurokognitif dan depresi yang refrakter terhadap berbagai anti-depresan menunjukkan bahwa *celecoxib* merupakan satu-satunya obat yang memberi respons baik pada pasien tersebut.²² Pemberian *celecoxib* pada pasien osteoarthritis menunjukkan efek anti-depresan yang signifikan dibandingkan plasebo.¹³ *Celecoxib* sebagai terapi *add on* menghasilkan tingkat respons (*pooled OR*:6,6; 95%CI: 2,5 s/d 17; p<0,0001) dan remisi (*pooled OR*:6,6; 95%CI: 2,7 s/d 15,9; p<0,0001) yang lebih tinggi dibandingkan plasebo.⁹

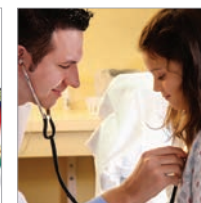
Efek Samping dan Komplikasi Celecoxib

Akhondzadeh, *et al*, (2009) menunjukkan bahwa sebagian besar pemberian *celecoxib*

sebagai terapi *add on* dapat ditoleransi dengan baik. Tidak terdapat perbedaan efek samping dan komplikasi yang signifikan antara kelompok *fluoxetine+celecoxib* dan kelompok *fluoxetine+plasebo*.¹⁰ *Celecoxib* dengan dosis 400 mg/hari terbukti dapat ditoleransi dengan baik.²⁰ Efek samping *celecoxib* bergantung dosis, akan muncul pada dosis 400-800 mg/hari. Di lain pihak, pemberian *celecoxib* dalam dosis lebih besar tidak perlu karena dosis yang lebih besar tidak menghasilkan efek anti-inflamasi yang lebih besar.²⁵ Tidak seperti *rofecoxib*, pada penggunaan *celecoxib* tidak ditemukan efek samping kardiovaskular yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan EKG.¹⁰ Selain itu, efek samping gangguan gastrointestinal juga tidak ditemukan pada pemberian *reboxetin+celecoxib*.¹²

SIMPULAN

Efikasi pengobatan depresi menggunakan anti-depresan standar sering belum memuaskan, sehingga diperlukan strategi baru, antara lain terapi *add-on* penghambat COX-2 selektif, *celecoxib*. Respons inflamasi merupakan salah satu faktor yang berperan penting dalam patofisiologi depresi, sehingga *celecoxib* dapat memberikan efek anti-depresan. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa *celecoxib* merupakan terapi *add-on* depresi yang efektif untuk menurunkan gejala depresi, menurunkan konsentrasi sitokin pro-inflamasi dalam darah, menurunkan skor HDRS, dan dapat ditoleransi dengan baik.



DAFTAR PUSTAKA

1. Maslim R, editor. Buku saku diagnosis gangguan jiwa, rujukan ringkas dari PPDGJ-III. Jakarta: PT. Nuh Jaya; 2001. p.64.
2. World Federation for Mental Health. Depression: A global crisis, World Mental Health Day, October 10 2012. USA: Lundbeck; 2102 .p. 6.
3. Reddy MS. Depression: The disorder and the burden. *Indian J Psychol Med.* 2010;32(1):1-2.
4. Kementerian Kesehatan RI. Rencana strategis Kementerian Kesehatan tahun 2015 – 2019, Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.02.02/Menkes/52/2015. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2015 .p.16.
5. Hidayat D, Ingkiriwang E, Andri, Asnawi E, Widya RS, Susanto DH. Penggunaan metode dua menit (M2M) dalam menentukan prevalensi gangguan jiwa di pelayanan primer. *Maj Kedok Indon.* 2010;60:10.
6. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: An inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:495-502.
7. Hashmi AM, Butt Z, Umair M. Is depression an inflammatory condition? A review of available evidence. *J Pak Med Assoc.* 2013;63(7):899-906.
8. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446–57.
9. Faridhosseini F, Sadeghi R, Farid L, Pourgholami M. Celecoxib: A new augmentation strategy for depressive mood episodes. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2014;29(3):216-23.
10. Akhondzadeh S, Jafari S, Raisi F, Nasehi AA, Ghoreishi A, Salehi B, et al. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: A double blind and placebo controlled trial. *Wiley InterScience* 2009;26:607-11.
11. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2014;71(12):1381-91.
12. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecky, Goldstein-Müller B, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: Results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Molecular Psychiatry* 2006;11:680–4.
13. Köhler O, Kroghc J, Morsa O, Benros ME. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment. *Current Neuropharmacology* 2016;1: 000-000.
14. Gong L, Thorn CF, Bertagnollic MM, Grosser T, Altman RB, Klein TE. Celecoxib pathways: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22(4):310–8.
15. Müller N, Myint AM, Schwarz MJ. The impact of neuroimmune dysregulation on neuroprotection and neurotoxicity in psychiatric disorder – relation to drug treatment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11(3):319-32.
16. Hasler G. Pathophysiology of depression: Do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry* 2010;9(3):155-61.
17. Müller N, Myint AM, Schwarz MJ. Inflammatory biomarkers and depression. *Neurotox Res.* 2011;19:308.
18. Dinan TG. Inflammatory markers in depression. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22(1):32-6.
19. Na KS, Lee KJ, Lee JS, Cho YS, Jung HY. Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;48:79.
20. Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN, et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2008;23:87–94.
21. Abbasi, SH, Hosseini F, Modabbernia A, Ashrafi M, Akhondzadeh S. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentration in patients with major depressive disorder: Randomized double-blind Placebo-Controlled Study. *Jad Journal* 2012;141(2-3):308-14.
22. Chen CY, Tzeng NS, Chen YC. Maintenance therapy of celecoxib for major depression with mimicking neuropsychological dysfunction. *General Hospital Psychiatry* 2010;32(6):647.7-9.
23. Musil R, Schwarz MJ, Riedel M, Dehning S, Cerovecky A, Spellmann I, et al. Elevated macrophage migration inhibitory factor and decreased transforming growth factor-beta levels in major depression — no influence of celecoxib treatment. *Journal of Affective Disorders* 2011;134(1-3):217-25.
24. Mohammadinejad P, Arya P, Esfandbod M, Kaviani A, Najafi M, Kashani L. Celecoxib versus diclofenac in mild to moderate depression management among breast cancer patients, a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Ann Pharmacother.* 2015;49(9):953-61. doi: 10.1177/1060028015592215.
25. Majd M, Hashemian F, Hosseini SM, Shariatpanahi MV, Sharifi A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of sertraline in treatment of drug-naïve depressed women: A pilot study. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2015;14(3):891-9.
26. Müller N. The role of anti-inflammatory treatment in psychiatric disorders. *Psychiatria Danubina* 2013;25(3):292-8.