

# Montelukast'ın Sıçanlarda Zorunlu Yüzme Testinde Depresyon Davranışı Üzerine Etkileri

Ersöz Gonca<sup>1</sup>

## ÖZET:

Montelukast'ın sıçanlarda zorunlu yüzme testinde depresyon davranışı üzerine etkileri

**Amaç:** Montelukast (ticari ismi: Singulair) kronik astımın tedavisinde kullanılan bir sisteinil lökotrien reseptör antagonistidir. Astımlı hastalarda montelukast kullanımının psikiyatrik yan etkileri tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı montelukast tedavisinin sağlıklı ve astımlı sıçanlarda depresyon davranışı üzerine etkilerini araştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışmada 150-250 gr ağırlığında 50 adet dişi wistar albino türü sıçan kullanıldı. Çalışma iki grupta yürütüldü; grup I: sağlıklı grup; kontrol ve montelukast tedavi alt gruplarını içerir (n=20) ve grup II: astım grubu; kontrol, astımlı ve montelukast ile tedavi edilen astımlı ratlardan oluşan alt grupları içerir (n=30). Astım grubunda, kontrol alt grubu dışındaki tüm sıçanlara bronşiyal astım modeli uygulandı. Bu modelde, hayvanlar intraperitoneal yolla verilen ovalbuminle duyarılaştırıldı ve ovalbumin solutularak provoke edildi. Her iki grubun montelukast tedavi alt gruplarındaki sıçanlara, montelukast 10 mg/kg'lık dozda intraperitoneal yolla 10 gün boyunca verildi. Montelukast tedavisinin depresyon davranışı üzerine etkisini araştırmak için zorunlu yüzme testi kullanıldı.

**Bulgular:** Sağlıklı sıçanlarda (Grup I), immobilité süresi montelukast ile tedavi edilen alt grupta kontrol alt grubuna göre artış gösterdi ( $p<0.05$ ). Astım grubunda (Grup II), immobilité süresi serum fizyolojik verilen astımlı sıçanlarda, sağlıklı kontrol alt grubuna göre farklı değildi ( $p>0.05$ ). Bununla birlikte, bu grupta immobilité süresi montelukast tedavisi uygulanan astımlı sıçanlarda serum fizyolojik verilen astımlı sıçanlara göre daha yüksekti ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Montelukast tedavisi sağlıklı ve astımlı dişi sıçanlarda depresyon davranışına neden olmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Montelukast, depresyon, zorunlu yüzme testi, sıçan

Journal of Mood Disorders (JM00D) 2017;7(2):104-9

## ABSTRACT:

The effect of montelukast on depression behavior in rat forced swimming test

**Objective:** Montelukast (brand name: Singulair), which is used for treatment of chronic asthma, is a leukotriene receptor antagonist. The psychiatric side effects of montelukast use in asthma patients are controversial. The aim of this study is to examine the effect of montelukast treatment on depression behavior in both healthy and asthmatic rats.

**Method:** 50 wistar albino female rats, of between 150 and 250 g in weight, were used in this study. The study was conducted with two groups: Group I: healthy group; including control, asthma, and montelukast-treated asthma subgroups (n=20) and Group II: asthmatic group including control, asthma, and montelukast-treated asthma subgroups (n=30). The bronchial asthma model was employed for all the rats in the asthmatic group. In this model, the animals were sensitized by giving ovalbumin intraperitoneally and they were also provoked by breathing ovalbumin. Montelukast was given to the rats intraperitoneally at a dose of 10 mg/kg for 10 days in montelukast-treated subgroups of both groups. A forced swimming test was used to determine the effect of montelukast treatment on depression behavior.

**Results:** In the healthy rats (Group I), immobility time increased in montelukast-treated asthmatic rats compared to the control subgroup ( $p<0.05$ ). In the asthmatic group (Group II), immobility time was not statistically significantly in saline-treated asthmatic rats compared to the healthy control subgroup ( $p>0.05$ ). However, in this group (Group II), immobility time was higher in montelukast-treated asthmatic rats compared to saline treated asthmatic rats ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Montelukast treatment causes depression behavior in both healthy and asthmatic rats.

**Keywords:** Montelukast, depression, forced swimming test, rat

Journal of Mood Disorders (JM00D) 2017;7(2):104-9



<sup>1</sup>Doç. Dr., Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Zonguldak, Türkiye

**Yazışma Adresi / Corresponding Author:**  
Doç. Dr. Ersöz Gonca,  
Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Edebiyat  
Fakültesi Biyoloji Bölümü 67 100 İncivez/  
Zonguldak, Türkiye

**Elektronik posta adresi / E-mail address:**  
ersozgonca67@hotmail.com

**Geliş tarihi / Date of received:**  
28 Eylül 2016 / September 28, 2016

**Kabul tarihi / Date of acceptance:**  
21 Mart 2017 / March 21, 2017

## Bağıntı beyanı:

E.G.: Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

## Declaration of interest:

E.G.: The author reported no conflicts of interest related to this article.

## GİRİŞ

Tedavide kullanılan ilaçların neden olabileceği depresyon ve anksiyete ciddi klinik sonuçları olabilen önemli bir problemdir (1). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) piyasada kullanılan bazı ilaçların yan etkilerinin bulunabileceği ile ilgili zaman zaman uyarılar yayınlanmaktadır. İlacın yan etkisi ile ilgili tartışmalar devam ederken klinisyenler tarafından hasta tedavisi için kullanılmaya devam etmektedirler. Tedavi sırasında kullanılan ilaç belirtilen yan etkilere sahipse hasta sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir. Örneğin, depresyon benzeri davranışa neden olabileceği tartışılan bir ilaç, eğer bu etkiye sahipse tedavi sırasında bazı hastalarda intihara kadar varan ciddi olumsuz sonuçlara neden olabilir.

Montelukast (ticari ismi:Singulair) sisteinil lökotrien reseptör antagonisti olan bir ilaçtır (2). Özellikle çocuklarda kronik astımın tedavisinde ve mevsimsel alerjik rinitisin semptomlarından kurtulmak için endikedir (3). Montelukast Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 1998 yılında onaylanmış olup, merk ilaç şirketi tarafından Singulair ticari ismi ile satışa sunulmuştur. İlaç satışa sunulduktan sonraki yıllarda astım hastalarında depresyona yol açabileceğine dair vaka raporları yayınlanmıştır (4,5). Bu endişeler FDA montelukast'ın psikiyatrik semptomlara neden olabileceği ve yüksek intihar oranı ile montelukast kullanımı arasında bir ilişki olabileceği konusunda bir uyarı yayınlamaya yöneltmiştir (6). Kontrollü klinik çalışmalarda ise montelukast kullanımı ile astım hastalarında görülen yüksek intihar hızı arasında bir ilişkinin olmadığı bildirilmiştir (7-9). Depresif ruh hali ve anksiyetenin intihar düşüncesine neden olan en önemli risk faktörleri oldukları bilinmektedir (10). Astım hastalığı semptomları aracılığıyla tek başına depresyona yol açabileceği için (11-13), bu hastalarda montelukast kullanımı ile depresyon davranışı arasında bir ilişkinin olup olmadığı tartışmalıdır (14).

Psikolojik yan etkileri tartışmalı olan ilaçların depresyon ve anksiyete üzerine etkileri deneysel hayvan modelleri kullanılarak açıklanmaya çalışılmaktadır (15,16). Montelukast'ın depresyona neden olup olmadığı standarde hayvan modellerinde araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı montelukast'ın sağlıklı ve astımlı sıçanlarda zorunlu yüzdürme testinde depresyon davranışı üzerine etkilerini araştırmaktır.

## YÖNTEM

### Kullanılan İlaç ve Kimyasal Maddeler

Montelukast sodyum toz halinde Sanofi şirketinden (Levent-İstanbul/Türkiye) elde edildi. Ovalbumin (OA; tavuk yumurtası albumini, grade II), maygrünvald ve giemsa boyaları, Sigma kimyasal şirketinden (St. Louis, MO, USA) satın alındı. Aliminyum hidroksit Eti Aliminyum Şirketinden (Üsküdar, İstanbul/Türkiye) satın alındı.

### Hayvanlar

Bu çalışmada 150 ile 200 gr ağırlığında 50 adet wistar albino türü dişi sıçan kullanıldı. Hayvanlar Bülent Ecevit Üniversitesi (BEÜ) Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Hayvanlar uygun koşullardaki bir odada barındırıldılar (ısı: 21±2°C, nem: %40 -%65 ve 12 saat aydınlık/karanlık siklusu). Çeşme suyu içerek ve istedikleri kadar sıçan pellet yemi tüketerek yetiştirildiler. Bu çalışmada sıçanlara uygulanan deneysel işlemler "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" uygun olup, bu işlemler BEÜ hayvan deneyleri yerel etik kurulu tarafından tartışılarak onaylandı (protokol numarası: 2014-10-04/03).

### Deney Grupları

Toplam 50 hayvan iki ana gruba ayrıldı. Grup I: sağlıklı (n=20) ve grup II: astım grubu (n=30). Sağlıklı grup (grup I) iki alt gruba ayrıldı; (I) kontrol (n=10) ve (II) montelukast tedavi alt grubu (n=10). Astım grubu (grup II) üç alt gruba ayrıldı; (I) kontrol (n=10), (II) astımlı sıçan (n=10) ve (III) astımlı sıçan + montelukast tedavi alt grubu (n=10).

### Bronşiyal Astımın Oluşturulması

Sıçanlarda bronşiyal astım oluşturmak için allerjik akciğer inflamasyon modeli kullanıldı (17). Duyarlı hale getirilme ve ovalbumin (OVA) ile provokasyon işlemleri grup I'ın II ve III. alt gruplarındaki hayvanlara uygulandı. Sıçanlara intraperitoneal yolla 10 µg OA (grade II, Sigma Chemical Co) ve 10 mg alüminyum hidroksit/2 ml serum fizyolojik (SF) verildi (0. gün). 10 µg OA/2 ml SF ilave intraperitoneal doz ile hayvanlar duyarlı hale getirildi (7. gün). OA (%1), 15 dk süre boyunca 4'erli gruplar halindeki sıçanlara kapalı, şeffaf bir plastik kafes (30 X 45 X 20 cm) içerisinde, kafese

bağlı ultrasonik nebulizer cihazı (Vivo care, United States, New York) kullanılarak buhar halinde verildi. Böylece sıçanlar provoke edildi. Nebulizer cihazı Üretici kullanım klavuzuna göre 4 µm'den küçük partiküller üretmektedir. Grup II'nin 1. alt grubundaki kontrol grubuna ait sıçanlara ise ova yerine çözücüsü olan serum fizyolojik aynı günlerde ip yolla verildi ve diğer iki grupta olduğu gibi hayvanlara 4'lü gruplar halinde kafes içinde aynı günlerde nebulizer cihazı yardımı ile OVA yerine çözücüsü olan SF solutuldu.

### İlaç Tedavileri

Montelukast % 0.9 SF'de çözüldü ve 10 mg/100 µL/kg dozda ip yolla tedavi gruplarına 10 gün boyunca verildi (I. grup'un II. alt grubu ve II. Grup'un III. alt grubu). Çalışmamızda montelukast'ın uygulanan dozu daha önce yapılan çalışmalara dayanmaktadır (18,19). Diğer altgruplara ise montelukast yerine %0.9'luk SF, 100 µL/kg ile 10 günlük süre ile verildi. Zorunlu yüzdürme testi 10. günde ilaç ve çözücü uygulamasından 30 dk sonra uygulandı.

### Zorunlu Yüzdürme Testi

Montelukastın depresyon davranışı üzerine etkisini değerlendirmek için zorunlu yüzdürme testi uygulandı (20). Hayvanlar içi 25 cm derinliğe kadar su ile dolu şeffaf pleksiglas bir silindir (yükseklik: 50 cm, çap: 20 cm) içine bırakıldı. Silindir içindeki su her bir deneklerin yüzdürme işleminden sonra boşaltıldı ve tekrar su ile dolduruldu. Suyun ısı her yüzdürme işleminden önce 24±1°C ısıya ayarlandı. Su dolu silindir içerisine bırakılan hayvanlar 6 dk boyunca bir kamera (Samsung Galaksi not 3-Güney Kore) ile kayıt edildi. Toplam 6 dk'lık video kaydının son 4 dk'sında gözlemlenen hayvan davranışları gözlemci tarafından analiz edilerek skorlandı. Vücudu dengede ve başı su yüzeyinin üstünde tutmak için yapılan hayvan davranışları immobilite olarak değerlendirildi. Hayvan immobilite davranışı gösterdiği süre dışındaki tüm sürelerde ise mobil olup tırmanma ve/veya yüzme davranışı gösterdi. Hayvanın içinde bulunduğu silindirin iç yüzeyine ön ekstremiteleri ile kaçış için yapmış olduğu tırmalama hareket tırmanma olarak tanımlandı. Hayvanın ekstremitelerini kullanarak yapmış olduğu lokomotor aktivite sonucu yüzerek aktif yer değiştirme hareketi ise yüzme davranışı olarak tanımlandı.

### Bronkoalveolar Lavaj ve Hücre Sayımı

Zorunlu yüzdürme testi uygulandıktan 24 saat sonra bronkoalveolar lavaj işlemi yapıldı. Sıçanlar ketamin (75 mg/kg) ve ksilazin (8 mg/kg) ile anestezi edildi. Akciğerleri çıkartılarak trake kanüle edildi. Akciğer 5 ml'lik SF ile 2 kez olmak üzere (toplam 10 ml) yıkandı. Yıkama sırasında elde edilen 4-5 ml süzüntü (bronkoalveolar lavaj sıvısı) 1500 RPM devirde 10 dk santrüfuj edildi. Ayrılan fazlardan üstte kalan süpernatant atıldı. Altta kalan fazı oluşturan sıvı kullanılarak yayma kan frotisi hazırlandı. Froti rutin maygrünwald ve giemsa boyası ile boyandı. Lökositlerin her bir tipi morfolojik kriterlere göre ışık mikroskobu altında gözlemlenerek tesbit edildi ve sayıldı. Her bir lökosit tipinin yüzdesi sayılan toplam 100 adet lökosit sayısının yüzde oranı olarak hesaplandı.

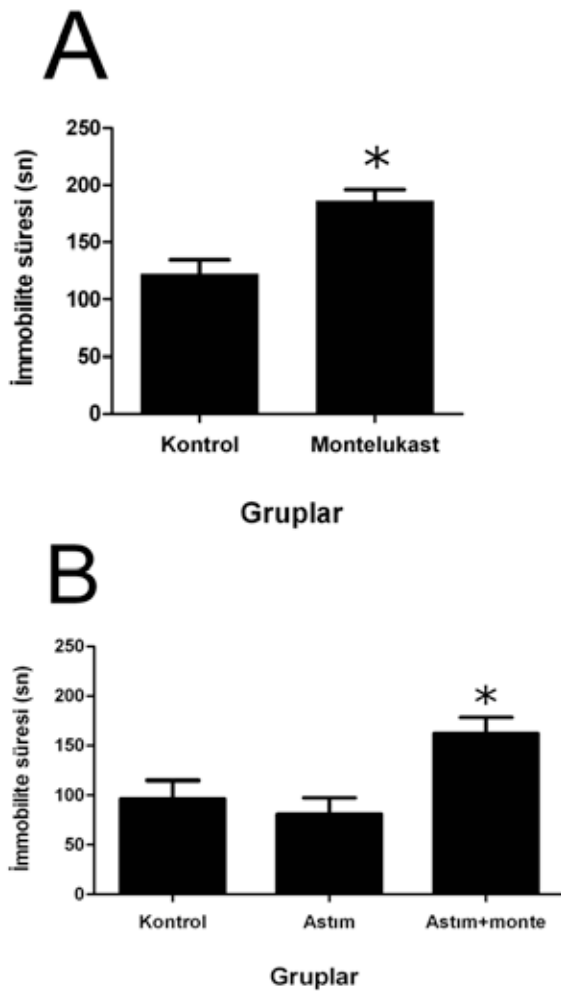
### İstatistik Analiz

Veriler GraphPad Software yazılım programı (GrafPad Prizm versyon 5, San Diego, CA, USA) kullanılarak analiz edildi. Sağlıklı grubun (grup I) alt grupları (I. kontrol ve II. montelukast-tedavi grubu) arasında immobilite süresini karşılaştırmak için student'ın t testi kullanıldı. Astım grubunun (grup II) 3 alt grubu arasında (I. kontrol, II. astım ve III. astımlı sıçan+montelukast tedavisi) immobilite süresi ve lökosit tiplerinin yüzdelerini karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi ve bonferroni testi kullanıldı. Bütün veriler ortalama ± standart hata (SE) olarak ifade edildi. 0.05'ten küçük olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### Zorunlu Yüzdürme Testi

Sağlıklı sıçanlarda (I. grup), montelukast tedavisi immobilite süresini kontrol grubuna göre arttırdı (p=0.008) (Şekil 1A). Astımlı sıçanlarda tespit edilen immobilite süresi (II. grubun II. alt grubu) astımlı olmayan kontrol grubuna (II. grubun I. alt grubu) göre farklılık göstermedi (p=0.65) (Şekil 1B). Bununla birlikte, montelukast tedavisi astımlı sıçanlarda (II. grubun III. alt grubu) immobilite süresini SF verilen astımlı sıçanlara (II. grubun II. alt grubu) göre (p=0.01) ve kontrol grubuna göre (p=0.01) anlamlı arttırdı (Şekil 1B).



Şekil 1: A) Sağlıklı sıçanlarda montelukast tedavisinin immobilité süresine etkisi. \*p<0.05: kontrol grubuna göre. B) Astımlı sıçanlarda montelukast tedavisinin immobilité süresine etkisi. Monte: montelukast. \*p<0.05: kontrol ve astım gruplarına göre.

### Bronkoalveolar Lavaş Sıvısındaki Hücre Tiplerinin Yüzdesi

Eozonofil yüzdesi astım alt grubu (II. grubun II. alt grubu) ve montelukast ile tedavi edilen astım alt gruplarında (II. grubun III. alt grubu) kontrol grubuna (II. grubun I. alt gru-

bu) göre yüksek bulundu (sırasıyla p=0.01 ve p=0.03). Nötrofil yüzdesi de benzer şekilde astım alt grubu (II. grubun II. alt grubu) ve montelukast ile tedavi edilen astım alt gruplarında (II. grubun III. alt grubu) kontrol grubuna (II. grubun I. alt grubu) göre yüksek bulundu (sırasıyla p=0.004 ve p=0.003). Bununla birlikte montelukast tedavisi astımlı sıçanlarda (II. grubun III. alt grubu) eozinofil yüzdesini SF verilen astım grubuna (II. grubun II. alt grubu) göre anlamlı azalttı (p=0.02), (Tablo 1).

### TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları montelukast tedavisinin sağlıklı ve astımlı sıçanlarda depresyon davranışına neden olabileceğini göstermektedir. Montelukast'ın depresyon üzerine etkisi ilk kez bir deneysel hayvan modelinde araştırılmıştır. Bu nedenle çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçları karşılaştırabileceğimiz benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte astımlı hastalardan elde edilen klinik vaka raporları montelukast kullanımının depresyona neden olabileceğini göstermiştir (4,5). Vaka raporlarının retrospektif analizinin gerçekleştirildiği bir çalışmada, astımlı hastalarda montelukast kullanımı ile depresyon ve anksiyete davranışları arasındaki bir neden sonuç ilişkisinin var olabileceğini bildirilmektedir (21).

Bronkoalveolar lavaş sıvısında ölçülen nötrofil ve eozinofil yüzdelere duyarlılaştırılmış sıçanlarda artış gösterdiği daha önce yapılmış olan çalışmalarda rapor edilmiştir (17,22). Çalışmamızda da astımlı sıçanlarda bronkoalveolar lavaş sıvısında nötrofil ve eozinofil yüzdelere kontrol grubuna göre daha fazla bulunması çalışmamızda kullanılan sıçanların uygulanan prosedür ile başarılı bir şekilde duyarlılaştırılmış olduklarını göstermektedir. Ancak montelukast tedavisi astımlı sıçanlarda eozinofil yüzdesini SF verilen astımlı sıçanlara göre anlamlı azalttı. Bu sonuç montelukast'ın iyi bilinen antiinflamatuvar etkisini doğrulamaktadır (23).

Daha önce yapılmış olan bir deneysel çalışmada sıçanların ovalbumin ile hassaslaştırılmasının depresyon benzeri

Tablo 1: Astım grubundaki sıçanlarda bronkoalveolar lavaş sıvısındaki hücre tiplerinin yüzdesi

Alt gruplar	Eozinofil (%)	Nötrofil (%)	Lenfosit (%)	Monosit (%)
I.Kontrol	3±1	3±1	36±7	4±1
II.Astım	18±7*	41±7*	31±9	10±5
III.Astım+montelukast	8±4*†	53±9*	41±11	5±1

\*p<0.05: kontrole göre. †p<0.05: astım grubuna göre. Sonuçlar: ortalama ± standart hata.

davranışlara neden olabileceği bildirilmiştir (22). Çalışmamızın sonuçları ise astımın sıçanlarda depresyon benzeri davranışlara neden olmadığını göstermiştir. Bu sonuçlardaki farklılığın nedeni astımlı sıçan elde etmek için uygulanan protokoldeki farklılıklar olabilir. Örneğin, bu çalışmada kullanılan hayvanlar 1 mg OVA verilerek duyarlı hale getirildi. Bizim çalışmamızda ise duyarlılaştırma işlemi için hayvanlara 10 µg OVA verildi.

Serotonin, dopamin ve bir nörotropin olan beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) depresyon'un patofizyolojisinde kilit rol oynamaktadır (24,25). Montelukast kan beyin bariyerinden geçebildiğinden (26), çalışmamızda sıçanların beyin dokusunda bu nörotransmitterlerin miktarını azaltarak depresyona neden olmuş olabilir.

Bu çalışma ilk kez montelukast tedavisinin depresyona

neden olabileceğini bir hayvan modelinde göstermiştir. Montelukast'ın psikiyatrik etkisi ile ilgili tartışma sadece klinik vaka raporlarına dayanmaktadır. Çalışmamızla ilk kez bir kontrollü deneyle bu tartışma cevap bulmuştur. Ancak bu etkinin mekanizmasının araştırılması gerekmektedir. Montelukast ülkemizde ve dünyada astım hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar hekimlerin astım hastalarının tedavisinde montelukast kullanmaları konusunda dikkatli olmaları için yapılan uyarıları desteklemektedir.

**Teşekkür:** Çalışmanın yapılmasına katkılarından dolayı BEÜ, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü 4. sınıf öğrencileri İrem Çiler ÇELİK, Çiğdem ÖZARSLAN, Salih ERDEM, Poyraz Cem KOCATÜFEK, Nurettin YURTDAS' a teşekkür ederim.

## Kaynaklar:

- Rogers D, Pies R. General medical with depression drugs associated. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008;5(12):28-41.
- Matsuse H, Kohno S. Leukotriene receptor antagonists pranlukast and montelukast for treating asthma. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(3):353-63. [\[CrossRef\]](#)
- Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med*. 1998;158(11):1213-20. [\[CrossRef\]](#)
- Biswas P, Wilton L, Pearce G, Freemantle S, Shakir S, Mann RD. Pharmacosurveillance and safety of the leukotriene receptor antagonist (LTRA), montelukast. *Clinical and Experimental Allergy Rev*. 2001;1(3):300-4. [\[CrossRef\]](#)
- Lafay-Chebassier C, Chavant F, Favrelière S, Pizzoglio V, Péroul-Pochat MC, French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Drug-induced depression: a case/non case study in the french pharmacovigilance database. *Thérapie*. 2015;70(5):425-32. [\[CrossRef\]](#)
- Marshall H. No FDA approval for over-the-counter use of montelukast. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):441. [\[CrossRef\]](#)
- Philip G, Hustad C, Noonan G, Malice MP, Ezekowitz A, Reiss TF, et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. *J Allergy and Clin Immunol*. 2009;124(4):691-6. [\[CrossRef\]](#)
- Schumock GT, Lee TA, Joo MJ, Valuck RJ, Stayner LT, Gibbons RD. Association between leukotriene modifying agents and suicide: what is the evidence? *Drug Saf*. 2011;34(7):533-44. [\[CrossRef\]](#)
- Jick H, Hagberg KW, Egger P. Rate of suicide in patients taking montelukast. *Pharmacotherapy*. 2009;29(2):165-6. [\[CrossRef\]](#)
- Marinova P, Koychev I, Laleva L, Kancheva L, Tsvetkov M, Bilyukov R, et al. Nightmares and suicide: predicting risk in depression. *Psychiatr Danub*. 2014;26(2):159-64.
- Tonelli LH, Hoshino A, Katz M, Postolache TT. Acute stress promotes aggressive-like behavior in rats made allergic to tree pollen. *Int J Child Health and Hum Dev*. 2008;1(3):305-12.
- Messias E, Clarke DE, Goodwin RD. Allergies and suicidality: results from the national Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(2):139-42. [\[CrossRef\]](#)
- Coban H, Aydemir Y. The relationship between allergy and asthma control, quality of life, and emotional status in patients with asthma: a cross-sectional study. *Allergy Asthma and Clin Immunol*. 2014;10(1):67-74. [\[CrossRef\]](#)
- Calapai G, Casciaro M, Miroddi M, Calapai F, Navarra M, Gangemi S. Montelukast-induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature. *Pharmacology*. 2014;94(1-2):60-70. [\[CrossRef\]](#)
- Beyer CE, Dwyer JM, Piesla MJ, Platt BJ, Shen R, Rahman Z, et al. Depression-like phenotype following chronic CB1 receptor antagonism. *Neurobiol Dis*. 2010;39(2):148-55. [\[CrossRef\]](#)
- Zádor F, Lénárt N, Csibrány B, Sántha M, Molnár M, Tuka B, et al. Low dosage of rimonabant leads to anxiolytic-like behavior via inhibiting expression levels and G-protein activity of kappa opioid receptors in a cannabinoid receptor independent manner. *Neuropharmacology*. 2014;89:298-307. [\[CrossRef\]](#)
- De Oliveira AP, Domingos HV, Cavriani G, Damazo AS, Dos Santos Franco AL, Oliani SM, et al. Cellular recruitment and cytokine generation in a rat model of allergic lung inflammation are differentially modulated by progesterone and estradiol. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;293(3):1120-8. [\[CrossRef\]](#)
- Sılay MS, Toklu H, Özağarı A, Aydın M, Tetik Ş, Şener G, et al. Montelukast prevents testes against ischemia-reperfusion injury through suppression of iNOS expression. *Turk J Urol*. 2014;40(4):221-7. [\[CrossRef\]](#)
- Gonca E. The effects of zileuton and montelukast in reperfusion-induced arrhythmias in anesthetized rats. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2013;75:27-32. [\[CrossRef\]](#)

20. Can A, Dao DT, Arad M, Terrillion CE, Piantadosi SC, Gould TD. The mouse forced swim test. *J Vis Exp*. 2012;29(59):e3638.
21. Aldea Perona A, García-Sáiz M, Sanz Álvarez E. Psychiatric disorders and montelukast in children: A disproportionality analysis of the vigi base. *Drug Saf*. 2016;39(1):69-78. [[CrossRef](#)]
22. Neamati A, Chaman F, Hosseini M, Boskabady MH. The effects of *Valeriana officinalis* L. hydro-alcoholic extract on depression like behavior in ovalbumin sensitized rats. *J Pharm Bioallied Sci*. 2014;6(2):97-103. [[CrossRef](#)]
23. Said MM, Bosland MC. The anti-inflammatory effect of montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, against estradiol-induced nonbacterial inflammation in the rat prostate. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2017; 390(2):197-205. [[CrossRef](#)]
24. Dremencov E, Gispan HI, Rosenstein M, Mendelman A, Overstreet DH, Zohar J, et al. The serotonin-dopamine interaction is critical for fast-onset action of antidepressant treatment: in vivo studies in an animal model of depression. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(1):141-7. [[CrossRef](#)]
25. Yu H, Chen ZY. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2011;32(1):3-11. [[CrossRef](#)]
26. Price D. Tolerability of montelukast. *Drugs*. 2000;59(Suppl 1):35-42. [[CrossRef](#)]