Original Article

A Comparative Survey of the Effects of Fluoxetine and Imipramine on Depression-Like Behavior and Serum Levels of Corticosterone and Glucose in Male Rats under Immobilization Stress

Razieh Bayramlou[1], Mehdi Mohammadzadeh[1], Farin Babaei Balderlou[1]*

[1]*Department of Biology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran.*

[*]***Corresponding Author:*** **Razieh Bayramlou**, Department of Biology, Urmia University, Urmia, Iran.

Email: rbayramloo@yahoo.com

Received: 14 Nov, 2016

Accepted: 23 Feb, 2017

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 13:13 IRDT on Sunday June 24th 2018

Abstract

***Background and Objectives*:** Depression is one of the most common psychiatric disorders, which can be detected and continued through stressful life events. Since the medical treatment of depression, is long-term use of antidepressants, therefore, this research was performed to compare the effects of fluoxetine and imipramine on depression.

Methods: In this experimental study, 24 male Wistar rats (age range, 180±20gr), were used. Animals were divided into four groups of 6 each, including: Control, under immobilization stress, fluoxetine-treated (dose, 20mg/kg), and the Imipramine-treated (dose, 30mg/kg). Induction of immobilization stress was conducted by limiting polyethylene for 14 days. At the end of the treatment period, the antidepressant effects of the drugs in the treatment groups, were evaluated using tail suspension test. Then, serum levels of corticosterone and glucose, were measured.

Results: In this study, the immobility time in the patient group significantly increased as compared to the control group. However, administration of fluoxetine and imipramine decreased immobility time compared to the patient group. Also, immobilization stress significantly decreased corticosterone and serum glucose compared to the control group. While, administration of fluoxetine increased corticosterone levels compared to the patient group, but administration of imipramine induced no change. Administration of fluoxetine or imipramine also increased glucose levels compared to the patient group.

Conclusion: The results showed that immobilization stress causes depression-like behavior, and fluoxetine compared to imipramine has more improving effects in the reduction of depression-like behavior.

Keywords: Restraint, Physical; Fluoxetine; Imipramine; Tail Suspension test; Corticosterone; Glucose.

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره دوازدهم ، شماره دوم، اردیبهشت ۹۷
صفحه ۱ الی ۱۰

مقاله پژوهشی
(Original Article)

سنجش مقایسه‌ای اثرات فلوکستین و ایمی‌پرامین بر رفتار شبه‌افسردگی، سطح سرمی کورتیکوسترون و گلوکز در موش‌های صحرایی نر تحت استرس بی‌حرکتی

راضیه بایراملو[1*]، مهدی محمدزاده[1]، فرین بابائی بالدرلو[1]

[1]گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 13:13 IRDT on Sunday June 24th 2018

چکیده

زمینه و هدف: افسردگی از شایع‌ترین اختلالات روانی است که می‌تواند از طریق حوادث استرس‌زای زندگی آشکار شود و ادامه یابد. از آنجا که روش درمان دارویی افسردگی، به‌کارگیری بلندمدت داروهای ضدافسردگی است؛ لذا این پژوهش با هدف مقایسه اثرات فلوکستین و ایمی‌پرامین بر روی افسردگی انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، از ۲۴ رأس موش صحرایی نر (نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰±۱۸۰ گرم)استفاده شد. حیوان‌ها در چهار گروه شش‌تایی شامل: کنترل، تحت استرس بی‌حرکتی، دریافت‌کننده فلوکستین (دوز ۲۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) و دریافت‌کننده ایمی‌پرامین (دوز ۳۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) قرار گرفتند. القای استرس بی‌حرکتی به مدت ۱۴ روز توسط محدودکننده پلی‌اتیلنی انجام شد. در پایان دوره تیمار، اثرات ضدافسردگی داروها در گروه‌های تحت تیمار با استفاده از آزمون معلق‌ماندن دُم بررسی گردید، سپس سطح سرمی کورتیکوسترون و گلوکز اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، زمان بی‌حرکتی در گروه بیمار در مقایسه با گروه کنترل، افزایش معنی‌داری داشت. با این وجود، تجویز فلوکستین یا ایمی‌پرامین، زمان بی‌حرکتی را در مقایسه با گروه بیمار کاهش داد. همچنین اعمال استرس بی‌حرکتی سبب کاهش معنی‌دار میزان کورتیکوسترون و گلوکز سرمی در مقایسه با گروه کنترل شد، درحالی‌که تجویز فلوکستین، میزان کورتیکوسترون را در مقایسه با گروه بیمار افزایش داد، اما تجویز ایمی‌پرامین تغییری ایجاد نکرد. تجویز فلوکستین یا ایمی‌پرامین نیز میزان گلوکز را در مقایسه با گروه بیمار افزایش داد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد استرس بی‌حرکتی سبب بروز رفتار شبه‌افسردگی می‌گردد و فلوکستین در مقایسه با ایمی‌پرامین، اثرات بهبودبخش بیشتری بر کاهش رفتار شبه‌افسردگی دارد.

کلید واژه‌ها: استرس بی‌حرکتی؛ فلوکستین؛ ایمی‌پرامین؛ آزمون معلق‌ماندن دُم؛ کورتیکوسترون؛ گلوکز.

*نویسنده مسئول مکاتبات:
راضیه بایراملو، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
rbayramloo@yahoo.com

تاریخ دریافت:۹۵/۸/۲۳

تاریخ پذیرش:۹۵/۱۲/۴

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Bayramlou R, Mohammadzadeh M, Babaei Balderlou F. A Comparative survey of the effects of fluoxetine and imipramine on depression-like behavior and serum levels of corticosterone and glucose in male rats under immobilization stress. Qom Univ Med Sci J 2018;12(2):1-10. [Full Text in Persian]

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 13:13 IRDT on Sunday June 24th 2018

مقدمه

افسردگی یکی از اختلالات روانی است که به‌صورت وجود خُلق افسرده، حداقل به مدت ۲ هفته تعریف می‌شود و معمولاً با کاهش تمرکز، کندی روانی - حرکتی، احساس گناه و افکاری در رابطه با مرگ همراه است. از علل ابتلا به بیماری افسردگی می‌توان به عوامل زیست‌شناختی (مانند نوروترنسمیترهای سروتونین، نوراپی‌نفرین، دوپامین، ژنتیک)؛ عوامل روان‌شناختی- اجتماعی (مثل رویدادهای مختلف زندگی) و استرسورهای مختلف درونی (مانند تغییرات سطح سرمی کلسترول، تری‌گلیسرید، قند و فاکتورهای انعقادی) اشاره کرد (۱). در جهان مدرن امروز، استرس یک پدیده اجتناب‌ناپذیر است. تحقیقات نشان داده‌اند استرس در پیشرفت افسردگی انسانی دخیل است (۲). در حیوانات نیز استرسورهای غیرقابل‌پیش‌بینی، تغییراتی را در پارامترهای رفتاری ازجمله رفتار حرکتی و اکتشافی، اختلال در تغذیه و رفتار جنسی ایجاد می‌کنند (۲). بنابراین، یکی از دلایل اصلی ابتلا به افسردگی، استرس مداوم و ناملایمات زندگی است، اما مکانیسم‌های سلولی و مولکولی، همچنین افسردگی ناشی از استرس هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است (۲). ثابت شده است استرس منجر به آزادسازی کورتیکوستروئیدها از قشر آدرنال شده و در نتیجه، از طریق اختلال در عملکرد هیپوکامپ سبب بروز افسردگی می‌گردد (۲). ازطرفی، کاهش در سطوح سیناپسی سروتونین و یا نوراپی‌نفرین در بخش‌های مختلف مغز مانند قشر فرونتال و کاهش تولید فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در هیپوکامپ نیز ممکن است به افسردگی ناشی از استرس کمک کند (۲). بنابر تحقیقات گسترده در این زمینه، کاهش سروتونین و نوراپی‌نفرین در مغز باعث بروز افسردگی می‌شود (۳). ازجمله درمان‌های دارویی در دسترس و تأثیرگذار بر میزان این نوروترنسمیترها، می‌توان به داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای (TCAs) و مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) اشاره کرد (۴). فلوکستین با نام تجاری پروزاک، یکی از مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین بوده که برای درمان اختلالات عصبی مانند افسردگی و اضطراب مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲). این دارو با فرمول ساختاری $H_{18}F_3NO$، اولین‌بار در سال ۱۹۸۶ در شرکت Eli lylli تولید شد و یک‌سال بعد برای مصرف در آمریکا به‌منظور درمان افسردگی معرفی گردید (۵). فلوکستین، بازجذب سروتونین را از طریق مهار عملکرد ترانسپورتر سروتونین (SERT)، در نورون‌ها مهار می‌کند (۶). تاریخچه مصرف ایمی‌پرامین بسیار قدیمی‌تر از مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) است. ایمی‌پرامین از دسته دارویی ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (TCAs) بوده که اثرات مفیدی بر درمان افسردگی دارد و عملکرد آن به‌صورت مهار بازجذب سروتونین و یا نوراپی‌نفرین است که در نتیجه آن، میزان این نوروترنسمیترها در شکاف سیناپسی افزایش می‌یابد (۷). در گزارش‌های موجود، اثرات ضدافسردگی داروهای فلوکستین و ایمی‌پرامین تأیید شده است. مدل‌های جانوری نیز نشان داده داروهای ضدافسردگی بالینی به‌طور قابل‌توجهی در کاهش زمان بی‌حرکتی در جوندگان و در نتیجه، درمان افسردگی مؤثرند (۸). مطالعات متعدد نشان می‌دهد فلوکستین دوره عدم تحرک را در موش‌های صحرایی مهار می‌کند (۹). همچنین آخوندزاده و همکاران در یک تحقیق با بررسی تأثیر عصاره گیاه زعفران با ایمی‌پرامین (به‌عنوان یک داروی ضدافسردگی رایج در درمان افسردگی‌های خفیف تا متوسط)، نشان دادند ایمی‌پرامین باوجود عوارض جانبی، علائم افسردگی را کاهش می‌دهد (۱۰). از طرفی، Chen و همکاران دریافتند داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای (TCAs) می‌توانند هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی را در موش القا کنند، درحالی‌که در موش‌های درمان‌شده با مهارکننده‌های انتخابی، بازجذب سروتونین (SSRI) و قند خون کاهش می‌یابد (۱۱). با توجه به اینکه روش درمان دارویی افسردگی، به‌کارگیری بلندمدت داروهای ضدافسردگی است که به شیوه تک‌درمانی و یا با استفاده از ترکیب چندین داروی ضدافسردگی با مکانیسم عمل‌های گوناگون می‌باشد و از آنجا که همه داروهای مؤثر بر درمان افسردگی دارای عوارض جانبی گوناگونی هستند، لذا نیاز به معرفی دارویی مؤثر با عوارض جانبی کمتر ضروری به‌نظر می‌رسد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثربخشی فلوکستین و ایمی‌پرامین از دو رده دارویی متفاوت، در درمان اختلال افسردگی، سطح کورتیکوسترون و گلوکز سرمی در مدل حیوانی افسرده انجام شد.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 13:13 IRDT on Sunday June 24th 2018

روش بررسی

در این مطالعه تجربی، از ۲۴ رأس موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (با محدوده وزنی ۲۰±۱۸۰ گرم) تهیه‌شده از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه ارومیه استفاده شد. حیوانات تحت شرایط استاندارد (دمای ۲۵±۲°C، شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) قرار گرفتند. آب و غذا به مقدار کافی و بدون هیچ محدودیتی در دسترس حیوانات بود. در طول مدت آزمایش، اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید. حیوانات با ترازوی دیجیتال (با دقت ۰/۰۱گرم) وزن شده و به‌صورت تصادفی به چهار گروه به تفکیک زیر تقسیم شدند:

۱- گروه کنترل سالم: موش‌های صحرایی که فقط ۰/۲ سی‌سی آب مقطر را به‌صورت داخل صفاقی (ip)، به مدت ۱۴ روز دریافت کردند.

۲- گروه کنترل بیمار: موش‌های تحت استرس بی‌حرکتی که فقط ۰/۲سی‌سی آب مقطر را به‌صورت ip، به مدت ۱۴ روز دریافت کردند.

۳- گروه بیمار دریافت‌کننده داروی فلوکستین: موش‌های تحت استرس بی‌حرکتی که به آن‌ها ۲۰ میلی‌گرم داروی فلوکستین (محلول در آب مقطر) به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت ip، به مدت ۱۴ روز داده شد.

۴- گروه بیمار دریافت‌کننده داروی ایمی‌پرامین: موش‌های تحت استرس بی‌حرکتی که به آن‌ها، ۳۰ میلی‌گرم داروی ایمی‌پرامین (محلول در آب مقطر) به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت ip، به مدت ۱۴ روز داده شد.

۵- دوز مصرفی و نحوه تجویز داروها مطابق تحقیقات پیشین انتخاب شد (۷،۵).

به‌منظور اعمال استرس بی‌حرکتی، از دستگاه بی‌حرکت‌کننده (Restrainer) پلی‌اتیلنی که درآن موش‌های صحرایی تا حدممکن قابلیت حرکت را از دست می‌دادند، استفاده گردید. منافذی نیز در بدنه دستگاه بی‌حرکت‌کننده برای تهویه هوا وجود داشت. موش‌های صحرایی در ساعت مشخصی از روز (۸ صبح) به مدت ۲ ساعت در طی ۱۴ روز، در درون این محدودکننده‌ها قرار گرفتند و تا حد امکان از تأثیر عوامل استرس‌زای دیگر مانند سر و صدا، تغییرات نوری و یا تغییرات دمایی بر آن‌ها جلوگیری به عمل آمد. پس از پایان القای استرس، موش‌های صحرایی به قفس‌های خود که به‌صورت گروه‌های ۶ تایی در آن‌ها قرار داشتند، برگردانده شدند. در پایان دوره تیمار، از آزمون معلق‌ماندن دُم برای سنجش افسردگی استفاده شد (۱۲).

این آزمون به‌منظور بررسی اعتبار مدل ایجادشده و سنجش میزان افسردگی در موش‌های صحرایی صورت گرفت. طی این آزمون، حیوان در محفظه‌ای به‌شکل مکعب مربع (با اضلاعی به طول ۲۵ سانتی‌متر) از دُم آویزان می‌شد. بدیهی است هیچ نوع آسیبی مثل زخم یا جراحت در این آزمون، با این وضعیت به حیوان وارد نشد. مدت زمان کل باقی‌ماندن حیوان در این محفظه، ۶ دقیقه بود. در دو دقیقه نخست که برای تطابق حیوان با شرایط موجود در نظر گرفته شده بود، زمان بی‌حرکتی ثبت نشد؛ بلکه زمان بی‌حرکتی برای ۴ دقیقه بعدی که حیوان هیچ حرکت و عکس‌العملی از خود نشان نمی‌داد، با کرنومتر به‌وسیله آزمایشگر ثبت گردید (۱۳).

پس از اتمام آزمون معلق‌ماندن دُم، تمامی حیوانات به کمک ترازو توزین گشته، سپس با اتر بیهوش شدند. پس از بیهوشی، قفسه سینه از محل زائده گزیفوئید استخوان جناغ و با برش دیافراگم شکافته شد، و در ادامه به‌وسیله سرنگ ۵ میلی‌لیتری از قلب حیوان، به‌طور مستقیم خونگیری به عمل آمد و پس از سانتریفوژکردن نمونه‌ها (به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور)، سرم خون جدا و تا زمان سنجش کورتیکوسترون و گلوکز، در فریز°۲۰C- نگهداری شد. اندازه‌گیری کورتیکوسترون با استفاده از کیت ELISA (براساس دستورالعمل کیت) صورت گرفت. همچنین طبق مطالعات پیشین برای اندازه‌گیری میزان گلوکز سرمی، از روش گلوکز اکسیداز (GOD) - پارا آمینو فنازن (PAP) استفاده گردید (۱۴)، که در این روش آنزیم گلوکزاکسیداز باعث اکسیداسیون گلوکز و تولید H_2O_2 شده و در حضور آنزیم پراکسیداز، پارا آمینوفنازن و فنل، کمپلکس صورتی رنگی ایجاد می‌کند و جذب در طول‌موج ۵۰۰ نانومتر می‌باشد. میزان تشکیل این کمپلکس رنگی و در نتیجه میزان جذب نیز با مقدار گلوکز نمونه رابطه مستقیم دارد. درواقع، کیت اندازه‌گیری گلوکز دارای دو معرف است که معرف اول حاوی تمامی اجزای دو واکنش فوق بوده و معرف دوم محلول استاندارد

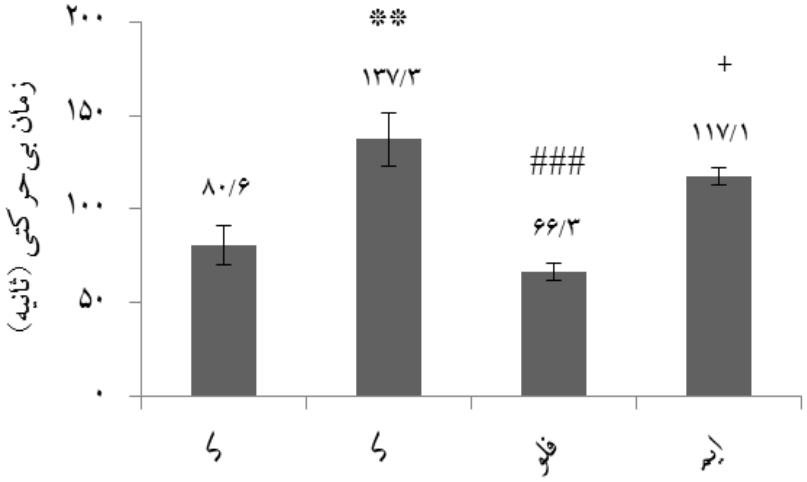
Downloaded from journal.muq.ac.ir at 13:13 IRDT on Sunday June 24th 2018

گلوکز با غلظت ۱۰۰ میلی‌لیتر بردسی‌لیتر است که غلظت گلوکز در این روش تا غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتراز قانون بیر - لامبرت تبعیت می‌کند (جذب اندازه‌گیری‌شده با اسپکتروفتومتر با غلظت رابطه مستقیم دارد.)

داده‌ها به‌صورت میانگین ±انحراف معیار بیان شدند و اطلاعات حاصل با کمک نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲، تست آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست تعقیبی توکی تحلیل شدند. سطح معنی‌داری، p≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، اعمال استرس بی‌حرکتی به حیوانات تحت آزمون، منجر به افزایش معنی‌دار مدت زمان بی‌حرکتی در مقایسه با گروه کنترل شد (p≤۰/۰۱)، که این امر حاکی از ابتلا حیوانات به اختلال افسردگی بود، درحالی‌که تجویز داروی فلوکستین این زمان را در مقایسه با گروه تحت استرس به‌طور معنی‌داری کاهش داد (p≤۰/۰۰۱). همچنین تجویز داروی فلوکستین به حیوانات تحت تیمار در مقایسه با تجویز داروی ایمی‌پرامین، اثر کاهشی معنی‌داری بر مدت زمان بی‌حرکتی داشت (p<۰/۰۵)، که نشان‌دهنده تأثیر بالقوه فلوکستین بر بهبود افسردگی بود، درحالی‌که تجویز داروی فلوکستین نسبت به گروه کنترل و تجویز داروی ایمی‌پرامین نسبت به گروه کنترل و تحت استرس موجب بروز تغییر معنی‌داری در مدت زمان بی‌حرکتی نشد (p>۰/۰۵) (نمودار شماره ۱).

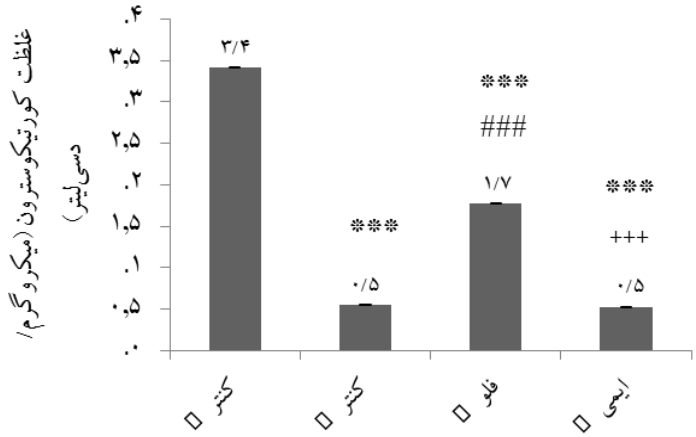


نمودار شماره ۱: مقایسه مدت زمان بی‌حرکتی موش‌های صحرایی تحت استرس بی‌حرکتی مزمن در آزمون معلق ماندن دُم.
در این نمودار علامت **: نشان‌دهنده p≤۰/۰۱ در مقایسه باگروه کنترل می‌باشد که حاکی از افزایش زمان بی‌حرکتی در گروه تحت استرس است.
علامت ###: نشان‌دهنده p≤۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه بیمار می‌باشد که نشان می‌دهد داروی فلوکستین سبب کاهش معنی‌دار زمان بی‌حرکتی شده است
علامت +:نشان‌دهنده p<۰/۰۵ درمقایسه با گروه دریافت‌کننده داروی فلوکستین است که نشان‌دهنده تأثیر بالقوه فلوکستین در مقایسه با داروی ایمی‌پرامین بر کاهش زمان بی‌حرکتی نسبت به گروه بیمار می‌باشد.

اعمال استرس بی‌حرکتی و تجویز داروهای فلوکستین و ایمی‌پرامین سبب کاهش معنی‌دار در میزان این هورمون در مقایسه با گروه کنترل شد (p<۰/۰۰۱). همچنین تجویز داروی فلوکستین به حیوانات تحت استرس بی‌حرکتی، سبب افزایش معنی‌دار در میزان کورتیکوسترون سرم در مقایسه با گروه تحت استرس گردید (p<۰/۰۰۱)، درحالی‌که اختلاف بین گروه دریافت‌کننده داروی ایمی‌پرامین با گروه تحت استرس، معنی‌دار نبود (p>۰/۰۵).

همچنین اختلاف بین گروه‌های دریافت‌کننده فلوکستین و ایمی‌پرامین معنی‌دار بود (p<۰/۰۰۱)، که نشان‌دهنده عدم تأثیر داروی ایمی‌پرامین در مقایسه با داروی فلوکستین بر میزان کورتیکوسترون سرم نسبت به گروه بیمار بود (نمودار شماره ۲).

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 13:13 IRDT on Sunday June 24th 2018



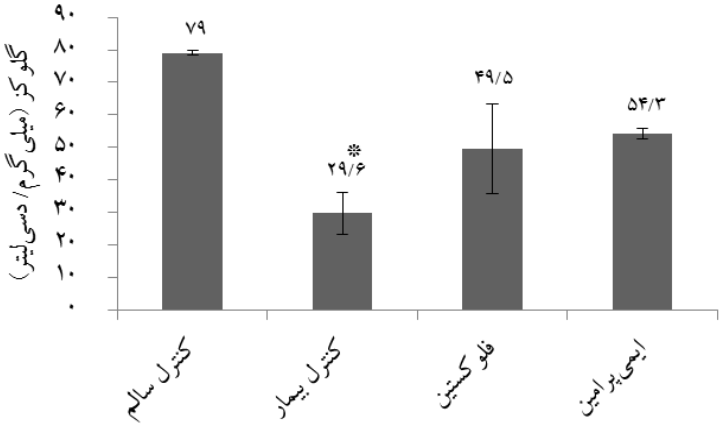
نمودار شماره ۲: مقایسه میانگین سطوح سرمی کورتیکوسترون در موش‌های صحرایی تحت استرسبی‌حرکتی.

در این نمودار علامت *: نشان‌دهنده p<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل است که بیانگر کاهش معنی‌دار میزان کورتیکوسترون در گروه تحت استرس می‌باشد.**

علامت ###:نشان‌دهنده p<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه بیمار است که حاکی از تأثیر افزایشی فلوکستین بر میزان کورتیکوسترون نسبت به گروه بیمار می‌باشد.

علامت +++: نشان‌دهنده p<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده داروی فلوکستین است که نشان می‌دهد داروی ایمی‌پرامین در مقایسه با فلوکستین تأثیری بر میزان کورتیکوسترون سرم نسبت به گروه بیمار ندارد.

اعمال استرس بی‌حرکتی، میزان گلوکز سرم را به‌طور معنی‌دار (p<۰/۰۵)، در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد. با این وجود، تجویز داروی فلوکستین یا داروی ایمی‌پرامین بـه حیـوانات تحـت استرس بی‌حرکتی، تغییر معنی‌داری در میزان گلوکز سرم در مقایسه با گروه کنترل و تحت استرس ایجاد نکرد (p>۰/۰۵) (نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۳: مقایسه میانگین سطوح سرمی گلوکز در موش‌های صحرایی تحت استرس بی‌حرکتی.

در این نمودار علامت*: نشان‌دهنده p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل است که نمایانگر کاهش معنی‌دار میزان گلوکز سرم در گروه تحت استرس می‌باشد.

داده‌های جدول (حاصل از آنالیز واریانس یک‌طرفه واریانس و تست تعقیبی توکی) براساس میانگین ± انحراف معیار در ۶ مـوش صحرایی در هر گروه آورده شده است.

جدول: مقایسه زمان بی‌حرکتی و سطح سرمی کورتیکوسترون و گلوکز در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	زمان بی‌حرکتی (ثانیه)	غلظت کورتیکوسترون (میکروگرم بردسی‌لیتر)	گلوکز (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)
کنترل سالم	۸۰/۶±۲۵	۳/۴±۰/۰۱	۷۹±۱/۷
کنترل بیمار	۱۳۷/۳±۳۴/۶	۰/۵±۰/۰۱	۲۹/۶±۱۶/۱
بیمار دریافت‌کننده فلوکستین	۶۶/۳±۱۰/۹	۱/۷±۰/۰۱	۴۹/۵± ۳۳/۸
بیمار دریافت‌کننده ایمی‌پرامین	۱۱۷/۱±۱۱/۴	۰/۵±۰/۰۲	۵۴/۳±۴

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 13:13 IRDT on Sunday June 24th 2018

بحث

دو آزمون رایج برای ارزیابی فعالیت ضدافسردگی ترکیبات: آزمون شنای اجباری (FST) و آزمون معلق‌ماندن دُم (TST) می‌باشد که هر دو بر پایه مشاهده زمانی هستند و در آنها جوندگان در یک وضعیت گریزناپذیر قرار گرفته‌اند، و بعد از تلاش‌های اولیه برای فرار، حیوانات به سرعت وضعیت بی‌حرکتی را می‌پذیرند (۸). محققین معتقدند این تغییر رفتار (عدم تحرک)، منعکس‌کننده رفتار ناامیدی است. در پژوهش حاضر از آزمون معلق‌ماندن دُم به‌عنوان یک ابزار سنجش افسردگی استفاده گردید و تنها عامل مولد چنین تغییراتی، محدودیت حرکتی با استفاده از Restrainer و استرس حاصل از تزریق داخل صفاقی داروها بود. در این مطالعه یافته‌ها نشان داد استرس بی‌حرکتی منجر به بروز رفتار شبه‌افسردگی در گروه بیمار می‌شود. با این وجود، تیمار حیوانات تحت استرس با داروی فلوکستین یا داروی ایمی‌پرامین موجب کاهش رفتار شبه‌افسردگی شد که تأثیر داروی فلوکستین نسبت به داروی ایمی‌پرامین معنی‌دار بود. در این راستا، Liu و همکاران با استفاده از مدل استرس بی‌حرکتی مزمن (۲۱ روز) نشان دادند زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری، در جانوران تحت استرس افزایش می‌یابد (۱۵). مطالعات اخیر نیز به رفتار شبه‌افسردگی ناشی از استرس بی‌حرکتی مزمن در جوندگان اشاره کرده‌اند (۱۶)، که با یافته‌های حاصل از آزمون معلق‌ماندن دُم در مطالعه حاضر همخوانی داشت. با این حال، برخی مطالعات نیز چنین تغییرات رفتاری بعد از استرس بی‌حرکتی مزمن را تأیید نکرده‌اند (۱۷). دلایل این تفاوت را می‌توان به ویژگی‌های استرس بی‌حرکتی (مانند تکرار و مدت زمان استرس) نسبت داد (۱۸). از آن‌جایی که سروتونین به‌عنوان یک ناقل عصبی بیوژنیک، بیشترین رابطه را با افسردگی دارد، در مطالعه حاضر تصور می‌شد یکی از دلایل بروز رفتار شبه‌افسردگی در گروه بیمار، کاهش میزان سروتونین سیناپسی باشد؛ زیرا طبق گزارش‌ها، استرس‌های طولانی‌مدت سبب کاهش جریان سروتونین در برخی ساختارهای مغزی می‌شوند (۱۹). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت به احتمال قوی، کاهش سروتونین در مغز باعث بروز افسردگی و در موارد شدیدتر بیماری آلزایمر می‌گردد (۳). از سوی دیگر، در رابطه با اثرات داروهای ضدافسردگی، Sirisha و همکاران نشان دادند تزریق داخل‌صفاقی فلوکستین در دوزهای استاندارد ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم به‌صورت مزمن (۷ روز) در موش، مدت زمان بی‌حرکتی را در آزمون معلق‌ماندن دُم کاهش می‌دهد (۲۰). Nagasawa و همکاران نیز گزارش کردند تجویز خوراکی ایمی‌پرامین (با دوز ۱۰ میلی‌گرم برکیلوگرم)در مدت ۲۸ روز، مدت زمان بی‌حرکتی را در موش‌های صحرایی افسرده کاهش می‌دهد (۲۱). بنابراین، از آن‌جایی‌که داروهای فلوکستین و ایمی‌پرامین جزء داروهای مؤثر بر سیستم سروتونرژیک هستند و از بازجذب سروتونین در پایانه‌های پیش‌سیناپسی جلوگیری می‌کنند، این اثر می‌تواند اثرات ضدافسردگی این داروها را توجیه کند؛ زیرا مهار بازجذب سروتونین در سیناپس‌های عصبی را افزایش و علائم افسردگی را کاهش می‌دهد.

یافته‌های موجود در رابطه با تغییرات میزان کورتیکوسترون و گلوکز سرم نشان داد اعمال استرس بی‌حرکتی در مدت ۱۴ روز، سبب کاهش معنی‌دار این شاخص‌ها در مقایسه با گروه کنترل می‌شود. در این راستا، گزارش‌ها حاکی از آن است که محرک‌های تنش‌آور باعث افزایش ترشح هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) از هسته عصبی پاراونتریکولار هیپوتالاموس شده و این نوروهورمون با اثر تحریکی بر بخش قدامی هیپوفیز، ترشح هورمون محرک قشر غده فوق‌کلیوی (ACTH) را افزایش داده و هورمون مذکور نیز ترشح کورتیکوسترون را از بخش قشری غدد آدرنال در موش‌های صحرایی افزایش می‌دهد (۲۲)، اما گزارش‌های دیگر حاکی از آن است که وقتی حیوانات به‌طور مکرر در معرض عامل استرس‌زا قرار می‌گیرند، برخی از پیامدهای رفتاری و فیزیولوژیکی ناشی از قرار گرفتن در معرض استرس کاهش یافته و حیوانات به عامل استرس‌زا عادت می‌کنند؛ به‌عنوان مثال، پس از قرار گرفتن در معرض مکرر عامل استرس‌زا، سطوح کورتیکوسترون یا ACTH کاهش می‌یابد (۲۳). بنابراین، در مطالعه حاضر یکی از دلایل کاهش کورتیکوسترون، مربوط به تداوم استرس بی‌حرکتی و در نتیجه عادت کردن حیوان نسبت به عامل استرس‌زا بود. از سوی دیگر، گزارش‌ها حاکی از آن است که گلوکوکورتیکوئیدهای حاصل از فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز- آدرنال (HPA) در نتیجه استرس، معمولاً فعالیت

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 13:13 IRDT on Sunday June 24th 2018

گلوکونئوژنز را افزایش داده و منجر به افزایش سطح گلوکز خون نیز می‌شود (۲۴). بنابراین، با توجه به این یافته‌ها، کاهش میزان گلوکز خون در حیوانات تحت استرس در مقایسه با گروه کنترل را می‌توان با کاهش در میزان کورتیکوسترون سرمی توجیه و ربط داد. در مطالعه حاضر، با توجه به اینکه تجویز داروی فلوکستین، میزان کورتیکوسترون را در مقایسه با گروه بیمار افزایش داد، ولی تجویز داروی ایمی‌پرامین، تغییری در میزان کورتیکوسترون سرم در مقایسه با گروه بیمار ایجاد نکرد. تصور می‌شود داروی فلوکستین از طریق افزایش فعالیت محور HPA سبب افزایش میزان کورتیکوسترون شده باشد؛ زیرا مطالعات گزارش کرده‌اند داروی فلوکستین و سایر داروهای SSRIs سبب افزایش ترشح از هیپوتالاموس و فعال شدن محور HPA می‌گردد (۲۵)، که در پی آن ترشح کاتکول‌آمین‌ها را موجب می‌شود.

در تحقیقی نیز گزارش گردید درمان مزمن افراد افسرده با داروی ایمی‌پرامین می‌تواند عملکرد محور HPA را به‌صورت کاهشی، تنظیم کند و نشان دادند محور HPA ممکن است یک هدف مهم برای عملکرد داروهای ضدافسردگی باشد (۲۶). همچنین گزارش‌های اخیر حاکی از آن است که داروی ایمی‌پرامین در مراحل اولیه، بیان ژن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی (GR) را در مناطقی از مغز که مرتبط با فیدبک منفی محور HPA هستند افزایش می‌دهد (۲۷)، که همه این تحقیقات، کاهش میزان کورتیکوسترون را در این گروه در مقایسه با گروه کنترل توجیه می‌کنند. همچنین نتایج مطالعات نشان می‌دهد درمان بیماران افسرده و دیابتی دارای اختلالات روانی با داروهای ضدافسردگی، یکی از روش‌های بسیار مهم برای معکوس کردن خُلق پایین بیمار و بهبود کنترل گلوکز می‌باشد (۲۸). اغلب داروهای ضدافسردگی، سطوح مونوآمینرژیک سروتونین و نوراپی‌نفرین را افزایش داده و در نتیجه عملکرد محور HPA را که مرتبط با افسردگی ماژور و سندرم مقاومت به انسولین است، تنظیم می‌کنند (۲۹). تحقیقات نیز نشان داده‌اند سروتونین مغزی در تنظیم میزان گلوکز پلاسما نقش داشته و شوک الکتریکی به هسته‌های رافه منجر به بروز پاسخ هیپرگلیسمی می‌گردد، درحالی‌که تخریب فیبرهای سروتونرژیک توسط عوامل نوروتوکسیک خاص، هیپرگلیسمی ناشی از شوک الکتریکی هسته‌های رافه را مختل می‌کند (۳۰). از سوی دیگر، فرض بر این است که داروهای ضدافسردگی یا از طریق مهار آبشار پیام‌رسانی انسولین که منجر به مقاومت به انسولین می‌گردد، هیپرگلیسمی را القا می‌کنند (۳۱) و یا توسط دخالت محور HPA این تأثیر را می‌گذارند. در واقع، داروهای ضدافسردگی می‌توانند با افزایش کورتیزول که منجر به مقاومت به انسولین می‌گردد، باعث بروز هیپرگلیسمی شوند (۳۱). در مقابل، داروهای ضدافسردگی ممکن است توسط افزایش حساسیت انسولین منجر به هیپوگلیسمی نیز شوند (۳۱). بنابراین، در مطالعه حاضر به‌نظر می‌رسد افزایش میزان گلوکز سرم در نتیجه تجویز داروهای فلوکستین یا ایمی‌پرامین در مقایسه با گروه بیمار، مربوط به افزایش میزان سروتونین سیناپسی یا مهار آبشار پیام‌رسانی انسولین بوده است. همچنین تصور می‌شود به احتمال قوی، داروی فلوکستین (با توجه به اثر افزایشی آن بر میزان کورتیکوسترون سرم نسبت به گروه بیمار در مطالعه حاضر) از طریق افزایش میزان کورتیکوسترون سبب مقاومت به انسولین و در نتیجه افزایش میزان گلوکز در مقایسه با گروه بیمار شده باشد. در مطالعه حاضر اگرچه مقایسه اثرات ضدافسردگی داروهای فلوکستین و ایمی‌پرامین مورد بررسی قرار گرفت و سطح رفتارهای شبه‌افسردگی در پی تجویز درازمدت این داروها نیز در مدل افسرده ناشی از استرس بی‌حرکتی ارزیابی شد، اما نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه احساس می‌شود تا همزمان اثرات این داروها بر محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال و در پی آن بر میزان گلوکز در مدل‌های افسرده نیز بررسی گردد. از طرفی، عدم امکان بررسی تغییرات هورمون کورتیکوسترون از دیدگاه سلولی و مولکولی از محدودیت‌های این پژوهش بود که امید است در تحقیقات بعدی امکان بررسی‌های سلولی و مولکولی در این حوزه فراهم آید.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد داروهای ضدافسردگی، اثرات متفاوتی بر بهبود رفتارهای شبه‌افسردگی و میزان فعالیت محور HPA (هیپوتالاموس- هیپوفیز- قشر آدرنال) اعمال می‌کنند که این امر ممکن است با مکانیسم عمل این داروها، دوز مصرفی و طول دوره درمان مرتبط باشد.

همچنین فلوکستین از دسته دارویی مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) در مقایسه با ایمی‌پرامین از رده دارویی ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (TCAs)، اثرات بهبودبخش قوی‌تری بر درمان افسردگی دارد.

با این حال، ارزیابی اثرات تجویز طولانی‌مدت داروهای فلوکستین و ایمی‌پرامین بر کاهش رفتار شبه‌افسردگی و میزان قند خون در مدل‌های افسرده، مطالعات بیشتری را در این زمینه طلب می‌کند.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 13:13 IRDT on Sunday June 24th 2018

References:

1. Babri S, Doosti MH, Fatehi L, Salari AA. The effects of Scrophulariastriata extract on anxiety and depression behaviors in adult male mice. Pharm Sci 2012;18(2):133-40. [Full Text in Persian]Link

2. Sakr HF, Abbas A M, Elsamanoudy AZ, GhoneimFM. Effect of fluoxetine and resveratrol on testicular functions and oxidative stress in a rat model of chronic mild stress-induced depression. J Physiol Pharmacol 2015;66(4):515-27.PubMed

3. Salmon E. A review of the literature on neuroimaging of serotoninergic function in Alzheimer's disease and related disorders. J Neural Transm (Vienna) 2007;114(9):1179-85.PubMed

4. DeVane CL. Pharmacokinetics of the newer antidepressants: Clinical relevance.Am J Med 1994;97(6A):13S-23S.PubMed

5. Ebrahimian A, Hemayatkhah-Jahromi V, Forouzanfar M. Effect of fluoxetine on hormonal axis of pituitary-gonad in adult female rats. Feyz 2014;17(6):517-21. [Full Text in Persian]Link

6. Vallee N, Lambrechts K, De Maistre S, Royal P, Mazella J, Borsotto M, et al. Fluoxetine protection in decompression sickness in mice is enhanced by blocking trek-1 potassium channel with the "spadin" antidepressant. Front Physiol 2016;7:42. PubMed

7. Zarrindast MR, Shamsi T, Azarmina P, Rostami P, Shafaghi B. GABAergic system and imipramine-induced impairment of memory retention in rats.Eur Neuropsychopharmacol 2004;14(1):59-64.PubMed

8. Pytka K, Podkowa K, Rapacz A, Podkowa A, Zmudzka E, Olczyk A, et al. The role of serotonergic, adrenergic and dopaminergic receptors in antidepressant-like effect. Pharmacol Rep 2016;68(2):263-74.PubMed

9. Sabry MF, Hamed MR, El-sayed ME. Fluoxetine abolishedpsychological stress deleterious effect on memory in protein malnourished mice. J App Pharm Sci 2014;4(6):49-55. PubMed

10. Akhondzadeh Sh, Fallah-pour H, Afkham KH, Jamshidi AH, Khalighi-Cigaroudi F. Comparison of crocus sativus L and imipramine in the treatment of mild to moderate deppression: A pilot double-blind randomized trial. BMC Complement Altern Med 2004;4:12.PubMed

11. Chen YC, Shen YC, Hung YJ, Chou CH, Yeh CB, Perng CH. Comparisons of glucose-insulin homeostasis following maprotiline and fluoxetine treatment in depressed males. J Affect Disord 2007;103(1-3):257-61. Link

12. Mozafar A, Keshavarz K, Zareian P, Johary H, Kargarjahromi H, Hoseini S. The effect of immobilization stress on the HPG Axis (Hypothalamic-Pituitary-Gonad) Hormones and the number of spermatogonia. J Fasa Univ Med Sci 2013;3(3):280-4. [Full Text in Persian]

13. Cryan JF, Mombereau C, Vassout A. The tail suspension test as a model for 858 assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic 859 studies in mice. Neurosci Biobehav Rev 2005;29(4-5):571-625.PubMed

14. Roghani M, Arbab-Soleymani S. The effect of oral feeding of tribulusterrestris fruit on some markers of oxidative stress in the brain of diabetic rats. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2013;21(2):127-35. [Full Text in Persian]Link

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 13:13 IRDT on Sunday June 24th 2018

15. Liu L, Zhou X, Zhang Y, Liu Y, Yang L, Pu J, et al. The identification of metabolic disturbances in the prefrontal cortex of the chronic restraint stress rat model of depression. Behav Brain Res 2016;305:148-56.PubMed

16. Yoon SH, Kim BH, Ye SK, Kim MH. Chronic non-social stress affects depressive behaviorsbut not anxiety in mice. Korean J Physiol Pharmacol 2014;18(3):263–8.PubMed

17. Parihar VK, Hattiangady B, Kuruba R, Shuai B, Shetty AK. Predictable chronic mild stressimproves mood, hippocampal neurogenesis and memory. Mol Psychiatry 2011;16(2):171–83.PubMed

18. Buynitsky T, Mostofsky DI. Restraint stress in biobehavioral research: Recent developments,Neurosci. Neurosci Biobehav Rev 2009;33(7):1089-98.PubMed

19. Safari H, Miladi Gorji H. Anxiety-like behavior profile in morphine dependent rats exposed to acute and chronic stress. J Tehran Univ Med Sci J 2013;70(11):709-16. [Full Text in Persian]Link

20. Sirisha G, Rahul Prakash B, Usha NS, Madhu Dhakhayani K. Evaluation of antidepressant effect of chronic administration of tramadol alone and in combination with fluoxetine in low doses in albino mice. Int J Pharm Pharm Sci 2014;6(6):101-5.Link

21. Nagasawa M, Otsuka T, Yasuo S, Furuse M. Chronic imipramine treatment differentially alters the brain and plasma amino acid metabolism in Wistar and Wistar Kyoto rats. Eur J Pharmacol 2015;762:127-35.PubMed

22. Hosseini SE, Heidari M. The effect of interference of morphine and immobility stress on performance of pituitary–adrenal axis in mature male rats. J Hormozgan Univ Med Sci 2013;18(1):11-20. [Full Text in Persian]

23. Heidari Oranjaghi N, Ghasemi E, Mahdipour H, Salehi B, Solfiabadi M, Erami E, et al. Effects of acute and chronic immobilization stress on formalin test in the male rat. J Rafsanjan Univ Med Scie 2012;11(4):391-402. [Full Text in Persian]

24. Fagerholm V, Haaparanta M, Scheinin M. α-2-Adrenoceptor regulation of blood glucose homeostasis. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2011;108(6):365-70.

25. Hashemi SS, Jelodar GA, Rafati AR. Investigating the effects of fluoxetine on cortisol and thyroid hormone levels in rats. J Arak Med Univ Sci 2014;17(2):82-9. [Full Text in Persian]

26. Frost P, Bornstein S, Ehrhart- Bornstein M, OKirwan F, Hutson C, Heber D, et al. The prototypic antidepressant drug, imipramin, but not hypericum (St. JohnsWort), reduces HPA axis function in the rat. Hormetab Res 2003;35(10):602-6.

27. Heydendael W, Jacobson L. Widespread hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis-relevant and mood-relevant effects of chronic fluoxetine treatment on glucocorticoid receptor gene expression in mice. Eur J Neurosci 2010;31(5):892-902.

28. Bambauer KZ, Soumerai SB, Adams AS, Alyce S, Mah C, Zhang F, et al. Does antidepressant adherence have aneffect on glycemic control among diabetic antidepressant users? Int J Psychiatry Med 2004;34(3):291-304.

29. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulinsensitivity: Synthesis and mechanisms. Expert Opin Drug Saf 2006;5(1):157–68.

30. Carvalho F, Barros D, Silva J, Rezende E, Soares M, Fregoneze J, et al. Hyperglycemia induced by acute central fluoxetine administration: Role of the central CRH system and 5-HT3 receptors. Neuropeptid 2004;38(2-3):98-105.

31. Star K, Jamie CB. Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: An analysis of 17 published case reports. Int J Clin Pharm 2011;33:484–92.