





دانشگاه پیام نور تهران
دانشکده کشاورزی و علوم پایه

پایان نامه برای دریافت مدرک کارشناسی ارشد

رشته علوم جانوری

گروه زیست شناسی

عنوان پایان نامه:

مطالعه تاثیر سیتالوپرام و عصاره آبی زعفران بر روی سیستم تولید مثل در

موش های افسرده نر

میترا افشاری

استاد راهنما:

فرح فرخی

استاد راهنمای همکار:

سهیلا ابراهیمی

اردیبهشت ۱۳۹۱

گواهی اصالت، نشر و حقوق مادی و معنوی اثر

اینجانب میترا افشاری دانشجوی ورودی سال ۱۳۸۸ مقطع کارشناسی ارشد رشته علوم جانوری گواهی مینمایم چنانچه در پایان نامه خود از فکر، ایده و نوشته دیگری بهره گرفته ام با نقل قول مستقیم یا غیر مستقیم منبع و ماخذ آنرا نیز در جای مناسب ذکر کرده ام. بدیهی است مسئولیت تمامی مطالبی که نقل قول دیگران نباشد برعهده خویش میدانم و جوابگوی آن خواهم بود. دانشجو تأیید مینماید که مطالب مندرج در این پایان نامه (رساله) نتیجه تحقیقات خودش میباشد و در صورت استفاده از نتایج دیگران مرجع آنرا ذکر نموده است.

نام و نام خانوادگی دانشجو

تاریخ و امضاء

اینجانب میترا افشاری دانشجوی ورودی سال ۱۳۸۸ مقطع کارشناسی ارشد رشته علوم جانوری گواهی مینمایم چنانچه برای پایان نامه خود اقدام به انتشار مقاله، کتاب، و... نمایم ضمن مطلع نمودن استاد راهنما، با نظر ایشان نسبت به نشر مقاله، کتاب، و... و به صورت مشترک و با ذکر نام استاد راهنما مبادرت نمایم.

نام و نام خانوادگی دانشجو

تاریخ و امضاء

کلیه حقوق مادی مترتب از نتایج مطالعات، آزمایشات و نوآوری ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه متعلق به دانشگاه پیام نور می باشد.

چکیده:

اختلال افسردگی یکی از بیماری‌های مهم و جدی می باشد. این بیماری، یک اختلال ناهمگون است که اغلب با نشانه‌هایی در سطوح روحی و روانی، رفتاری و فیزیولوژیکی مشخص می‌شود. در مطالعات فارماکولوژی، ثابت شده که زعفران یا ترکیبات فعال موجود در این گیاه، دارای فعالیت ضد افسردگی، محرک نیروی جنسی، دارای خواص بهبوددهندگی حافظه و یادگیری می باشند. سیتالوپرام از جمله مهارکننده های بازجذب سروتونین است که دارای فعالیت ضد افسردگی می باشد در این مطالعه، اثرات درمانی زعفران و سیتالوپرام، در موش های نر افسرده بررسی شده است.

در این کار تحقیقاتی، اختلال افسردگی، با نگهداری حیوانات، برای مدت ۴ هفته در تاریکی مطلق، القاء گردید. ۳۲ رت نر با محدوده وزنی ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم به ۴ گروه ۸ تایی تقسیم شدند: ۱: کنترل سالم؛ ۲: کنترل (سالین)؛ ۳: موش های افسرده تحت تیمار با ۱۰mg/kg سیتالوپرام؛ ۴: موش های افسرده تحت تیمار با ۱۶۰mg/kg عصاره آبی زعفران. داروها به مدت چهار هفته، بعد از القاء بیماری، بصورت تزریق داخل صفاقی، به حیوانات تجویز شدند. فعالیت رفتاری (افسردگی)، بوسیله تست شنای اجباری بررسی گردید. رت ها ۱۰ دقیقه بعد از تست شنای اجباری کشته شده و خون آنها برای اندازه گیری هورمون های جنسی جمع آوری شد. بافت های بیضه، کلیه، کبد و هیپوکامپ حیوانات برداشته شده و در فرمالین ۱۰٪ تثبیت شد. مطالعات هیستوپاتولوژیکی پس از تهیه مقاطع و رنگ آمیزی با H&E با میکروسکوپ نوری صورت گرفت.

یافته های این مطالعه نشان داد که محرومیت از نور، شرایط شبه افسردگی را القاء میکند که توسط افزایش بی تحرکی در تست شنای اجباری نشان داده شد. سیتالوپرام و زعفران به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل افسرده باعث کاهش زمان بی تحرکی در رت ها شدند ($P < 0.05$). در گروه سیتالوپرام میزان هورمون های جنسی تستوسترون LH,FSH بطور معنی دار نسبت به سایر گروهها کاهش یافت. مطالعات بافتی نشان داد که فرایند اسپرمیوژنز نیز در این گروه مختل شده و در گروه تیمار شده با عصاره زعفران فرآیند اسپرمیوژنز و ساختار بافتی بیضه طبیعی بود.

این نتایج نشان می دهند که عصاره آبی زعفران دارای اثرات مفید و سودمندی در بهبودی بیماری افسردگی و همچنین عوارض جانبی آن نسبت به داروی صناعی سیتالوپرام کمتر می باشد.

کلمات کلیدی: افسردگی، سیتالوپرام، عصاره آبی زعفران، سیستم تولید مثل، موش نر

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	مقدمه و کلیات تحقیق.....
فصل اول: مبانی نظری و پیشینه تحقیق	
۳	۱-۱- تعریف افسردگی و انواع افسردگی.....
۳	۱-۱-۱- افسردگی تک قطبی.....
۴	۱-۱-۲- افسردگی دو قطبی.....
۴	۱-۱-۳- افسردگی القا شده توسط استرس.....
۴	۱-۱-۴- افسردگی بی قاعده (غیر متعارف).....
۴	۱-۱-۵- اضطراب.....
۵	۱-۱-۶- اختلالات ادواری.....
۵	۱-۱-۷- اتیولوژی بیماری افسردگی.....
۶	۱-۱-۸- علل شیمیایی (دارویی).....
۶	۱-۱-۹- علل نورونی.....
۷	۱-۱-۱۰- علل هورمونی.....
۷	۱-۱-۲-۴- علل ژنتیکی.....
۸	۱-۱-۲-۵- نقش عوامل محیطی استرس.....
۸	۱-۱-۲-۲- اپیدمیولوژی افسردگی.....
۸	۱-۱-۱-۴- پاتولوژی افسردگی.....
۱۰	۱-۱-۴-۱- فرضیه نقص مونوآمین.....
10	۱-۱-۴-۲- استرس, محور HPA و فاکتور های رشد.....

- 11.....نقش سیستم ایمنی در افسردگی۱۵-۱-۱
- 12.....مطالعات آزمایشگاهی و القای افسردگی۱۶-۱-۱
- 12.....مدل **(CMS) chornic mild stres**۱۶-۱-۱-۱
- 13.....drug –induced with drawal الگوی۱۶-۱-۱-۲
- 13.....القای افسردگی توسط محرومیت از نور۱۶-۱-۱-۳
- 14.....۴-۱۶-۱-۱-۱ روش القای شبه افسردگی / اضطراب توسط درمان کورتیکواسترون کرونیک:
- 14.....درمان۱۷-۱-۱
- 14.....Error! Bookmark not defined. روان درمانی۱۷-۱-۱-۱
- 15.....روانکاوی۱۷-۱-۱-۲
- 15.....شوک درمانی۱۷-۱-۱-۳
- 15.....نور درمانی و خواب درمانی۱۷-۱-۱-۴
- 15.....دارو درمانی۱۷-۱-۱-۵
- 19.....۲-۱-۲ شناسایی گیاه زعفران۱۹-۱-۲
- 19.....۱-۲-۱ مشخصات سیستماتیک۱۹-۱-۲-۱
- 20.....۲-۲-۱ ترکیبات شیمیایی زعفران۲۰-۱-۲-۲
- 22.....۳-۲-۱ متابولسیم (توکسیته) زعفران۲۲-۱-۲-۳
- 23.....۴-۲-۱ خواص دارویی زعفران۲۳-۱-۲-۴
- 24.....۵-۲-۱ مکانیسم عمل زعفران۲۴-۱-۲-۵
- 25.....۳-۱-۳ آناتومی دستگاه تناسلی موش آزمایشگاهی نر۲۵-۱-۳-۳
- 26.....۴-۱-۴ بیولوژی اسپرمتوزنز۲۶-۱-۴-۴
- 27.....۴-۱-۱ تنظیم هورمونی اسپرمتوزنز۲۷-۱-۴-۱
- 28.....۵-۱-۵ آثار مختلف آندروژنها۲۸-۱-۵-۵
- 29.....۶-۱-۶ تنظیم ترشح تستوسترون۲۹-۱-۶-۶
- 30.....۷-۱-۷ کلیه۳۰-۱-۷-۷

30	۱-۷-۱- نفرون
30	۱-۷-۲- جسمک های کلیوی
31	۱-۸- بافت شناسی کبد
31	۱-۹- بافت شناسی هیپوکمپ
32	۱-۱۰- سابقه تحقیق

فصل دوم: ابزارها و روش ها

36	۱-۲- مواد و دستگاهها
37	۲-۲- حیوانات مورد استفاده و شرایط آزمایش
۳۸	۲-۳- پروتکل تحقیق
۳۸	۲-۴- روش کار
۳۸	۲-۵- تهیه عصاره آبی زعفران
۳۹	۲-۶- تست شنای اجباری (FST) Forced Swimming Test
۴۰	۲-۷- بیهوشی و خونگیری از قلب و نمونه برداری
۴۰	۲-۸- اندازه گیری میزان هورمونهای FSH, TSH, LH
۴۱	۲-۸-۲- مراحل انجام آزمایش
۴۲	۲-۹- تهیه مقاطع بافتی
۴۲	۲-۹-۱- پاساژ بافتی
۴۳	۲-۱۰- رنگ آمیزی E&H (هماتوکسیلین-ائوزین)
۴۴	۲-۱۱- طرز تهیه هماتوکسیلین
۴۴	۲-۱۲- طرز تهیه ائوزین
۴۴	۲-۱۳- رنگ آمیزی سودان بلاک

- ۱۴-۲- روش اندازه گیری قطر توبول های سمینیفروس..... ۴۵
- ۱۵-۲- روش اندازه گیریضریب اسپرمیوژنز..... ۴۵
- ۱۶-۲- روش اندازه گیری تعداد نوروهای هیپوکمپ..... ۴۶
- ۱۷-۲- روش اندازه گیری فضای ادراری در کلیه..... ۴۶
- ۱۸-۲- آنالیز آماری دادهها..... ۴۶

فصل سوم: نتایج و یافته ها

- ۱-۳- نتایج مقایسه اثر عصاره آبی زعفران و سیتالوپرام بر زمان بی حرکتی در موش های آزمایشگاهی افسرده در آزمون FST..... ۴۷
- ۲-۳- نتایج حاصل از تاثیر عصاره آبی زعفران و سیتالوپرام بر وزن بیضه..... ۴۸
- ۳-۳- نتایج حاصل از تاثیر عصاره آبی زعفران و سیتالوپرام بر میزان ترشح هورمون تستوسترون..... ۴۹
- ۴-۳- نتایج حاصل از تاثیر عصاره آبی زعفران و سیتالوپرام بر میزان ترشح FSH..... ۵۰
- ۵-۳- نتایج حاصل از تاثیر عصاره آبی زعفران و سیتالوپرام بر میزان ترشح هورمون LH..... ۵۱
- ۶-۳- نتایج بررسی های بافت شناسی بافت بیضه..... ۵۲
- ۷-۳- نتایج حاصل از تاثیر عصاره آبی زعفران و سیتالوپرام بر ضخامت اپیتلیوم..... ۵۳
- ۸-۳- نتایج حاصل از تاثیر عصاره آبی زعفران و سیتالوپرام بر ضریب اسپرمیوژنز..... ۵۴
- ۹-۳- نتایج حاصل از تاثیر عصاره آبی زعفران و سیتالوپرام بر قطر لوله های سمنی فر..... ۵۵
- ۱۰-۳- نتایج حاصل از تاثیر عصاره آبی زعفران و سیتالوپرام بر مقدار فضای ادرای کلیه..... ۵۶
- ۱۱-۳- نتایج حاصل از تاثیر عصاره آبی زعفران و سیتالوپرام بر نوروهای ناحیه هیپوکمپ..... ۵۷

۵۹.....	۱۲-۳-نتایج هیستوپاتولوژی.....
۵۹.....	۱-۱۲-۳-نتایج مربوط به یافته های بافت شناسی بیضه.....
۶۱.....	۴-۱۲-۳-نتایج مربوط به یافته های بافت شناسیکلیه.....
۶۷.....	۵-۱۲-۳-نتایج مربوط به یافته های بافت شناسی کبد.....
۶۳.....	۶-۱۲-۳-نتایج مربوط به یافته های بافت شناسی کبد(رنگ آمیزی سودان بلاک).....
۶۴.....	۷-۱۲-۳-نتایج مربوط به یافته های بافت شناسیناحیه DGهیپوکمپ.....
۶۵.....	۸-۱۲-۳-نتایج مربوط به یافته های بافت شناسیناحیه CA۳هیپوکمپ.....
۶۶.....	۹-۱۲-۳-نتایج مربوط به یافته های بافت شناسیناحیه CA1هیپوکمپ.....

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۶۷.....	بحث.....
۸۳.....	نتیجه گیری.....
۸۴.....	پیشنهادات.....
۸۵.....	فهرست منابع.....
۹۶.....	چکیده انگلیسی.....

فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
47.....	نمودار ۳-۱- مقایسه میانگین مدت زمان بی حرکتی در گروههای مختلف آزمایشی
48.....	نمودار ۳-۲- مقایسه میانگین وزن بیضه در گروههای مختلف آزمایشی
49.....	نمودار ۳-۳- مقایسه میانگین هورمون تستوسترون در گروههای مختلف آزمایشی
50.....	نمودار ۳-۴- مقایسه میانگین هورمون FSH در گروههای مختلف آزمایشی
51.....	نمودار ۳-۵- مقایسه میانگین هورمون LH در گروههای مختلف آزمایش
53.....	نمودار ۳-۷- مقایسه میانگین ضخامت اپیتلیوم در گروههای مختلف آزمایش
54.....	نمودار ۳-۸- مقایسه میانگین ضریب اسپرمیوژنز در گروههای مختلف آزمایش
55.....	نمودار ۳-۹- مقایسه میانگین قطر لوله هایسمنیفر در گروههای مختلف آزمایش
56.....	نمودار ۳-۱۰- مقایسه میانگین ساختمان بافتی کلیه در گروههای مختلف آزمایش
58.....	نمودار ۳-۱۱- مقایسه میانگین مقایسه نوروهای سالم هیپوکمپ در گروههای مختلف آزمایش

فهرست اشکال

صفحه	عنوان
10.....	شکل ۱-۱- فرضیه مونو آمین افسردگی.....
11.....	شکل ۲-۱- سیستم HPA در افسردگی.....
16.....	شکل ۳-۱- ساختار شیمیایی سیتالوپرام.....
20.....	شکل ۴-۱- کلان، گل و پیاز زعفران.....
21.....	شکل ۵-۱- ساختار شیمیایی کرسین و کروسین.....
21.....	شکل ۶-۱- ساختار شیمیایی پیکروکروسین.....
22.....	شکل ۷-۱- ساختار شیمیایی سافرانال.....
37.....	شکل ۱-۲- نحوه وزن کردن موشها.....
39.....	شکل ۲-۲- دستگاه تست شنای اجباری.....
40.....	شکل ۳-۲- تصویر داخل صفاقی.....
59.....	شکل ۱-۱۲-۳- مقطع عرضی بافت بیضه موش رت در گروه های مختلف آزمایش با درشت نمایی ۱۰۰× و رنگ آمیزی H&E.....
61.....	شکل ۲-۱۲-۳- مقطع عرضی از بافت کلیه در گروههای مختلف آزمایش با رنگ آمیزی H&E و درشت نمایی ۴۰۰×.....
62.....	شکل ۳-۱۲-۳- مقطع عرضی از کبد در گروههای مختلف آزمایش با درشت نمایی ۱۰۰× و رنگ آمیزی H&E.....
63.....	شکل ۴-۱۲-۳- مقطع عرضی از کبد در گروههای مختلف آزمایش با درشت نمایی ۱۰۰× و رنگ آمیزی blackSudan.....
64.....	شکل ۵-۱۲-۳- مقاطع عرضی از ناحیه DG بافت هیپوکمپ با درشت نمایی ۴۰۰× و با رنگ آمیزی H&E.....
65.....	شکل ۶-۱۲-۳- مقاطع عرضی از نواحی CA3 بافت هیپوکمپ با درشت نمایی ۴۰۰× و با رنگ آمیزی H&E.....
66.....	شکل ۷-۱۲-۳- مقاطع عرضی از نواحی CA1 بافت هیپوکمپ با درشت نمایی ۴۰۰× و با رنگ آمیزی H&E.....

مقدمه

کلیات تحقیق:

انجمن روانشناسی آمریکا معتقد است که افسردگی یک اختلال هتروژنوس است که اغلب با نشانه هایی در سطح سایکولوژیکال، رفتاری و فیزیولوژیکی آشکار میشود. این اختلال روحی رایج متنوع و متغیری از نشانه هایی همچون خلق و خوی افسرده، از دست دادن علاقه یا لذت، احساس گناه یا کاهش اعتماد به نفس، اختلال خواب یا اشتها، کاهش انرژی و کاهش تمرکز را ارائه می دهد. این مشکلات به اختلال قابل توجهی در توانایی افراد، برای توجه کردن به مسئولیت های هر روز آنها منجر میشود. افسردگی میتواند به خودکشی منجر شود که یک مرگ تراژدیک است که هر ساله به از دست دادن در حدود ۸۵۰ هزار زندگی، منجر می شود. بیماران افسرده نشانه های سوماتیک دردناک را نیز تجربه می کنند که ممکن است تنها نشانه هایی باشند که به پزشکان گزارش می شود. به خاطر اینکه مکانیسم افسردگی کاملاً پیچیده است، آنتی دپرسانت های شیمیایی سنتتیک (مصنوعی) قابل دسترس، نرخ پایینی از پاسخ و بهبودی دارند و حتی دارای اثرات مخالف شدیدی می باشند. سیتالوپرام از جمله مهارکننده های بازجذب سروتونین است که در سال ۲۰۰۷ در آمریکا تجویز شد. اکثریت بیماران به علت اثرات جانبی پیش بینی شده این داروها، شامل ناتوانی در رانندگی، خشکی دهان، یبوست و ناتوانی جنسی، به مصرف این داروها بی میل هستند. بنابراین گیاهان طبیعی ممکن است منابع مهمی از داروهای آنتی دپرسانت جدید باشند عملکرد و تاثیر عصاره های گیاهی ممکن است نسبت به داروهای سنتتیک بهتر باشد. پس ضرورتی برای استفاده موادی با سمیت کمتر و تاثیر بیشتر وجود دارد. عصاره های گیاهی، منابع جذباتری از داروهای جدید هستند و نتایج امید بخشی برای درمان افسردگی تولید می کنند. جستجو برای عوامل درمانی بسیار موثر و جدید شامل مطالعه گیاهان در سیستم های دارویی سنتی برای درمان اختلالات روحی انجام شده است. بعد از دهه ها اعتماد و تکیه بر آنتی دپرسانت های مصنوعی، درمان فرمهای شدید و خفیف افسردگی عمده با داروهای گیاهی انجام شد. در کشورهای شرقی به میزان چشمگیر از گیاهان دارویی با منابع طبیعی، همچون *Plantago asiatica* (بارهنگ)، *hypericum perforatum* (چائی) *scrophularianingpoensis* (گل میمونی)، برای درمان یا جلوگیری از اختلال های شبه افسردگی استفاده می شده است. عموماً داروهای موجود دارای عوارض جانبی ناخواسته و مزاحم و

بعضاً خطرناک می باشند. زعفران (*crocus sativus*) دارای رایحه شیرین و مزه تلخ است. گیاه زعفران از زمان های قدیم به عنوان یک چاشنی و همچنین در درمان طیف وسیعی از اختلالات همچون سرفه، نفخ شکم، خونریزی مزمن رحم، محرک جنسی، اختلالات قلبی عروقی استفاده می شده است. ترکیبهای اصلی زعفران شامل کرووسین، پیکروکروسین و سافرانال در جلوگیری از تحلیل نورونها و تقویت حافظه نقش دارند. لذا در این پروژه به بررسی اثرات مقایسه ای عصاره آبی زعفران (کلاله) و سیتالوپرام بر سیستم تولیدمثل حیوانات افسرده پرداخته تا اثرات جانبی سیتالوپرام و زعفران در موش های رت نر هر چه بیشتر مشخص شود.

فرضیات:

- داروی سیتالوپرام میزان ترشح هورمون جنسی تستوسترون را کاهش می دهد .
- داروی سیتالوپرام بر میزان ترشح گنادوتروپین هائتر دارد.
- داروی سیتالوپرام باعث درمان افسردگی می شود.
- زعفران بر روی سیستم تولید مثلی موش نر اثر دارد.
- گیاه زعفران باعث درمان افسردگی می شود .
- گیاه زعفران باعث افزایش تعداد اسپرماتوگونی ها می شود.

هدف ها :

- بررسی اثرات داروی سیتالوپرام بر روی ساختار بافتی بیضه در موش های افسرده نر.
- بررسی اثرات داروی سیتالوپرام بر میزان ترشح گنادوتروپین ها.
- بررسی اثرات گیاه زعفران بر سیستم تولید مثلی موش های نر.
- بررسی اثرات داروی سیتالوپرام و گیاه زعفران در درمان افسردگی.

فصل اول: مبانی نظری و پیشینه تحقیق

۱-۱: تعریف افسردگی و انواع افسردگی:

افسردگی یک اختلال خلق و خوی عود کننده یا کرونیک است که عملکردهای اجتماعی و اقتصادی حدود ۱۲۱ میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می دهد (Wille, 2008). انواع افسردگی ممکن است که نه تنها در اتیولوژی و تابلوی بالینی با هم فرق دارند، بلکه در پاسخ بالینی به درمان های دارویی نیز متفاوتند (Alessandro and Rosario, 2009). در یک تقسیم بندی عمومی افسردگی رابه زیر گروههای متعددی تقسیم میکنند:

۱-۱-۱- افسردگی تک قطبی^۱: یک نوع از افسردگی شایع بوده و در حدود ۷۵٪ موارد غیر فامیلی است. به طور آشکار با وقایع زندگی پر از استرس مرتبط بوده و با نشانه های اضطراب و بی قراری همراه است. (Dhingra, 2005).

فرایندهای استدلالی برخی از این افراد، به قدری مختل می شود که ممکن است فرد گرفتار هذیان^۲ و اعتقاد راسخ به باورهای کاذب شود. توهم^۳، شنیدن صداها و یا دیدن چیزهایی که واقعیت ندارند نیز گاه دیده می شوند و گاهی شدت افسردگی به حدی می رسد که بیمار درصدد خودکشی برمی آید. به هر حال وجود ۵ نشانه ار علائم افسردگی، برای مدت دوهفته، می تواند نشان دهنده این نوع افسردگی در افراد باشد (۱۳۸۰، راسل ابلو). افسردگی ماژور، یک فاکتور پرخطر برای بیماری های متابولیک و کاردیووسکولار (قلبی - عروقی) و یک فاکتور اصلی پرخطر برای خودکشی می باشد (Alessandro, 2009).

-
- 1-unipolar major depression
 - 2-delusion
 - 3-hallucination

۱-۲: افسردگی دوقطبی (افسردگی - مانیا):

این نوع از افسردگی حدود ۲۵٪ موارد افسردگی را شامل شده و به افسردگی درونزا معروف است زیرا ارتباطی با استرس هاس بیرونی ندارد. معمولاً این بیماری در اوایل زندگی بالغین ظاهر شده و در دوره های چند هفته ای، بین افسردگی و شیدایی نوسان می کند (Dhingra, 2005). علاوه بر افسردگی عمده، از جمله مخرب ترین اختلالات عاطفی، افسردگی - شیدایی است. مانیا تصویر آینه ای افسردگی است که با نشانه های وجد و نشاط مفرط و جنب و جوش بسیار زیاد مشخص می شود (۱۳۸۰، راسل ابلاو).

۱-۳: افسردگی القا شده توسط استرس^۱: STRID

این بیماری نوع جدیدی از افسردگی بوده که احتمالاً استرس در ایجاد آن دخیل است (Alessandro, 2009). مطالعات کلینیکی نشان داده اند اختلال در تنظیم کلیدی پاسخ های نورواندوکرینی به استرس در تعدادی از بیماران افسرده، با فعالیت بالای محور هیپوتالاموس، هیپوفیز، آدرنال (HPA) همراه بوده و احتمالاً توسط افزایش هورمون کورتیکوتروپین (CRH) ایجاد می شود. دیده شده که در حضور غلظت بالای گلوکوکورتیکوئیدها برخی نواحی مغز نظیر بخش هایی از تشکیلات هیپوکامپ نسبت به آسیب حساسیت بیشتری پیدا می کنند (Bernhard, 2009).

۱-۴: افسردگی بی قاعده (غیر متعارف):

در شرایط افسردگی بی قاعده، بیمار در اغلب مواقع، افسرده و در مواقع کوتاه که بی مقدمه از راه می رسد سالم و در شرایط طبیعی است. اگر دوران بهبودی از ویژگی شیدایی ملایم یا هیپومانیا برخوردار باشد به آن اختلال دوقطبی از نوع دوم^۳ نیز می گویند (راسل ابلاو، ۱۳۸۰)

۱-۵: اضطراب: ممکن است انواع شدید اضطراب مثل فوبیا، حملات وحشت و وسواس های فکری - عملی ممکن است به تنهایی یا به عنوان بخشی از افسردگی، صورت خارجی پیدا کند.

1-Stress induced depression

2-hypomania

3-bipolar 2 disorder

بررسی‌ها نشان می‌دهد که حالات اضطرابی با اشکال ژنتیکی افسردگی بالینی در ارتباط هستند (۱۳۸۰، راسل ابلاو).

۱-۱-۶: اختلالات ادواری:

این نوع اختلال شامل سندرم پیش از قاعدگی *premenstrual syndrome* و اختلالات عاطفی فصلی یا (SAD) است. سندرم پیش از قاعدگی یا PMS در ساده‌ترین شکل خود شامل تحریک پذیری، نفخ، درد در ناحیه شکم و در مواقعی همراه با نشانه‌های افسردگی است. اما در بعضی از زنان، افسردگی بطور کامل، روحیه بد، احساس بی‌ارزش بودن، احساس عجز و درماندگی، بی‌حالی و مشکل تمرکز، با عادت ماهیانه همراه می‌شود (۱۳۸۰، راسل ابلاو).

عود کردن افسردگی در هر زمستان و شیدایی خفیف در هر بهار موسوم به اختلال عاطفی فصلی است. اگرچه مکانیسم ایجاد این نوع از افسردگی چندان مشخص نیست ولی بررسی‌ها نشان می‌دهند که استفاده از نور روشن به درمان این گروه از بیماران افسرده کمک می‌کند. برخی از محققان معتقدند که اختلال یا غیرطبیعی شدن سیکل سیرکادین، علت اساسی این اختلال بوده و احتمالاً ملاتونین، هورمون تولید شده در فاز تاریکی و القاکننده خواب، نقش کلیدی در پاتوژنز این بیماری دارد. مطالعات نشان می‌دهند که در مبتلایان به این بیماری فعالیت ناقل سروتونین و به تبع آن افزایش برداشت این میانجی عصبی از ناحیه سیناپسی وجود دارد بنابراین همچنین امکان دارد کمبود سروتونین و اختلال در تنظیم سیستم سروتونرژیک نیز در ایجاد SAD موثر باشد. همچنین دیده شده میزان تغییر و تبدیل سروتونین، در فصل زمستان در مقایسه با سایر فصول کمتر شده و میزان تولید آن با شدت قرارگیری در معرض نور خورشید و روشنایی در ارتباط است (Benson, ۲۰۱۰).

۱-۱-۷: اتیولوژی بیماری افسردگی: مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده که در حدود ۴۰-۵۰٪

شانس ابتلا به افسردگی ژنتیکی است. اما عواملی همچون استرس، تروما، هیجان، عفونت‌های ویروسی و پروسه‌های ویژه در رشد مغز نیز بر اتیولوژی افسردگی تأثیرگذار هستند (Will,

¹ **seasonal affective disorder**

2008). قابل ذکر است که اطلاع از علل افسردگی می تواند به تأثیر مفید درمان کمک کند و از رموز آن بکاهد .

۸-۱-۱: علل شیمیایی (دارویی):

بیمارانی که برای درمان فشارخون تحت درمان با داروی رزپین^۱ قرار می گرفتند نقش مهمی در پی بردن به علت پیدایش افسردگی بازی کردند. رزپین، آکالوئیدی از گیاه رووفیا بوده که قادر است انتقال دهنده های عصبی نورونهای آمینرژیک (دوپامین، سروتونین، نوراپی نفرین) را تخلیه نماید (Dhingra, 2005). در تجربیات حیوانی تجویز رزپین سبب بروز رفتارهای خاصی شبیه به علائم افسردگی مشابه با آنچه که در افراد مصرف کننده رزپین^۱ دیده می شود، می گردد. کشف این حقیقت که مصرف رزپین منجر به کاهش کاتکول آمین ها می شود، روانپزشکان را متقاعد نمود که کمبود این نوع از انتقال دهنده های عصبی در مغز، منجر به افسردگی می شود (۱۳۸۰، راسل ابلاو).

۹-۱-۱: علل نوروئی:

احتمال دخالت چندین ناحیه مغزی نظیر هیپوکامپ، قشر سینگوله، قشر پیش پیشانی، تالاموس، آمیگدال و شکنج دندانه ای در ایجاد نشانه های جانبی افسردگی وجود دارد (Wille, ۲۰۰۸). بیماری هانتینگتون^۲ از جمله نخستین اختلالات جسمانی ناشی از آسیب یا بدعمل کردن نرون ها در مغز بود که شناخته شد. این بیماری نوعی اختلال ارثی بوده که به علت از بین رفتن جسم سلولی نوروں های ترشح کننده گابا در هسته دم دار و پوتامن و نوروں های ترشح کننده استیل کولین در قسمت های زیادی از مغز رخ میدهد (Arthur, 1996). در مورد بیماری پارکینسون نیز، همین مطلب صدق می کند (راسل ابلاو، ۱۳۸۰). این بیماری ناشی از انهدام منتشر قسمتی از جسم سیاه بوده که فیبرهای عصبی ترشح کننده دوپامین را به هسته دم دار و پوتامن می فرستد (Arthur, 1996). یکی دیگر از علل افسردگی سکتی بوده که در اثر قطع ناگهانی خون به بخشی از مغز

1-reserpine

2-huntington's disease

ایجاد می‌شود (۱۳۸۰، راسل ابلاو). شواهدی دال بر نقش تعیین‌کنندگی سیستم‌های مونوآمین شامل سیستم‌های سروتونرژیک، نورآدرنرژیک و دوپامینرژیک در پاتوبیولوژی افسردگی وجود دارد. همچنین در بیماران افسرده احتمال اختلال در عملکرد سیستم گابائریژیک نیز وجود دارد (Wille, 2008).

۱-۱-۱۰ علل هورمونی:

بدکاری و غیر طبیعی بودن غدد اندوکرین نیز در ارتباط با افسردگی است. کم‌کاری تیروئید در بسیاری از موارد، افسردگی در پی دارد. در بیماری کوشینگ در اثر تحریک بیش از اندازه غدد آدرنال از سوی غده هیپوفیز سطح سرمی هورمون کورتیزول بالا رفته و در برخی از مبتلایان نشانه‌هایی از مانیا یا افسردگی بروز می‌کند (۱۳۸۰، راسل ابلاو). به نظر می‌آید بدعمل کردن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال نقش مهمی در ایجاد این علائم بازی می‌کند. اختلال عملکردی در این بیماری می‌تواند مربوط به افزایش سطح هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)، اختلال در مکانیسم فیدبک منفی کورتیزول و یا تحریک آزادسازی گلوکوکورتیکوئیدها از کورتکس آدرنال باشد. احتمالاً افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئیدها سبب آسیب نرون‌های هیپوکامپ می‌شود (Touma, 2009; Wille, 2008).

۱-۱-۱۱ علل ژنتیکی:

مهم‌ترین عامل ایجادکننده افسردگی، اشکالات ژنتیکی می‌باشد. اقدام به خودکشی و یا میل به آن متأثر از نظام ژنتیک بدن است. مطالعه بر روی دوقلوهای یک تخمکی که ژن‌های یکسان دارند، نشان می‌دهد که اگر یکی از دوقلوها از افسردگی یا از مانیا رنج ببرد، به احتمال ۵۰ تا ۹۰٪، همتای دیگر او نیز به این ناراحتی دچار می‌شود. در عین حال می‌توان گفت که تنها آسیب‌پذیر بودن در برابر اختلالات عاطفی، از طریق ژن‌ها نیست و عوامل طبیعی می‌توانند، در این میان نقش داشته باشند. مناطق کروموزوم‌های **11,6** و **x** در اغلب خانواده‌ها با بیماری افسردگی - مانیا در ارتباط هستند (Rosario, 2009). برخی جنبه‌های نرمال شخصیتی همچون

اجتناب و کناره گیری از آسیب ها و اذیت ها، اضطراب و بدبینی، همچنین تا حدی قابل توارث است (Bleaker, 2008).

۱-۱-۱۲ نقش عوامل محیطی (استرس)

استرس یکی از قوی ترین فاکتورهای خطرناک جهت بروز افسردگی است که به اختلال عملکردی در چرخه های عصبی وابسته است. استرس، اثرات منفی و اضطراب را افزایش می دهد (Ryan, 2006). حتی استرس های ضعیف می تواند روی هم انباشته شده به ترومای سایکولوژیکال قابل توجهی منجر گردد که به نوبه خود می تواند مقدمه و پیشتاز افسردگی شدید باشد (Moonkyu, 2005). قرارگیری در معرض ترومای زودهنگام، برای مثال بدرفتاری فیزیکی و جنسی یا انواع دیگر شرایط نامساعد زودهنگام، می تواند چندین برابر ریسک ایجاد افسردگی در دوران بلوغ را افزایش دهد. مکانیسم هایی که توسط استرس وساطت می شوند، متعدد بوده و سیستم عصبی خودمختار (اتونومیک)، سیستم های نورواندوکرینی و نوروترانسمیتری و سیستم ایمنی را درگیر می کنند (Bernhardt, 2009).

۱-۱-۱۳: اپیدمیولوژی افسردگی

اختلال های خلق و خو، زندگی و عملکرد میلیون ها نفر را همه ساله متاثر می کند (Nemati, 2008). افسردگی ماژور، با شیوعی در حدود ۳۴۰ میلیون مورد و یا ۱۷-۲۰٪ جمعیت جهانرا داراست. این بیماری در زنان شایع تر از مردان و حدود ۲ برابر بیشتر از مردان می باشد (Alessandro, 2009). شیوع افسردگی در امریکا بیش از ۱۲٪ در مردان و ۲۰٪ در زنان است (Bleaker, 2008).

۱-۱-۱۴-پاتولوژی:فرضیه نقص مونوآمین:فرضیه نقص مونوآمین^۱ وجود نقص در سیستم نورونی نوراپی نفرین NE و یا سروتونین 5-HT در مغز را برای افسردگی لازم می داند. سیستم