

تأثیر بوپروپیون روی دامنه population spike در مقاطع زنده هیپوکامپ موش بزرگ آزمایشگاهی

دکتر فیروز قادری پاکدل^۱، دکتر صمد زارع^۲، سمیه حیثیت طلب^۳، دکتر احسان صبوری^۴

تاریخ دریافت ۸۸/۱/۱۸ تاریخ پذیرش ۸۸/۳/۲۷

چکیده

پیش زمینه و هدف: ساخت داروهای ضد افسردگی جدید به دلیل رایج شدن استفاده آن‌ها از مهم‌ترین موارد تحقیقاتی در دنیا است. بوپروپیون دارویی است که در ابتداء برای درمان افسردگی ارایه شده ولی به دلیل اثرات موثر آن روی کاهش وابستگی و مصرف سیگار عملاً به عنوان داروی کاهنده وابستگی به سیگار استفاده می‌شود. مطالعه اثرات سیناپسی این دارو برای یافتن مکانیسم اثر آن به عنوان عامل کاهنده وابستگی اهمیت خاصی دارد. این مطالعه اثرات پرفیوژن بوپروپیون روی پاسخ‌های برانگیخته سیناپس‌های هیپوکامپ را بررسی کرده است.

مواد و روش کار: ۱۶ اسلایس زنده از هیپوکامپ نوزادان ۱۸ تا ۲۵ روزه موش‌های سفید آزمایشگاهی تهیه و در طی روند استاندارد، پاسخ‌های برانگیخته سیناپس‌های ناحیه Stratum Radiatum در حضور و عدم حضور بوپروپیون بررسی گردید. بوپروپیون با غلظت دو میلی مول در ACSF و به مدت ۳۰ دقیقه پرفیوژ شده و مقادیر دامنه (PS^۵) بعد از پرفیوژن نسبت به قبل از آن (به عنوان ۱۰۰ درصد)، مقایسه گردیدند.

یافته‌ها: بوپروپیون توانست در همه اسلایس‌ها PS را ناپدید کند. در ۳۷/۵ درصد تا یک ساعت، در ۲۵ درصد تا ۱/۵ ساعت، در ۱۲/۵ درصد تا دو ساعت و در ۲۵ درصد تا چهار ساعت یا بیشتر PS ناپدید گردید. بوپروپیون در زمان کم‌تر از ۵ الی ۱۵ دقیقه باعث حذف PS در اسلایس‌ها گردید.

بحث و نتیجه گیری: بوپروپیون می‌تواند میزان PS که شاخصی از بروز LTP است را کاهش و یا آنرا حذف نماید. به نظر می‌رسد این دارو می‌تواند برای بررسی دقیق تر مکانیسم‌های القا و بقاء LTP استفاده شده و فرآیندهای وابسته کننده داروها و ترکیبات بهتر شناخته شوند.

کلید واژه‌ها: بوپروپیون، مقاطع هیپوکامپ، اسپایک جمعی، موش بزرگ آزمایشگاهی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیستم، شماره سوم، ص ۲۰۰-۱۹۱، پاییز ۱۳۸۸

آدرس مکاتبه: ارومیه، جاده نازلو، پردیس دانشگاهی نازلو، دانشکده پزشکی ارومیه، گروه فیزیولوژی، صندوق پستی ۱۱۳۸، تلفن: ۰۴۴۱-۲۲۴۰۶۴۳-۰۴۴۱-۲۲۳۱۹۳۰
تلفن همراه: ۰۹۱۴۴۴۲۲۴۳۲

Email: fgpakdell@umsu.ac.ir

مقدمه

افسردگی این دارو از طریق مهار بازجذب دوپامین و سایر کاتکولامین‌ها صورت می‌گیرد (۵، ۶). مطالعات با فن میکرودیالیز نشان داده است که داروی بوپروپیون قادر است مقادیر دوپامین و نورآدرنالین خارج سلولی هیپوکامپ در حیوان با حرکت آزادانه را افزایش دهد (۷). افزایش میزان دوپامین در هیپوتالاموس، هسته اکومبسنس و قشر فرونتال موش سفید آزمایشگاهی نیز مشاهده شده است (۸). مطالعات مختلف در سال‌های اخیر نشان داده است که احتمالاً این دارو اثرات ضد افسردگی و نیز کاهش وابستگی به

داروی بوپروپیون در ابتدا به عنوان داروی ضد افسردگی طراحی و ساخته شده است. به دلیل وجود اثرات کاهنده وابستگی به سیگار در افراد افسرده مصرف کننده این دارو، مطالعات میدانی بر روی این دسته از بیماران نشان داد که این دارو می‌تواند در درمان وابستگی به نیکوتین اثرات شگرفی داشته باشد. اگرچه مکانیسم اثر این دارو مخصوصاً در کاهش وابستگی به سیگار کاملاً شناخته نشده است، ولی در سال ۱۹۹۷ این دارو از سوی FDA^۶ برای کاهش وابستگی به نیکوتین مورد تأیید قرار گرفت (۱-۴). به نظر می‌رسد اثرات ضد

^۱ استادیار فیزیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

^۲ دانشیار فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه

^۳ دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه

^۴ استادیار فیزیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۶ Population Spike
Food and Drug Administration

یادگیری و حافظه استفاده می‌شود (۲۰). برخی داروهای ضد افسردگی قادر هستند شکل پذیری سیناپسی^۵ و LTP را تغییر تغییر دهند. اثرات داروهای ضد افسردگی میپرامین و ± اگزپروتیلین^۶ بر روی سیناپس‌ها مطالعه شده است. این داروها اثرات ناچیزی روی PS مدل LTP داشته ولی پس از ۱۵ دقیقه، تحریک پذیری پس سیناپسی را در محیط با کلسیم زیاد و منیزیم کم کاهش می‌دهند (۲۱، ۲۲).

با توجه به شواهد مختلف علمی در خصوص عملکرد عوامل وابسته کننده مخصوصاً ترکیبات دختانی و تخدیری، این فرضیه پذیرفته شده است که اغلب این عوامل از طریق تغییرات سیناپسی و مخصوصاً تغییرات عملکردی اثر می‌گذارند. از طرفی ایجاد پاسخ‌های برانگیخته در سیناپس‌های هیپوکامپ مخصوصاً در مدل الفاء LTP به‌عنوان بهترین مدل توصیف کننده تغییرات عملکردی سیناپسی معرفی شده است. این تحقیق برای بررسی اثرات داروی بوپروپیون بر میزان دامنه PS در پاسخ‌های سیناپسی حاصل از تحریک اسلایس‌های هیپوکامپ صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها

نوزادهای موش‌های سفید آزمایشگاهی نژاد ویستار (تهیه شده از بخش حیوانات آزمایشگاهی، انستیتو پاستور ایران) با سن ۱۸ تا ۲۵ روزه مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات باردار در طول آزمایش در شرایط مناسب دمایی (۱±۲۵ °C) نگهداری شده و دوره تاریکی - روشنایی به‌صورت ۱۲ ساعته و با شروع روشنایی از ساعت هفت صبح تنظیم شده بود. در طول آزمایش حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. مقاطع هیپوکامپ پس از حصول بی‌هوشی کامل نوزادان و با استفاده از روش استاندارد و بر حسب توصیف مقالات معتبر تهیه می‌شد (۲۳، ۲۴). کلیه مراحل آزمایش در کمیته اخلاق در پژوهش‌های دانشگاه علوم پزشکی ارومیه دفاع و نحوه برخورد با حیوان و سایر مسایل بر حسب کدهای آزموذنی و معاهدات هلسینکی صورت می‌گرفت. پس از بی‌هوش شدن عمیق حیوان، سر آن به‌سرعت جدا شده و با برداشتن استخوان جمجمه، مغز به‌طور کامل بیرون آورده می‌شد. مغز بلافاصله در مایع مغزی نخاعی مصنوعی یا ACSF^۷ صفر درجه که دائماً با مخلوط اکسیژن (۹۵ درصد) و دی‌اکسید کربن (۵ درصد) هوادهی می‌شد، قرار می‌گرفت. دو نیم‌کره از وسط و در امتداد خط طولی برش داده شده و از همدیگر جدا می‌گردیدند. مقاطع مغزی بلافاصله با ضخامت ۳۰۰ تا ۴۰۰ میکرومتر و با

نیکوتین را از طریق گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین که مرتبط با گیرنده‌های دوپامینی و نوراپی نفرینی هستند، ایجاد می‌کند (۹-۱۲). بوپروپیون اگرچه تمایل شاخصی برای اتصال به گیرنده‌های دوپامین، سروتونین و نورآدرنالین نشان نمی‌دهد ولی قادر است تمایل گیرنده‌های مذکور را به لیگندهای اختصاصی تغییر دهد. با این وجود شواهد کمی در باره تغییر تعداد این گیرنده‌ها در اثر بوپروپیون موجود است (۱۳، ۱۴). مطالعات اخیر نشان داده است که گیرنده‌های استیل کولین قادر هستند ره‌ایش کاتکولامین‌ها را تغییر دهند. مطالعات Mansvelder و همکارانش نشان داده است که پیش تیمار مقاطع زنده ناحیه^۱ VTA با بوپروپیون، اثرات نیکوتین روی تحریک‌پذیری نورون‌های دوپامینی را کاهش می‌دهد. یافته‌های این گروه مشخص کرده است که عملکرد گیرنده‌های نیکوتینی نورون‌های دوپامینی ناحیه VTA و نیز ورودی سیناپسی آن‌ها در اثر تیمار با بوپروپیون تا حدود ۷۵ تا ۹۰ درصد کاهش می‌یابد. آن‌ها همچنین مشخص کردند که بوپروپیون قادر است به تنهایی انتقال سیناپتیک گاباژیک به نورون‌های دوپامینی را کاهش داده و از این طریق عملکرد مهاری این دارو روی نورون‌های دوپامینی VTA را تقلیل دهند. مهار ورودی گاباژیک روی این نورون‌ها به‌وسیله بوپروپیون در تیمارهای طولانی باعث حذف اثرات مهاری خود دارو روی این نورون‌ها شده و توجیه مناسبی برای اثرات ضد افسردگی این دارو نیز می‌باشد (۱۲).

شواهد الکتروفیزیولوژیک موید این است که برخی از داروهای ضد افسردگی از جمله بوپروپیون، قادر هستند فعالیت سلول‌های هسته LC^۲ را کاهش دهند. چنین اثری از بوپروپیون در نورون‌های سروتونرژیک نیز با غلظت‌های بیشتر مشاهده می‌شود (۱۵). با توجه به تغییراتی که داروهای ضد افسردگی در سیستم آمینی مغز ایجاد می‌کنند، به‌همین دلیل برخی از داروهای ضد افسردگی از جمله بوپروپیون در غلظت‌های بیشتر موجب بروز تشنج می‌گردند (۸، ۱۶، ۱۷). داروی ضد افسردگی تریپیرامین^۳ نیز در مخلوط با بوپروپیون قادر به ایجاد تشنج می‌باشد (۱۸).

فرآیندهای وابستگی به مواد و داروها از جمله وابستگی به سیگار نوعی از تغییرات عملکردی و ساختاری در سیناپس‌های مغز محسوب شده و شکل پذیری سیناپسی مهم‌ترین عامل ایجاد کننده رفتارهای وابسته کننده در سیستم عصبی مرکزی است (۱۹). مدل تقویت طولانی مدت یا LTP^۴ سالهاست که به‌عنوان مدل مناسبی برای بررسی عملکرد سیناپس در فرآیندهای

^۵ Synaptic Plasticity

^۶ Oxaprotiline

^۷ Artificial CerebroSpinal Fluid

^۱ Ventral Tegmental Area

^۲ Locus Coeruleus

^۳ Trimipramine

^۴ Long Term Potentiation

آمپلی فایر هدایت می‌گشت. آمپلی فایر استفاده شده از نوع HEKA Elektronik, Dr Schulze GmbH, HEKA EPC10 (Germany) بوده و به وسیله یک برد PCI نوع ITC 16 (ITC) می‌کرد. داده‌های حاصل از پاسخ‌های القایی در برنامه HEKA Elektronik, Dr Schulze GmbH, Patchmaster (Germany, ver 2.3) روی کامپیوتر ذخیره می‌شد. داده‌های ذخیره شده به صورت Off-line و با استفاده از برنامه Fitmaster (HEKA Elektronik, Dr Schulze GmbH, Germany, ver 2.3) مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گرفت. دستگاه محرک به وسیله مجموعه آمپلی فایر مورد کنترل قرار می‌گرفت. برای اخذ پاسخ‌های القایی هر پنج دقیقه تحریک به بافت وارد شده و پاسخ القاء شده ثبت می‌گردید.

داروی بوپروپیون (DiPharma Italy)، اهدایی شرکت محترم داروسازی عبیدی) با غلظت دو میلی مول و به صورت محلول در ACSF روی مقاطع زنده پرفیوژ می‌گردید. میزان جریان محلول ۱ تا ۲ میلی لیتر در دقیقه بوده و زمان رسیدن محلول به مقطع تحت آزمایش از لحظه تعویض حدود ۳۰ تا ۶۰ ثانیه دقیقه طول می‌کشید. دارو به مدت ۳۰ دقیقه پرفیوژ شده و از هنگام شروع پرفیوژن روند تحریک و ثبت پاسخ ادامه می‌یافت. ثبت فعالیت‌های برانگیخته تا ۲۴۰ دقیقه پس از پرفیوژن دارو ادامه می‌یافت. شرایط آزمایشگاهی برای تمام اسلایس‌ها بصورت کنترل شده و استاندارد بوده و عوامل مخدوش کننده تحت کنترل قرار داشتند. در صورت بروز هرگونه شرایط غیرقابل کنترل، نتایج آزمایش فوق در آنالیز داده‌ها وارد نمی‌گردید. تمام اسلایس‌ها حداقل یک ساعت دوره بازیابی را در محفظه نگهداری طی می‌نمودند. پس از مستقر شده هر اسلایس در محفظه ثبت ۱۰ الی ۱۵ دقیقه اجازه داده می‌شد شرایط پایدار حاصل گردد. در هر اسلایس پنج منحنی IO قبل از پرفیوژن بوپروپیون استخراج می‌گردید. بلافاصله بعد از پرفیوژن بوپروپیون، روند تحریک و اخذ پاسخ شروع شده و در هر پنج دقیقه یک تحریک و پاسخ مورد ثبت قرار می‌گرفت. مقادیر بدست آمده از میزان دامنه PS پس از آنالیز در برنامه Fitmaster به صورت درصد محاسبه شده و در هر اسلایس مقادیر متوالی داده‌های بدست آمده بعد از پرفیوژن دارو با استفاده از آزمون آماری One way-repeated measured ANOVA و Wilcoxon Matched Pairs Signed Rank Test مورد آنالیز قرار گرفته و مکان معنی‌دار شدن تفاوت بین مقادیر پاسخ هر پنج دقیقه با میانگین قبل از پرفیوژن به عنوان ۱۰۰ درصد آنالیز شده و نقطه تفاوت آشکار می‌گردید. مقادیر تطبیق یافته بعد از پرفیوژن دارو مشخص و میانگین مقادیر حاصل در بین اسلایس‌های مختلف با

استفاده از اسلایسر ارتعاشی یا VibroSlicer مدل MA752 (ساخت Campden Instruments, England) تهیه می‌شد. از هر مغز تعداد ۲ تا ۳ مقطع مورد استفاده قرار می‌گرفت. مقاطع تهیه شده در دمای اتاق (حدود ۲۵ °C) و در درون محلول ACSF در محفظه مخصوص نگهداری، و به مدت یک ساعت انکوبه می‌شد. کلیه مقاطع پس از طی دوره فوق برای ثبت و انجام مراحل بعدی تحقیق مورد استفاده قرار می‌گرفتند. مایع ACSF به صورت روزانه تهیه شده و مقدار pH آن حین هوادهی در ۷/۳-۷/۴ تنظیم گشته و میزان اسمولاریته آن 300 ± 5 میلی اسمول بود. در صورتی که مقادیر pH و یا اسمولاریته دارای انحراف غیر قابل اصلاح بودند، از محلول جدید استفاده می‌شد. مقادیر نمک‌ها و سایر ترکیبات استفاده شده در محلول ACSF به میلی مول به صورت زیر بود. NaCl 125, KCl 2.5, MgCl₂ 1, CaCl₂ 2.5, Glucose 20, NaH₂PO₄ 1, NaHCO₃ 25, (Merck, Germany)

برای ثبت فعالیت‌های برانگیخته سیناپسی، اسلایس‌های تهیه شده به محفظه ثبت سیستم Slice Chamber مدل 745PID (Instruments Campden) منتقل شده و با مایع ACSF (درجه حرارت 32 ± 1 °C، میزان جریان حدود ۱-۲ میلی لیتر در دقیقه) مشروب می‌گردیدند. مناطق CA1 و CA3 هیپوکامپ در زیر میکروسکوپ دو بعدی مشاهده شده و تفکیک می‌گردید. میکروالکتروود ثبت شیشه‌ای و از نوع بوروسیلیکات بوده و با استفاده از الکتروپولر PC10 Narishige تهیه می‌شد. میکروالکتروودها با مایع ACSF پر شده و مقاومت الکترودهای استفاده شده در حدود ۱۰-۵ مگا اهم بوده است. الکترودهای ثبت در ناحیه CA1 و در قسمت استریاتوم رادیاتوم^۱ مستقر می‌گردیدند. الکتروود تحریکی از نوع تنگستن با پوشش تفلون و دو قطبی بوده و بصورت دو رشته کاملاً تابیده بهم تهیه می‌شد. الکتروود تحریکی در ناحیه CA3 و در جوار آکسون‌های مربوط به Schaffer Collateral مستقر می‌گردید. تحریک اورتودرومیک با قرار دادن الکتروود تحریکی در ناحیه مرز CA3/CA1 و به صورت دو قطبی با استفاده از محرک CFP 8173 (Bioscience, England) وارد می‌گردید. هر تحریک دارای ۰/۱ میلی ثانیه بازه زمانی و حدود ۱۵ ولت دامنه بوده و به صورت کنترل شده به بافت وارد می‌گردید. مقدار تحریک طی بررسی دامنه تحریک-دامنه پاسخ (منحنی ورودی و خروجی^۲ یا IO) و براساس تحریک لازم برای القاء ۵۰ درصد حداکثر پاسخ بدست می‌آمد. پاسخ‌های القاء شده از طریق دستواره^۳ حاوی پیش‌آمپلی فایر، تقویت شده و به سوی

¹ Stratum Radiatum

² Input/Output

³ Probe

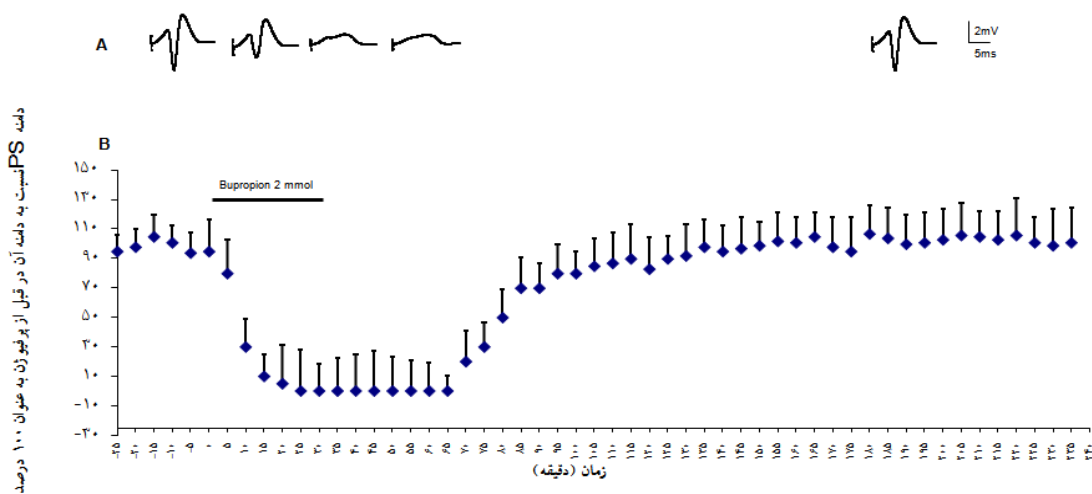
تا حدود چهار ساعت که ثبت ادامه داشته ظاهر نشده است. در شکل ۳ تغییرات دامنه PS در اسلایسی آورده شده است که PS بعد از پرفیوژن حدود ۷۰ دقیقه حذف شده و سپس به تدریج ظاهر شده و در مراحل انتهایی دامنه آن بیشتر از دامنه قبل از پرفیوژن نیز شده است. در تمام اسلایس‌ها بوپروپیون بعد از پرفیوژن توانست دامنه PS را در زمان کوتاهی کاهش داده و حذف نماید. در شکل شماره ۴ مقدار عدم حضور PS در اسلایس‌ها آورده شده است. در دو مقطع زنده میزان حذف دامنه PS تا دو ساعت وجود داشته و پس از آن مجدداً وجود آن قابل مشاهده بود. در چهار مورد از مقاطع میزان حذف دامنه PS تا ۱/۵ ساعت ادامه داشته و پس از آن مجدداً وجود آن قابل مشاهده بود. در شش مورد باقیمانده از مقاطع میزان زمان عدم حضور PS تا حداقل حدود ۱ ساعت طول کشید.

در دو مورد از ۱۶ اسلایس مورد آزمایش مقدار دامنه PS برگشتی با میزان اولیه تفاوت معنی‌داری نداشت ولی در هفت اسلایس میزان دامنه برگشت یافته PS نسبت به حالت اولیه کاهش معنی‌داری نشان می‌داد. در پنج اسلایس PS بعد از چهار ساعت نیز برگشت نیافته بود. در دو اسلایس میزان دامنه PS برگشتی بیشتر از میزان اولیه آن بوده است و این تفاوت در هر دو اسلایس از نظر آماری معنی‌دار بود. مقادیر دامنه PS نهایی اسلایس‌های مورد آزمایش در شکل شماره ۵ آورده شده است.

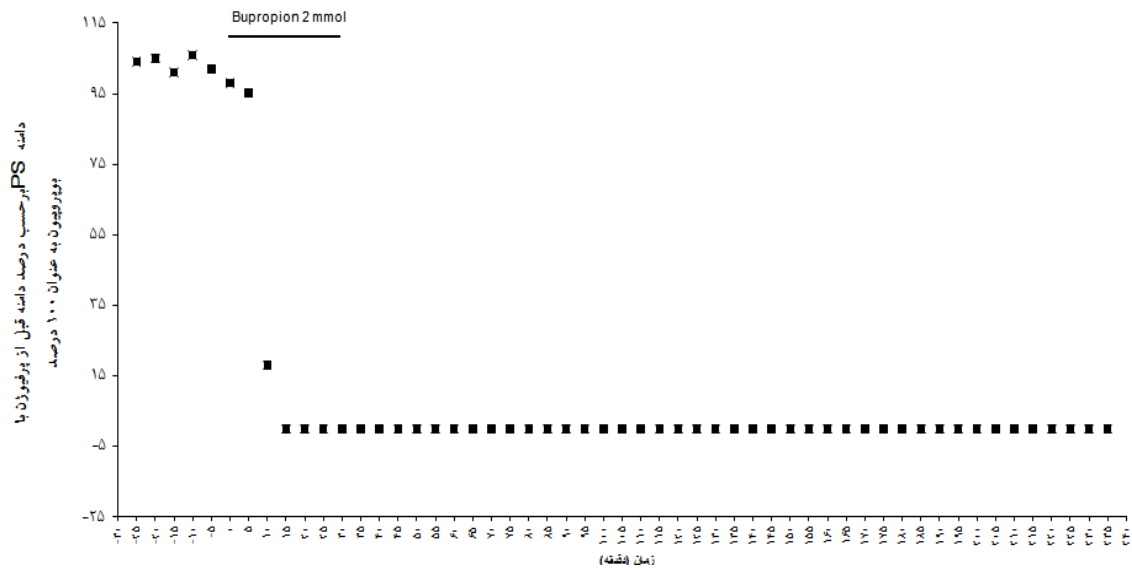
استفاده از آزمون آماری ANOVA و t-test غیرجفت مورد آنالیز قرار می‌گرفت. برنامه IGOR ver 6.3 (Wavemetrics Inc. USA) و Statistica ver 7.0 (StatSoft Inc, USA) برای آنالیزهای آماری داده‌های حاصل مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

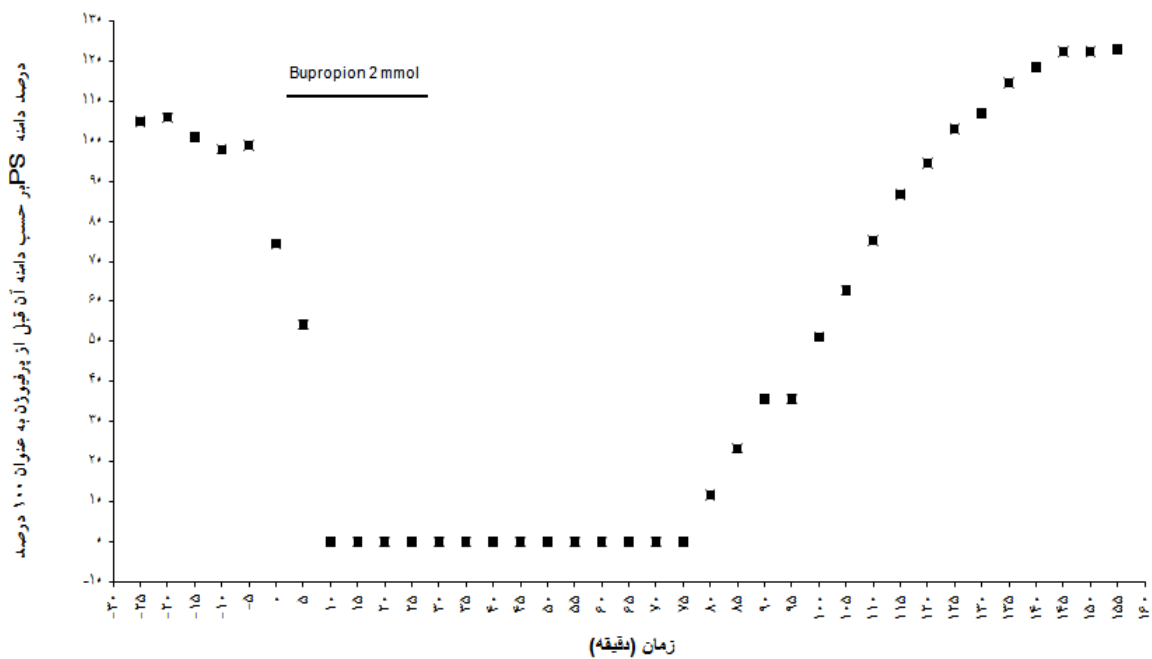
داده‌های حاصل از ۱۶ اسلایس تهیه شده از هیپوکامپ نوزادان موش‌های سفید آزمایشگاهی در این تحقیق اخذ و مورد آنالیز قرار گرفتند. پرفیوژن با بوپروپیون در اسلایس‌ها پاسخ کاملاً یکسانی نداشته است. در برخی به‌طور کامل موجب حذف PS تا چند ساعت شده و در برخی به‌طور موقت آن را از بین برده یا کاهش می‌داد. در شکل ۱ تغییرات دامنه PS در اسلایس‌هایی که برگشت آن بعد از پرفیوژن وجود داشته است، آورده شده است. در اغلب اسلایس‌ها دامنه PS در زمان کمتر از دو دقیقه شروع به کاهش یافتن نموده و در برخی از اسلایس‌ها تا زمان کمتر از ۵ تا ۱۵ دقیقه بعد از پرفیوژن با بوپروپیون کاملاً حذف می‌گردیدند. در شش مورد از ۱۶ مقطع زنده میزان دامنه PS در زمان کمتر از ۵ الی ۱۰ دقیقه بعد از پرفیوژن حذف شده و تا چهار ساعت مقدار دامنه PS در حد صفر باقی مانده است. در شکل شماره ۲ تغییرات دامنه PS در یکی از اسلایس‌های مورد آزمایش نشان داده شده است. در این شکل تغییرات دامنه اسلایسی آورده شده است که بلافاصله بعد از پرفیوژن PS در آن شروع به از بین رفتن نموده و



شکل شماره (۱): نمودار تغییرات دامنه PS در ۱۶ اسلایس مورد آزمایش. بوپروپیون (دو میلی‌مول) در مدت ۳۰ دقیقه پرفیوژن توانسته است دامنه PS اسلایس‌ها را تا حدود ۶۰ دقیقه کاملاً حذف نموده و سپس به تدریج در برخی اسلایس‌ها PS ظاهر شده است. در قسمت A ثبت برخی مراحل در یکی از اسلایس‌ها آورده شده است. در قسمت B میانگین تغییرات در اسلایس‌ها نشان داده شده است. پنج منحنی اول مربوط به زمان قبل از پرفیوژن با بوپروپیون بوده و منحنی‌های بعدی با فاصله زمانی پنج دقیقه بعد از پرفیوژن ثبت شده است.



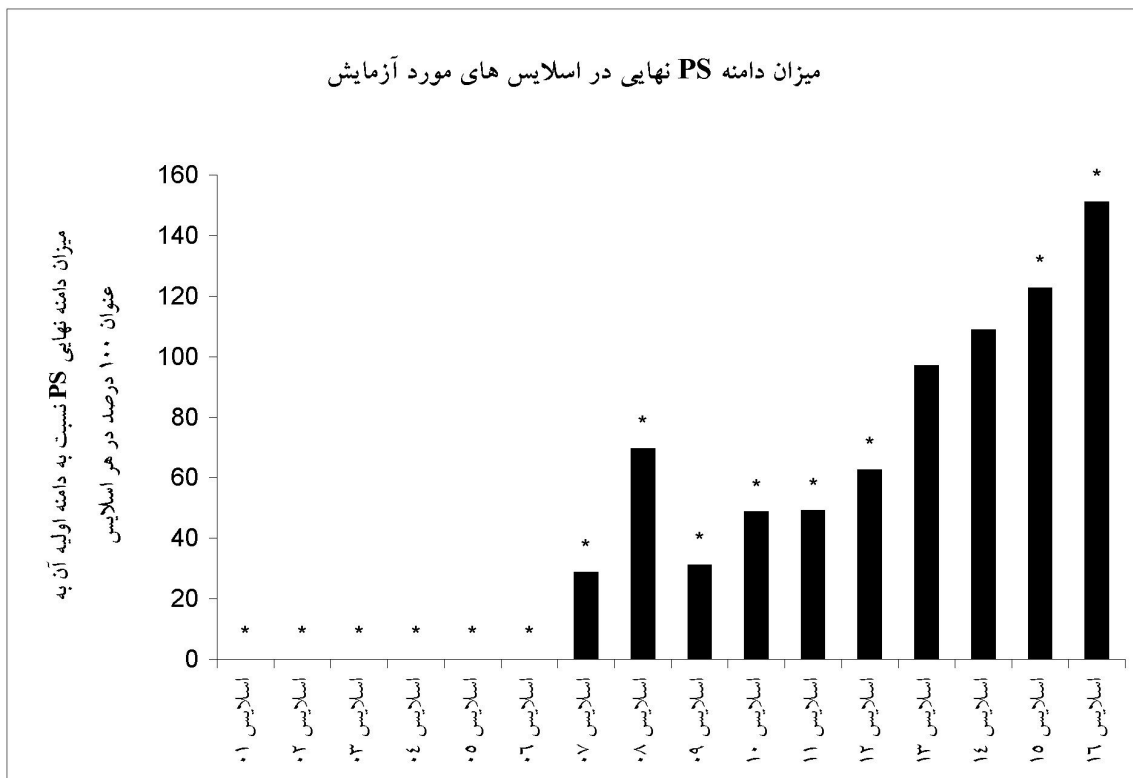
شکل شماره (۲): نمودار تغییرات دامنه PS در اسلایسی که پس از چهار ساعت فعالیت برانگیخته آن هنوز به حالت قبل از پرفیوژن با بوپروپیون برگشته است. پنج منحنی اول مربوط به زمان قبل از پرفیوژن با بوپروپیون بوده و منحنی‌های بعدی با فاصله زمانی پنج دقیقه بعد از پرفیوژن ثبت شده است.



شکل شماره (۳): نمودار تغییرات دامنه PS در اسلایسی که پس از ۷۰ دقیقه دامنه حذف شده شروع به ظاهر شدن نموده و در بخش‌های نهایی بیشتر از حالت اولیه نیز می‌گردد. پنج منحنی اول مربوط به زمان قبل از پرفیوژن با بوپروپیون بوده و منحنی‌های بعدی با فاصله زمانی پنج دقیقه بعد از پرفیوژن ثبت شده است.



شکل شماره (۴): نمودار میزان زمان عدم حضور PS در اسلایس های مورد آزمایش. مقدار عدم حضور PS در محور عمودی مشخص شده است.



شکل شماره (۵): نمودار مقدار دامنه نهایی PS در اسلایس های مورد آزمایش. دامنه PS قبل از پرفیوژن به عنوان ۱۰۰ درصد در نظر گرفته شده است (* p<0.01).

بحث و نتیجه‌گیری

داروهای ضدافسردگی سابقه استفاده طولانی در درمان بیماری‌های خلق و خو دارند. توجه دانشمندان به ساخت داروهای ضد افسردگی موثرتر و کم عارضه‌تر، موجب ساخت نسل‌های جدید داروهای ضد افسردگی شده است. مطالعات سلولی مولکولی در سالیان اخیر مشخص کرده است که برخی داروهای ضد افسردگی می‌توانند اثرات متفاوتی غیر از کاهش افسردگی داشته باشند. برخی مطالعات موید اثرات تحریک یا تکثیر سلولی به‌وسیله داروهای ضد افسردگی در ناحیه هیپوکامپ در استفاده حاد یا مزمن هستند (۲۵-۲۸). به‌دلیل تنوع در داروهای ضد افسردگی و نیز تفاوت در ویژگی‌های اثرات آن‌ها، نمی‌توان مکانیسم اثر همه آن‌ها را یکسان و مشابه فرض نمود. فرض عمومی این است که این داروها عمدتاً از مسیر دوپامینی عمل می‌کنند (۲۹). در سالیان اخیر مشخص شده است که برخی از داروهای ضد افسردگی قادر به افزایش فعالیت نورون‌های هیپوکامپ از طریق سایر نوروترانسمیترها هستند. داروی ضد افسردگی دزیرامین^۱ باعث افزایش اگزوسیتوز گلوتامات از سلول‌های کشت شده هیپوکامپ می‌گردد (۲۷). بیشتر تصورات بر این مسئله استوار است که احتمالاً داروهای ضدافسردگی در کل باعث افزایش فعالیت و پاسخ‌دهی سلول‌های هیپوکامپ می‌گردند. با توجه به این‌که داروی بوپروپیون اخیراً در تقلیل وابستگی به سیگار استفاده می‌شود به‌نظر می‌رسد تاثیر داروهای ضد افسردگی در روی فعالیت‌های سیناپسی هیپوکامپ می‌تواند متفاوت نیز باشند. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که بوپروپیون با غلظت دو میلی‌مولار قادر به حذف و یا کاهش دامنه PS می‌باشد. ایجاد PS در شکل پذیری سیناپسی از شاخص‌های مناسب برای بررسی قدرت عملکرد سیناپس است. اعتقاد عمومی و پذیرفته شده در باره مکانیسم اثر داروهای ضد افسردگی بر افزایش نوروترانسمیترهای مغزی مثل سروتونین، دوپامین و نورآدرنالین در فضای سیناپسی استوار است (۳۰). گروه عمده این داروها مهارکننده‌های بازجذب سروتونین هستند. با وجود این‌که اغلب این داروها در ایجاد اثرات ضد افسردگی مشترک هستند ولی برخی اثرات ناخواسته در مصرف آن‌ها باعث شده است این فرضیه در ذهن شکل گیرد که اثرات آن‌ها از یک مکانیسم واحد داخل سلولی تبعیت نمی‌کند و شاید برخی از آن‌ها اثرات غیر ضد افسردگی متضادی نیز نسبت به هم نشان دهند (۳۱). اثرات برخی داروهای ضد افسردگی بر پاسخ‌دهی نورون‌های هیپوکامپ بر حسب میزان استفاده و یا دوره استفاده می‌تواند متفاوت و یا متضاد باشد (۳۲). امروزه مشخص شده است که اثرات

داروهای ضدافسردگی ضرورتاً از یک مکانیسم تبعیت نکرده و مسیرهای مختلف تبدیل پیام با اشتراک‌های گوناگون برای تاثیر آن‌ها بکار گرفته می‌شود (۳۳). در بروز اثرات داروهای ضد افسردگی علاوه بر اثرات سیناپسی گیرنده‌های کورتیکوییدی (۳۴،۳۵)، کانال‌های کلسیمی (۳۶)، سیستم آدنیلات سیکلاز، فسفولیپازها و کینازهای داخل سلولی (۳۷)، فاکتورهای رشد عصبی (۳۸) می‌توانند به‌عنوان مسیرهای هدف تحت تاثیر قرار گیرند.

اثرات بوپروپیون در کاهش دادن علائم وابستگی به سیگار در سالیان اخیر بیشتر مورد توجه قرار گرفته است و از این جهت در بین داروهای ضد افسردگی دارای جایگاه خاصی بوده و باعث شده است داروی مذکور در حال حاضر به‌عنوان داروی ضد افسردگی کم‌تر مورد توجه قرار گرفته و عمدتاً به‌عنوان داروی کاهش‌دهنده اثرات وابستگی به سیگار مورد مصرف قرار گیرد (۳۹،۴۰). این مطلب آشکار است که مکانیسم غالب در بروز وابستگی به برخی ترکیبات پایه سیناپسی داشته و ترکیبات نیکوتین علاوه بر تغییرات در مدارهای پاداش مغزی قادر هستند اثرات پایدار سیناپسی بر جای گذارند (۴۱). مطالعات بروز و بقای LTP در هیپوکامپ سابقه دیرینه داشته و مدل مناسبی برای توجیه فرآیندهای یادگیری و حافظه و نیز رفتارهای وابستگی است. داروهای ضد افسردگی در بروز تغییرات سیناپسی می‌توانند بر روی رهایش و یا پاسخ‌دهی و شکل‌پذیری سیناپس تاثیر گذارند. اثر داروی بوپروپیون بر کاهش مصرف و وابستگی از این نظر اهمیت فوق‌العاده‌ای دارد که مکانیسم بروز و بقای وابستگی به نیکوتین را بیشتر آشکار می‌کند. Walden و Langosch با انتشار نتایج تحقیقات خود در سال ۲۰۰۲ نشان دادند که داروی ضد افسردگی تری‌میپرامین^۲ می‌تواند وقوع PS در اسلایس‌های هیپوکامپ را کاهش داده و موجب تاخیر یا حذف بروز LTP گردد (۲۲). در مطالعه حاضر نیز چنین رفتاری در خصوص داروی بوپروپیون مشاهده شده است. به‌نظر می‌رسد مسیرهای اثر بوپروپیون بر روی نورون‌های هیپوکامپ با مسیرهای اثر آن در روی نورون‌های دیگر متفاوت بوده و می‌تواند با دستکاری سیستم‌های دخیل در بروز و بقای LTP و نیز شاخص‌های آن موجب تغییر شکل پذیری سیناپسی گردد. این دارو علاوه بر مسیرهای دوپامینی بر مسیرهای سایر نوروترانسمیترها نیز موثر هستند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از بذل عنایات و توجهات مسئولین محترم شرکت داروسازی عبیدی برای تامین داروی

^۲ trimipramine

^۱ desipramine

معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

بوپروپیون نهایت قدردانی و تشکر را بنمایند. همچنین این تحقیق با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۵۷۴ انجام شده است. بدینوسیله از

References:

- Swan GE, Jack LM, Javitz HS, McAfee T, McClure JB. Predictors of 12-month outcome in smokers who received bupropion sustained-release for smoking cessation. *CNS Drugs* 2008; 22:239-56.
- Lantz MS, Giambanco V. Smoking cessation. The key to treating older smokers? Don't quit helping. *Geriatrics* 2001; 56:58-9.
- Hayford KE, Patten CA, Rummans TA, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT, et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiat* 1999; 174:173-8.
- Ferris RM, Beaman OJ. Bupropion: a new antidepressant drug, the mechanism of action of which is not associated with down-regulation of postsynaptic beta-adrenergic, serotonergic (5-HT₂), alpha 2-adrenergic, imipramine and dopaminergic receptors in brain. *Neuropharmacology* 1983; 22:1257-67.
- Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, et al. Bupropion: A review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiat* 1995; 56:395-401.
- Horst WD, Preskorn SH. Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: Venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J Affect Disord* 1998; 51:237-54.
- Piacentini MF, Clinckers R, Meeusen R, Sarre S, Ebinger G, Michotte Y. Effect of bupropion on hippocampal neurotransmitters and on peripheral hormonal concentrations in the rat. *J Appl Physiol* 2003; 95:652-6.
- Nomikos GG, Damsma G, Wenkstern D, Fibiger HC. Effects of chronic bupropion on interstitial concentrations of dopamine in rat nucleus accumbens and striatum. *Neuropsychopharmacology* 1992; 7:7-14.
- Fryer JD, Lukas RJ. Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine, and ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288:88-92.
- Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiat* 2004; 6:159-166.
- Meyer JH, Goulding VS, Wilson AA, Hussey D, Christensen BK, Houle S. Bupropion occupancy of the dopamine transporter is low during clinical treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 163:102-5.
- Mansvelder HD, Fagen ZM, Chang B, Mitchum R, McGehee DS. Bupropion inhibits the cellular effects of nicotine in the ventral tegmental area. *Biochem Pharmacol*. 2007; 74:1283-91.
- Bischoff S, Bittiger H, Krauss J, Vassout A, Waldmeier P. Affinity changes of rat striatal dopamine receptors in vivo after acute bupropion treatment. *Eur J Pharmacol* 1984; 104:173-6.
- Dwoskin LP, Rauhut AS, King-Pospisil KA, Bardo MT. Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent. *CNS Drug Rev* 2006; 12:178-207.
- Cooper BR, Wang CM, Cox RF, Norton R, Shea V, Ferris RM. Evidence that the acute behavioral and electrophysiological effects of bupropion (wellbutrin) are mediated by a noradrenergic

- mechanism. *Neuropsychopharmacology* 1994; 11:133-41.
16. Mainie I, McGurk C, McClintock G, Robinson J. Seizures after bupropion overdose. *Lancet* 2001; 357:1624.
 17. Davidson J. Seizures and bupropion: A review. *J Clin Psychiat* 1989; 50:256-61.
 18. Enns MW. Seizure during combination of trimipramine and bupropion. *J Clin Psychiat* 2001; 62:476-7.
 19. Merlo Pich E, Heidbreder C, Mugnaini M, Teneggi V. Molecular and behavioral aspects of nicotine dependence and reward. In: Maldonado R, Editor. *Molecular biology of drug addiction*. 1st Ed. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2003:315-338.
 20. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361:31-9.
 21. Birnstiel S, Haas HL. Acute effects of antidepressant drugs on long-term potentiation (LTP) in rat hippocampal slices. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 1991; 344:79-83.
 22. Langosch JM, Walden J. Effects of the atypical antidepressant trimipramine on neuronal excitability and long-term potentiation in guinea pig hippocampal slices. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 2002; 26:299-302.
 23. Wang T, Kass IS. Preparation of brain slices. In: Rayne RC, Editor. *Methods in molecular biology*. Totowa: Humana Press Inc; 1997:1-14.
 24. Crawley JN, Gerfen CR, Rogawski MA, Sibley DR, Skolnick P, Wray S. Synaptic plasticity in the hippocampal slice preparation. In: Taylor GP, Editor. *Current protocols in neuroscience*. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2003. P.1-23.
 25. Haynes LE, Barber D, Mitchell IJ. Chronic antidepressant medication attenuates dexamethasone-induced neuronal death and sublethal neuronal damage in the hippocampus and striatum. *Brain Res* 2004; 1026:157-67.
 26. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20:9104-10.
 27. Bouron A, Chatton JY. Acute application of the tricyclic antidepressant desipramine presynaptically stimulates the exocytosis of glutamate in the hippocampus. *Neuroscience* 1999; 90:729-36.
 28. Bijak M, Tokarski K, Maj J. Repeated treatment with antidepressant drugs induces subsensitivity to the excitatory effect of 5-HT₄ receptor activation in the rat hippocampus. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1997; 355:14-19.
 29. Eric Dailly FC, Caroline E. Renard, Michel Bourin. Dopamine, depression and antidepressants. *Clin Pharmacol* 2004; 18:601-607.
 30. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiat* 1999; 60 Suppl 4:4-11; discussion 12-3.
 31. Shelton RC. Intracellular mechanisms of antidepressant drug action. *Harv Rev Psychiat* 2000; 8:161-174.
 32. Zahorodna A, Tokarski K, Bijak M. [electrophysiologic tests for testing the effects of antidepressant drugs and corticosterone on reactivity of serotonin receptors in the hippocampus]. *Postepy Hig Med Dosw*. 2000; 54:391-401.
 33. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiat* 1998; 59 Suppl 4:5-14.
 34. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:477-501.

35. Liu Z, Zhu F, Wang G, Xiao Z, Tang J, Liu W, et al. Association study of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene polymorphisms and antidepressant response in major depressive disorders. *Neurosci Lett* 2007; 414:155-8.
36. Shimizu M, Nishida A, Hayakawa H, Yamawaki S. Ca²⁺ release from inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive ca²⁺ store by antidepressant drugs in cultured neurons of rat frontal cortex. *J Neurochem* 1993; 60:595-601.
37. Conti AC, Kuo YC, Valentino RJ, Blendy JA. Inducible camp early repressor regulates corticosterone suppression after tricyclic antidepressant treatment. *J Neurosci* 2004; 24:1967-75.
38. Castren E. Neurotrophic effects of antidepressant drugs. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4:58-64.
39. Dale LC, Ebbert JO, Glover ED, Croghan IT, Schroeder DR, Severson HH, et al. Bupropion sr for the treatment of smokeless tobacco use. *Drug Alcohol Depend* 2007; 90:56-63.
40. Picciolo M, Gigante D, Nunziata A. [nicotine addiction and current therapy of smoking cessation]. *Clin Ter* 2005; 156:159-71.
41. Merlo PE, Heidbreder C, Mugnaini M, Teneggi V. Molecular and behavioral aspects of nicotine dependence and reward. In: Maldonado R, Editor. *Molecular biology of drug addiction* Totowa, New Jersey: Humana Press; 2003. P. 315-338.