

Investigating the effects of fluoxetine on cortisol and thyroid hormone levels in rats

Hashemi SS^{1*}, Jelodar GA², Rafati AR³

1. Shiraz Burn Research Centre, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
2. Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran
3. Department of Pharmacology, Islamic Azad University of Sarvestan, Sarvestan, Iran

Received: 21 Oct 2013, Accepted: 5 March 2014

Abstract

Introduction: Fluoxetine or Prozac is a serotonin reuptake inhibitor (SSRI). Considering the importance of this drug for the treatment of neurological disorder, such as anorexia and depression; its side effects on the endocrine axis of body are of significance. Hence, the present study was conducted to evaluate the effects of fluoxetine on cortisol and thyroid hormone levels and body weight in male rats.

Methods: In this experimental study, 30 adult male rats (230±20 gr BW) were randomly divided into 3 equal groups: sham, control and treatment. Rats in the control group were kept in normal conditions in animal house, whereas treatment and sham groups were, respectively, injected 32 mg/kg BW of fluoxetine and 0.9 ml of normal saline (i.p) for 35 days. During this time, body weight of all animal was measured and after 35 days, blood was collected by heart puncture and separation of serums to evaluate T3, T4, fT3, fT4, and cortisol hormones through RIA method. The results were statistically evaluated by one-way ANOVA test.

Results: Taking fluoxetine for 35 days significantly decreased the level ($p \leq 0.05$) in serum concentrations of fT3, fT4, T4 and cortisol hormones compared to the control and sham groups. However, no significant differences were observed in the serum concentration of T3 hormone in treatment group compared to the the control group. The drug also caused a significant decrease in the average weight of rats in the treatment group compared to the control group ($p \leq 0.05$).

Conclusion: By affecting the activity of different levels of hypothalamus-pituitary-adrenal hormones axis, fluoxetin decreases the level of cortisol hormones. It also reduces the activity of the thyroid gland; this is probably due to the increased prolactin secretion through inhibiting TRH secretion and reducing the production of TSH and thyroid hormones.

Keywords: Cortisol, Fluoxetine, Male rats, Thyroid hormone

*Corresponding author:

Address: Shiraz Burn Research Centre, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

E-mail: sara_hashemi@sums.ac.ir

بررسی تاثیر فلوکستین بر میزان هورمون‌های تیروئیدی و کورتیزل در موش‌های صحرایی

سیده سارا هاشمی^{1*}، غلامعلی جلودار²، علی رضا رفعتی³

1. استادیار، مرکز تحقیقات سوختگی شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

2. استاد، گروه علوم پایه، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

3. مربی، گروه فارماکولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سروستان، سروستان، ایران

تاریخ دریافت: 92/7/29 تاریخ پذیرش: 92/12/14

چکیده

زمینه و هدف: داروی پروزاک یا فلوکستین مهارکننده جذب مجدد سروتونین می‌باشد. با توجه به اهمیت این دارو در درمان بیماری‌های عصبی مثل اختلالات وسواس ناخواسته، پر اشتهایی عصبی و افسردگی اثرات جانبی آن بر محورهای اندوکرینی بدن بسیار مهم است. این مطالعه به منظور تاثیر داروی فلوکستین بر میزان هورمون‌های تیروئیدی، کورتیزل و تغییرات وزن در موش صحرایی نر انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، 30 سر موش صحرایی نر بالغ با وزن تقریبی 20 ± 230 گرم انتخاب و به 3 گروه 10 تایی (کنترل، شاهد و درمان) تقسیم شدند. گروه کنترل، در شرایط طبیعی در خانه حیوانات نگهداری شدند. گروه شاهد و درمان، روزانه به مدت 35 روز به ترتیب، 0/9 میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی و 32 میلی‌گرم فلوکستین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به صورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند. در طول این مدت وزن موش‌ها به طور مرتب اندازه گیری شده و بعد از پایان 35 روز خون‌گیری از قلب به عمل آمده و پس از جداسازی سرم، میزان هورمون‌های تری‌یدوتیرونین آزاد، تیروکسین، تیروکسین آزاد و کورتیزل به روش رادیو ایمنو اسی مورد سنجش قرار گرفت. نتایج آزمایشات از نظر آماری توسط آزمون آنالیز واریانس یک طرفه آنووا مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: مصرف فلوکستین در مدت 35 روز باعث کاهش معنی داری در سطح ($p \leq 0/05$) در غلظت سرمی هورمون‌های تری‌یدوتیرونین آزاد، تیروکسین، تیروکسین آزاد و کورتیزل نسبت به گروه کنترل و شاهد شد، اما اختلاف معنی داری در غلظت سرمی هورمون تری‌یدوتیرونین آزاد در گروه درمان نسبت به گروه کنترل مشاهده نگردید. همچنین مصرف دارو سبب کاهش معنی داری در میانگین وزن موش‌های گروه درمان نسبت به گروه کنترل گردید ($p \leq 0/05$).

نتیجه‌گیری: فلوکستین با تاثیر بر فعالیت سطوح مختلف محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال، میزان ترشح هورمون کورتیزل را کاهش می‌دهد. همچنین باعث کاهش فعالیت غده تیروئید شده که احتمالاً ناشی از افزایش ترشح پرولاکتین توسط این دارو و از این طریق مهار ترشح هورمون آزادکننده تیروتروپین و کاهش تولید تیروتروپین و هورمون‌های تیروئیدی شده است.

واژگان کلیدی: کورتیزل، فلوکستین، موش صحرایی نر، هورمون‌های تیروئیدی

*نویسنده مسئول: شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز تحقیقات سوختگی شیراز

Email: sara_hashemi@sums.ac.ir

مقدمه

اختلالات افسردگی یکی از شایع ترین اختلالات روان پزشکی است که 10-25 درصد از زنان و 5-12 درصد از مردان در طول عمر به آن دچار می شوند. عدم درمان این اختلال، آسیب های روانی و عوارض اجتماعی و اقتصادی بسیاری برای بیماران ایجاد می کند. برای درمان این اختلالات داروهای مختلفی مصرف می شود که به طور عمده بر اساس تعدیل عملکرد ناقل های عصبی مغز به ویژه سروتونین، نوراپی نفرین و دوپامین ساخته می شود (1، 2). سروتونین (5-Hydroxytryptamine- 5HT) یکی از مهم ترین موادی است که موجب انتقال انگیزه ها و پیام های عصبی می شود و در واقع ماده ای طبیعی است که مغز آن را تولید می کند و خاصیت ضد افسردگی و آرام بخش دارد. بنابر این کاهش میزان سروتونین موجب بروز افسردگی، اضطراب و بی خوابی می گردد. فلوکستین از طریق تأثیر بر روی سروتونین، اثر خود را اعمال می کند و از نظر فیزیولوژیک به طور انتخابی سبب مهار باز جذب سروتونین (- Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) در انتهای عصب و افزایش میزان سروتونین در خارج سلول می گردد و جز خانواده SSRI می باشد. این دارو جزء پرمصرف ترین داروها بوده و به طور وسیعی به عنوان یک داروی ضد افسردگی تجویز می شود (1، 2). البته لازم است بدانیم که داروهای این خانواده روی ناقل های عصبی دیگر هم اثر دارند. فلوکستین طولانی ترین نیمه عمر (26-220 ساعت) را در این خانواده دارد. این نیمه عمر طولانی به دلیل وجود یک متابولیت فعال به نام نورفلوکستین می باشد. تمام داروهای خانواده SSRI پس از مصرف خوراکی به خوبی جذب شده و به میزان زیادی در کبد متابولیزه می شوند (3، 4). این داروها از جمله فلوکستین دارای اثرات متفاوتی در درمان بیماری افسردگی، ناراحتی های قبل از قاعدگی، دلواپسی و اختلالات تغذیه ای از جمله بی اشتها و نفخ هستند (5، 6) که در خانمها نسبت به آقایان متداول تر است (7).

باید در نظر داشت که طی سال های متمادی سروتونین به عنوان عامل تنظیم کننده مصرف غذا مطرح بوده است (8). مشخص شده که فلوکستین به طور وسیعی سبب بی اشتها با تولید یک بالانس انرژی منفی (با ممانعت از صرف غذا) می گردد (9-11). ارتباط بین داروهای ضد افسردگی و متابولیسم گلوکز هنوز مشخص نیست، اگر چه داروی ضد افسردگی تاثیر مستقیم بر متابولیسم گلوکز و فاکتورهای وابسته به آن از قبیل افزایش وزن و اثرات جانبی ثانویه وابسته به آن دارد (12). گزارش شده است که نورادرژیک نورترپتیلین (Noradrenergic Nortriptyline) می تواند قند خون را در دیابتی ها کنترل کند (13). در مطالعات اخیر این دارو برای کنترل وزن در افراد چاق مورد استفاده قرار گرفته، هر چند گزارشات متفاوتی از موفقیت در این زمینه ارائه شده است، اکثر این گزارشات بر موثر بودن آن بر کاهش وزن تاکید دارند. فرضیه های مختلفی دال بر تاثیر این دارو بر میزان مصرف غذا و کاهش میزان اشتها وجود دارد (12).

در طول انواع موقعیت های استرس زا، محرک های هیجانی و استرس حاد ترشح هورمون های استرس به خصوص کورتیزول افزایش می یابد. کورتیزول، از مهم ترین گلوکوکورتیکوئیدها می باشد که به طور طبیعی از کورتکس غده فوق کلیه ترشح می شود. این هورمون برای فعالیت طبیعی تمام انواع سلولها در حیوانات ضرورت دارد. در پاسخ به ترشح آدرنوکورتیکوتوپین از لوب قدامی هیپوفیز، کورتیزول از قشر آدرنال آزاد شده و با گیرنده های بافتی بر همکنش می دهد (14). تعدادی از مطالعات نشان می دهد که افسردگی اغلب همراه با اختلال بر عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (Hypothalamus-Pituitary-Adrenal-HPA) و افزایش ترشح کورتیزول (CORT) است. بیشتر داروهای ضد افسردگی میزان مونوآمینرژیک سروتونین و نورترپتیلین را افزایش می دهند و عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را تنظیم می کند که این نشان دهنده ارتباط اصلی بین این داروها و بیماری مقاومت نسبت به انسولین است (14).

کورتیزول با عمل اجازه دهنده خود برای عملکرد برخی هورمون ها (کاتکول آمین ها) و برای سنتز سایر هورمون ها (هورمون رشد) می تواند فعالیت دیابتوزنیک خود را انجام دهند (15).

غده تیروئید یکی از غدد بزرگ و پر خون بدن است که دو هورمون تیروکسین (T_4) و تری یدوتیرونین (T_3) را تولید و ترشح می کند که بر روی متابولیسم بدن تاثیر به سزایی دارند. ترشح هورمون تیروئید توسط تیروتروپین (Thyrotropin or Thyroid stimulating hormone-TSH) غده هیپوفیز تنظیم شده که خود توسط هورمون آزاد کننده تیروتروپین هیپوتالاموس (- Thyrotropin-Releasing Hormone) تحریک شده و به میزان کمتر توسط غلظت سرمی هورمون های تیروئید تنظیم می شود. بیشترین هورمون آزاد شده از تیروئید T_4 بوده و قسمت اعظم T_3 که در گردش خون یافت می شود از متابولیسم محیطی تیروکسین در کبد حاصل می شود (14، 16). نتایج تحقیق در زمینه های بیوشیمی، ژنتیک و تصویربرداری نشان دهنده ارتباط بین عملکرد تیروئید و بیماری افسردگی است (17). لذا هدف این تحقیق بررسی تغییرات برخی هورمون های موثر بر متابولیسم مانند هورمون های تیروئیدی، کورتیزول متعاقب تجویز فلوکستین در یک الگوی حیوانی می باشد.

مواد و روش ها

جهت انجام این مطالعه تجربی، تعداد 30 سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد Sprague-Dawley با وزن تقریبی 20 ± 230 گرم از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده پزشکی تهیه گردید. کلیه حیوانات در دمای 22 درجه و در شرایط نوری استاندارد 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی قرار گرفتند و به آب و غذا به مقدار کافی و بدون هیچ محدودیتی دسترسی داشتند. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین المللی در مورد کار با حیوانات آزمایشگاهی و با رعایت کامل موازین اخلاقی انجام گرفت.

حیوانات با ترازوی دیجیتال با دقت 0/01 گرم وزن شده و به صورت تصادفی به سه گروه کنترل، شاهد و درمان تقسیم شدند. حیوانات گروه کنترل هیچ تیمار دارویی یا غیر دارویی بر روی آنها صورت نگرفت. حیوانات گروه شاهد روزانه 9/0 میلی لیتر سرم فیزیولوژی (حلال دارو) و گروه درمان به مدت 35 روز، روزانه به میزان 32 میلی گرم فلوکستین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و در ساعت معین (10 صبح) به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند. در طول این مدت وزن بدن موش ها به طور مرتب اندازه گیری شد و بعد از پایان 35 روز و 8 ساعت بعد از دریافت آخرین وعده دارویی، حیوانات را وزن کرده و پس از بی هوش کردن، خون گیری از قلب انجام شد. از هر موش حدود 3-4 میلی لیتر خون در لوله های آزمایش استریل شده که فاقد ماده ضد انعقاد بود جمع آوری شد. خون های گرفته شده به مدت 15 دقیقه در انکوباتور در دمای 37 درجه سانتی گراد قرار داده شدند. بعد از وقوع انعقاد، نمونه های خونی جمع آوری شده به مدت 15 دقیقه با سرعت 3000 دور در دقیقه سانتریفوژ شد تا سرم از لخته جدا شود سپس با استفاده از سمپلر سرم هر نمونه از لخته جدا و تا زمان سنجش هورمونی در دمای 20- درجه سانتی گراد برای اندازه گیری غلظت سرمی هورمون های تری یدو تیرونین آزاد (Ft_3 -free T_3)، تری یدوتیرونین (T_3)، تیروکسین آزاد (Ft_4 -free T_4)، تیروکسین (T_4) و هورمون کورتیزول نگهداری شدند. اندازه گیری هورمونی با استفاده از روش رادیوایمونواسی و کیت IMMUNOTEK ساخت کشور فرانسه و براساس دستورالعمل کیت صورت گرفت.

اطلاعات حاصل با استفاده از تست آماری آنالیز واریانس یک طرف آنووا و با کمک نرم افزار SPSS مورد ارزیابی قرار گرفت. داده ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده و سطح معنی داری نیز کمتر از 0/05 در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین و انحراف معیار غلظت پلاسمایی هورمون کورتیزول بر حسب نانوگرم در میلی لیتر برای گروه کنترل،

شاهد و درمان به ترتیب $14/555 \pm 3/308$ ، $15/62 \pm 3/668$ و $3/371 \pm 1/879$ بود. میانگین غلظت هورمون کورتیزول در گروه درمان نسبت به گروه کنترل و شاهد تغییر معنی داری ($p \leq 0/05$) را نشان داد (جدول 1).

در بررسی میزان هورمون های موثر T_3 ، fT_3 ، fT_4 ، T_4 نتایج زیر به دست آمد. میانگین و انحراف معیار غلظت پلاسمایی هورمون T_3 بر حسب نانومول در لیتر برای گروه کنترل، شاهد و درمان به ترتیب $0/9005 \pm 0/310$ ، $0/8844 \pm 0/190$ و $0/9986 \pm 0/239$ بود. میانگین غلظت هورمون T_3 تغییر معنی داری را در گروه های درمان نسبت به گروه کنترل و شاهد نشان نمی دهد (جدول 1).

میانگین و انحراف معیار غلظت پلاسمایی هورمون تیروکسین بر حسب نانومول در لیتر برای گروه کنترل، شاهد و درمان به ترتیب $65/125 \pm 7/079$ ، $59/125 \pm 11/141$ و $38/571 \pm 8/935$ بود. میانگین و انحراف معیار غلظت پلاسمایی تیروکسین آزاد بر حسب نانوگرم در لیتر برای

گروه کنترل، شاهد و درمان به ترتیب $17/2375 \pm 2/677$ ، $15/4625 \pm 2/739$ و $10/3286 \pm 3/888$ بود. میانگین و انحراف معیار غلظت پلاسمایی نوع آزاد هورمون تری یدو تیرونین (fT_3) بر حسب نانوگرم در لیتر برای گروه کنترل، شاهد و درمان به ترتیب $2/799 \pm 0/451$ ، $2/086 \pm 0/769$ و $0/817 \pm 0/249$ بود. این نتایج نشان داد که مصرف داروی فلوکستین با مقادیر ذکر شده پس از 35 روز باعث کاهش معنی داری ($p \leq 0/05$) در غلظت سرمی هورمون های fT_3 ، fT_4 ، T_4 و کورتیزول نسبت به گروه کنترل و شاهد می شود (جدول 1).

نتایج حاصل از بررسی تغییرات وزن در گروه های مختلف نشان دهنده کاهش وزن در گروه تحت درمان با فلوکستین نسبت به گروه های دیگر است و این تغییرات وزن اختلاف معنی داری ($p \leq 0/05$) را نسبت به گروه کنترل نشان می دهد (جدول 1).

جدول 1. مقایسه میانگین و انحراف معیار غلظت سرمی هورمون های تیروئیدی و کورتیزول و تغییرات وزن در گروه های مختلف

میانگین تغییرات هورمون	نوع آزاد تیروکسین (نانوگرم در لیتر)	تیروکسین (نانومول در لیتر)	نوع آزاد تری یدو تیرونین (نانوگرم در لیتر)	تری یدو تیرونین (نانومول در لیتر)	کورتیزول (نانوگرم در میلی لیتر)	وزن (گرم)
کنترل	$17/2375 \pm 2/677$	$65/125 \pm 7/079$	$2/799 \pm 0/451$	$0/9005 \pm 0/310$	$14/555 \pm 3/308$	$263/87 \pm 20/61$
شاهد	$15/4625 \pm 2/739$	$59/125 \pm 11/141$	$2/086 \pm 0/769$	$0/8844 \pm 0/190$	$15/062 \pm 3/668$	$258/5 \pm 26/32$
درمان	$10/3286 \pm 3/888$ *	$38/571 \pm 8/935$ *	$0/817 \pm 0/249$ *	$0/9986 \pm 0/239$	$3/371 \pm 1/879$ *	$227/01 \pm 22/64$ *

* نشان دهنده اختلاف معنی دار بر اساس آزمون آماری آنووا بین گروه درمان با گروه های شاهد و کنترل است ($p \leq 0/05$).

بحث

در این پژوهش تاثیر داروی فلوکستین بر وزن و سطوح پلاسمایی هورمون های تیروئیدی و کورتیزول بر روی 30 سر موش صحرائی نر بالغ مورد بررسی قرار گرفت. در بررسی تغییرات هورمون های موثر بر متابولیسم نشان داد که مصرف دارو با مقادیر داده شده در پایان 35 روز باعث کاهش معنی داری در غلظت سرمی کورتیزول، fT_4 و fT_3 هم چنین سبب کاهش هورمون تیروکسین گردید. فلوکستین یک داروی ضد افسردگی از گروه مهارکننده های باز جذب

سروتونین است که استفاده از آن برای درمان افسردگی، اختلال وسواسی اجباری، اختلال هراس و بی اشتهایی عصبی پذیرفته شده است. شواهد نشان می دهد که سروتونین به شدت تحت تاثیر شرایط افسردگی قرار می گیرد (18). هم چنین در چندین مطالعه نقش پاتوفیزیولوژیک آن در بیماری های تیروئید مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده شده که سنتز سروتونین در مغز موش های صحرائی در کم کاری تیروئید کاهش و در پرکاری تیروئید افزایش می یابد. مطالعات کمی ارتباط بین درمان افسردگی با SSRI و

تغییرات در میزان هورمون های تیروئیدی را مورد ارزیابی قرار می دهد (20,19). اگر چه بیشتر افراد افسرده دارای سطوح سرمی T_3 ، T_4 و TSH طبیعی هستند، اما در برخی موارد افسردگی شواهد ناشی از تغییر فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید (HPT) شامل: 1) افزایش در T_4 تام یا آزاد، بیشتر با سطوح نرمال، این ویژگی بیشتر سطوح پلاسمایی بالای T_4 یا T_4 آزاد و بدون تغییرات T_3 یافت می شود. 2) پاسخ بیش از حد TSH به تست TRH در 10 درصد بیماران و کاهش پاسخ در 25 درصد از بیماران 3) سطوح بالایی از آنتی بادی های ضد تیروئید در 15 درصد موارد و 4) غلظت بالایی از TRH در مایع مغزی نخاعی افراد افسرده است (18). شواهد نشان می دهد که تغییرات کوچک، حتی در درون محدوده طبیعی، از سطوح هورمون های تیروئید در میان بیماران مبتلا به افسردگی دارای اثرات قابل توجهی در عملکرد مغز بوده و می تواند در درک اصول زیست شناختی افسردگی مهم باشد. این فرضیه که کاهش در عملکرد تیروئید با واکنش های ضد افسردگی همراه است، نشان می دهد که افزایش در عملکرد تیروئید همراه با وضعیت روانی غیر طبیعی مرتبط است (18). کاهش شاخص های تیروئید محیطی پس از درمان ضد افسردگی نیز با برخی مطالعات قبلی سازگار است (19-21). شلتون و همکاران هیچ تغییر معنی داری در میزان TSH یا T_4 در درمان با فلوکستین نیافتند، اما ارتباط معنی داری بین کاهش در سطح T_3 و درمان با فلوکستین یافتند (21). این فرضیه که میزان بالای سطح پلازما T_4 و پاسخ TSH به TRH، نشان دهنده درجه خفیف پرکاری تیروئید است. احتمال افزایش در ترشح TRH هیپوتالاموس موجب اختلال در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (HPA) در افسردگی است (18). در بررسی تعامل بین عملکرد تیروئید و سیستم سرتونرژیک کاهش قابل توجهی بین میزان پاسخ کورتیزول و پرولاکتین به آگونیست سروتونین د-فن فلورامین (d-5-HT fenfluramine) پیدا شد. در میان بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید درمان نشده، در این موارد کاهش عملکرد مرکزی سروتونین پیشنهاد می کند (18). کورتیزول هورمونی

استروئیدی است که در شرایط استرس از بخش قشری غده ی فوق کلیوی ترشح می شود و بیان گر افزایش حالات کاتابولیکی و استرسی می باشد. کورتیزول با عمل اجازه دهنده خود برای عملکرد برخی هورمون ها (کاتکول آمین ها) و برای سنتز سایر هورمون ها (هورمون رشد) می تواند فعالیت دیابتوژنیک خود را انجام دهد (14). در پژوهشی عنوان شده که عوامل استرس زای روانی - اجتماعی می تواند یک اثر افزایشی بر میزان قند خون داشته باشد و همچنین باعث کاهش کنترل دیابت و افزایش سطح گلوکز می شوند (22). چون فلوکستین به عنوان داروی ضد اضطراب و ضد افسردگی نیز مصرف می شود، احتمالاً به دلیل کاهش اضطراب سبب کاهش میزان هورمون کورتیزول شده است. در مورد اثر این دارو بر غلظت کورتیزول نیز گزارش منتشر شده ای وجود ندارد ولی گزارش شده است مصرف این دارو سبب افزایش کورتیکوتروپین (CRH) می گردد (24) افزایش CRH می تواند به دلیل کاهش میزان کورتیزول سرم باشد (23). فلوکستین و سایر داروهای SSRI سبب افزایش ترشح از هیپوتالاموس و فعال شدن محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال می گردد (23) که به دنبال آن ترشح کاتاکول آمین ها را موجب می گردد. هر چند که تغییرات در سیستم هورمونی دیگر را نیز ممکن است در پی داشته باشد (23-25). هم چنین می توان چنین توجیه کرد که کاهش هورمون های تیروئیدی سبب افزایش غلظت هورمون لیپتین می گردد که افزایش لیپتین موجب کاهش اشتها و مصرف غذا می گردد (14). به نظر می رسد علاوه بر مکانیسم SSRI مصرف این دارو از طریق مکانیسم فوق نیز می تواند بر مصرف غذا و کاهش وزن بدن موثر باشد.

نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر نشان می دهد که مصرف داروی فلوکستین با مقادیر داده شده در پایان 35 روز سبب کاهش معنی داری در وزن موش های درمان شده نسبت به گروه های شاهد و کنترل گردید. این اثر با گزارشات موجود در خصوص موارد مصرف دارو

تیروئیدی و کورتیزول می شود که در شرایط افسردگی افزایش می یابند و در نتیجه از اثرات سو افزایش این هورمون ها بر سیستم عصبی مرکزی جلوگیری می کند. هم چنین فلوکستین به عنوان یک داروی بدون عارضه برای کاهش وزن و کنترل قند خون دیابتی پیشنهاد می شود.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه شیراز که ما را در انجام این پروژه یاری کرده اند و هم چنین از گروه فیزیولوژی دانشکده دام پزشکی و کلیه همکاران محترمی که در انجام این پژوهش همکاری نموده اند، به ویژه سرکار خانم سعیده احمدی جوزکانی کارشناس محترم آزمایشگاه فیزیولوژی، کمال تشکر و سپاس گذاری را داریم. این مقاله حاصل طرح یا پایان نامه نبوده است.

منابع

- Gobert A, Rivet JM, Cistarelli L, Millan M. Potentiation of the fluoxetine-induced increase in dialysate levels of serotonin (5-HT) in the frontal cortex of freely moving rats by combined blockade of 5-HT1A and 5-HT1B receptors with WAY 100,635 and GR 127,935. *Journal of neurochemistry*. 1997;68(3):1159-63.
- Tao R, Fray A, Aspley S, Brammer R, Heal D, Auerbach S. Effects on serotonin in rat hypothalamus of D-fenfluramine, aminorex, phentermine and fluoxetine. *European journal of pharmacology*. 2002;445(1):69-81.
- Devane CL. Cyclic antidepressants. *Clinical Pharmacokinetics Pocket Handbook*. Bethesda: ASHP. 1993.P.49-70.
- Kando JC, Wells BG, Hayes PE. Depressive Disorders. In: *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. New York: McGraw-Hill. 1999.P.1141-60.
- Sharma A. Anorexia nervosa and bulimia nervosa: An appraisal. *Drugs Today (Barc)*. 2001; 37(4):229-36.
- Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*. 2003;27(1):85-102.

همخوانی دارد (26-29). اصولاً یکی از موارد تجویز این دارو که به صورت جانبی مطرح می باشد کاهش وزن به دنبال کاهش اشتها می باشد. دارو علاوه بر اثرات مثبت کاهش وزن و بهبود مرض چاقی به بیماران در تعادل و هماهنگی رژیم غذایی کمک می کند (26). فلوکستین از چندین راه بر کاهش وزن تاثیر می گذارد: 1- کاهش اشتها از طریق مهار جذب سروتونین (SSRI) در محور هیپوتالاموس (1) 2- افزایش مصرف انرژی و بالا بردن دمای بدن (27) 3- افزایش سوخت کربوهیدرات ها، همه این مکانیسم ها ممکن است همگام با تحریک استروئیدها به کاهش وزن بدن کمک کنند. مطالعه کانولی و همکاران بر روی 30 بیمار بالای 60 سال و چاق مبتلا به دیابت نوع 2 نشان داد که مصرف فلوکستین به مدت 3 و 6 ماه به ترتیب باعث کاهش وزن بیماران به میزان 6/2 و 9/3 کیلوگرم و کاهش قند خون به میزان 35 میلی گرم می شود اما گروه شاهد هیچ گونه تغییر وزن و قند خون نشان نمی دهد (28). بررسی داروهای ضد افسردگی تری سیکلیک بر تنظیم قند خون، نشان داده که داروهای ضد افسردگی سروتونرژیک میزان قند خون ناشتا را افزایش داده و غلظت گلوکوسیلات هموگلوبین را کاهش می دهد (12). از بررسی 19 بیمار مبتلا به دیابت نوع 2 که به مدت 12 ماه فلوکستین (60 میلی گرم روزانه) یا دارونما گرفته بودند، نشان داده شده که غلظت قند خون ناشتا در بیماران دریافت کننده فلوکستین در ماه های 3 و 6 به ترتیب 1/9 میلی مول بر لیتر و 1/8 میلی مول بر لیتر) کاهش چشم گیری داشت و چنین تغییری در ماه های نهم و دوازدهم درمان دیده نشد (13). هم چنین در یک مطالعه نشان داده شده است که نورتریتیلین (یک ضد افسردگی سه حلقه ای) به علت ایجاد عارضه هیپرگلیسمی، بر کنترل قند خون در بیماران دیابتی افسرده اثر منفی دارد در حالی که داروهای خانواده SSRI فاقد چنین اثری هستند (29).

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این بررسی نشان می دهد که درمان با داروی فلوکستین باعث کاهش هورمون های

7. Hensler JG. Regulation of 5-HT_{1A} receptor function in brain following agonist or antidepressant administration. *Life sciences*. 2003;72(15):1665-82.
8. Halford JC, Harrold JA, Lawton CL, Blundell JE. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Current drug targets*. 2005;6(2):201-13.
9. Schwartz T, Nihalani N, Virk S, Jindal S, Chilton M. Psychiatric medication-induced obesity: treatment options. *Obesity reviews*. 2004; 5(4):233-8.
10. James A, Ryan J, Parkman H. Effects of the selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine, on regional gastric contractility. *Neurogastroenterology & Motility*. 2005; 17(1): 76-82.
11. Wade GN, Jones JE. Neuroendocrinology of nutritional infertility. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2004;287(6):R1277-R96.
12. Ghaeli P, Shahsavand E, Mesbahi M, Kamkar M-Z, Sadeghi M, Dashti-Khavidaki S. Comparing the effects of 8-week treatment with fluoxetine and imipramine on fasting blood glucose of patients with major depressive disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004;24(4):386-8.
13. O'Kane M, Wiles P, Wales J. Fluoxetine in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabetic medicine*. 1994;11(1):105-10.
14. Guyton AC. *Textbook of medical Physiology*. 12thed. Saunders. 2011. P. 835-48.
15. MacGillivray MH, Bruck E, Voorhess ML. Acute diabetic ketoacidosis in children: role of the stress hormones. *Pediatric research*. 1981; 15(2):99-106.
16. Zhang L, Blomgren K, Kuhn HG, Cooper-Kuhn CM. Effects of postnatal thyroid hormone deficiency on neurogenesis in the juvenile and adult rat. *Neurobiology of disease*. 2009; 34(2):366-74.
17. Hage MP, Azar ST. The link between thyroid function and depression. *Journal of thyroid research*. 2011;2012:1-8.
18. Bahls S-C, Carvalho Gad. The relation between thyroid function and depression: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2004; 26(1):41-9.
19. Breen KM, Billings HJ, Wagenmaker ER, Wessinger EW, Karsch FJ. Endocrine basis for disruptive effects of cortisol on preovulatory events. *Endocrinology*. 2005;146(4):2107-15.
20. Sarapura-Virginia D, Gordon-David F, Samuels-Mary H. *Thyroid-stimulating Hormone the Pituitary*. 2011.p.167-203.
21. Shelton RC, Winn S, Ekhatore N, Loosen PT. The effects of antidepressants on the thyroid axis in depression. *Biological psychiatry*. 1993;33(2):120-6.
22. Suzuki K, Koizumi N, Hirose H, Hokao R, Takemura N, Motoyoshi S. Model of emotional stress in rats. *Comparative Medicine*. 1998; 48(4): 353-6.
23. Semont A, Fache MP, Hery F, Faudon M, Youssouf F, Hery M. Regulation of Central Corticosteroid Receptors Following Short-Term Activation of Serotonin Transmission by 5-Hydroxy-L-Tryptophan or Fluoxetine. *Journal of neuroendocrinology*. 2000;12(8):736-44.
24. Bartolomucci A, Palanza P, Gaspani L, Limiroli E, Panerai AE, Ceresini G, et al. Social status in mice: behavioral, endocrine and immune changes are context dependent. *Physiology & behavior*. 2001;73(3):401-10.
25. Blanchard RJ, McKittrick CR, Blanchard DC. Animal models of social stress: effects on behavior and brain neurochemical systems. *Physiology & behavior*. 2001;73(3):261-71.
26. Achiron A, Barak Y, Noy S, Pinhas-Hamiel O. Fluoxetine treatment for weight reduction in steroid-induced obesity: a pilot study in myasthenia gravis patients. *European neuropsychopharmacology*. 1999;9(1):111-3.
27. Bross R, Hoffer LJ. Fluoxetine increases resting energy expenditure and basal body temperature in humans. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;61(5):1020-5.
28. Connolly V, Gallagher A, Kesson C. A study of fluoxetine in obese elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetic medicine*. 1995;12(5):416-8.
29. Lustman P, Clouse R, Tankosic T. Managing depression in patients with diabetes. *Primary Care Special Edition*. 2001;5(1):19-21.