

اثر ضد افسردگی Rose oil و Geranium oil در موش سفید آزمایشگاهی با استفاده از تست شنای اجباری

دکتر داوود فرزین^{۱*}، دکتر مهران ضرغامی^۲، دکتر لیلا خلج^۳

۱- دانشیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ۲- دانشیار گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ۳- دانشجوی PhD فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

سابقه و هدف: افسردگی از شایعترین اختلالات روانپزشکی است که منجر به عوارض قابل توجهی برای قشر فعال جامعه می شود. در متون سنتی، به اثرات ضد افسردگی گل سرخ اشاره شده است با توجه به اثرات جانبی داروهای موجود این مطالعه به منظور تعیین اثرات ضد افسردگی Rose oil و Geranium oil انجام گرفت.

مواد و روشها: همه آزمایشات بر روی موش های سفید آزمایشگاهی Swiss-Webster از جنس نر با محدوده وزنی ۲۵ الی ۳۰ گرم انجام می گرفت. اثر ضدافسردگی Rose oil و Geranium oil با استفاده از تست شنای اجباری مورد ارزیابی قرار گرفت. در این تست موش ها به داخل یک استوانه شیشه ای (ارتفاع ۲۵ سانتیمتر و قطر ۱۲ سانتیمتر) که تا ارتفاع ۱۷ سانتیمتری آن از آب ± 1 درجه سانتیگراد پر شده بود، انداخته می شدند. ۳۰ دقیقه (راه تزریقی) یا ۲ هفته (راه خوراکی) پس از تجویز Rose oil و Geranium oil، موش ها به مدت ۸ دقیقه در تست شنای اجباری مورد آزمایش قرار می گرفتند.

یافته ها: تزریق حاد زیر جلدی و همچنین تجویز مزمن خوراکی Rose oil و Geranium oil، بطور معنی داری زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری را کاهش داد و در این رابطه Geranium oil تزریقی، اثر دو فازه ای اعمال نمود. تجویز داخل صفاقی آمفتامین و نورتریتیلین نیز، زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری را کاهش داد. اثرات تضعیفی Rose oil، Geranium oil و آمفتامین بر زمان بی حرکتی موش توسط رزپین آنتاگونیست شد ولی پاسخ نورتریتیلین توسط رزپین تحت تاثیر قرار نگرفت.

نتیجه گیری: نتایج پیشنهاد می کند اثر ضدافسردگی Rose oil و Geranium oil ممکن است از طریق مکانیسم های پیش سیناپسی واسطه گری شود.

واژه های کلیدی: افسردگی، تست شنای اجباری، Rose oil، Geranium oil، موش.

مقدمه

می شوند و در حدود ۱۰ الی ۱۵ درصد نیز اقدام به خودکشی می کنند. ۵۰٪ از مبتلایان به افسردگی در محدوده سنی ۲۵ الی ۶۵ سال قرار داشته و یافته های اپیدمیولوژیک حاکی از افزایش شیوع افسردگی در سنین زیر ۲۰ سال می باشد (۱). درمان های دارویی

افسردگی یکی از شایعترین اختلالات روانپزشکی با شیوع ۱۵ الی ۲۵ درصد می باشد (۱) که می تواند بطور بارزی موجب افت عملکرد بیمار در همه زمینه های شغلی، روابط اجتماعی و خانوادگی گردد (۲). در این بیماری دوسوم بیماران دچار افکار خودکشی

اساس نظریه درماندگی آموخته شده آقای مارتین سلینگمن در صورتی که حیوان در معرض استرس مداوم قرار گیرد و راه گریزی از آن نداشته باشد، رفته رفته امید به گریز از این شرایط را از دست داده و تحرک و فعالیت خود را متوقف می نماید و درمانده و بی حرکت می گردد (۱ و ۲).

برای اندازه گیری زمان بی حرکتی (Immobility time) مجموعه زمان هایی که جانور بی حرکت می ماند را طی یک محدوده زمانی مشخص ثبت می نمایند. افزایش زمان بی حرکتی را معادل افسردگی و کاهش آن را به مثابه اثر بخشی درمان ضد افسردگی در نظر می گیرند. روش آزمایش به این صورت بود که ظرف شیشه ای به طول ۲۵ سانتیمتر و عرض ۱۲ سانتیمتر با ارتفاع ۸ سانتیمتر از آب ۲۵ درجه سانتیگراد پر می شد و جانور از ارتفاع ۲۰ سانتیمتری و به ملایمت درون آب قرار داده می شد. به طور قراردادی، قطع حرکات دست و پای موش به عنوان بی حرکت شدن در نظر گرفته می شد.

تمام نمونه ها به وسیله یک فرد زمانگیری می شد و فرد مزبور از این که نمونه به کدام گروه تعلق داشت کوچکترین اطلاعی نداشت. زمان انجام آزمایش و شرایط محیط برای تمام گروه ها یکسان بود. کل آزمایش شای اجباری ده دقیقه بود. در دو دقیقه نخست که برای تطابق حیوان با شرایط موجود در نظر گرفته شده بود زمان بی حرکتی ثبت نمی شد بلکه زمان بی حرکتی برای ۸ دقیقه بعدی اندازه گیری می شد.

داروها: Rose oil و Geranium oil مورد استفاده در این

تحقیق از شرکت باریج اسانس تهیه شده بود و طبق اطلاعات داده شده از شرکت، Rose oil از گیاه Rosa Damascena از خانواده Rosaceae و Geranium oil از گیاه Pelargonium Roseum از خانواده Geraniaceae تهیه و طبق آنالیز دستگاهی کارخانه باریج اسانس حاوی اجزاء سازنده زیر بود:

Rose oil: Citronellol (38.24%), Geraniol (1.22%), Farnesol (19.24%), Nonadecane (11.22%), Heptadecane (1.77%), Linalool (3.48%), Eugenol (1.45%), Geranyl acetate (1.95%), Methyl Eugenol (1.76%), Phenyl ethanol (1.9%)

در دسترس برای افسردگی شامل گروه داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای، مهارکننده های اختصاصی بازجذب سروتونین، مهارکننده های آنزیم مونو آمین اکسیداز و چند نمونه از داروهای جدید نظیر نفازودون، بوپروپیون و غیره می باشند (۱-۳). کلیه داروهای در دسترس برای درمان افسردگی، عوارض جانبی مختلف و گاهی خطرناک دارند لذا نیاز به معرفی دارویی موثر و با عوارض هر چه کمتر ضروری به نظر می رسد. Rose oil که حاوی چندین ماده موثره می باشد از دیر باز در طب سنتی به عنوان نشاط افزا و ضد افسردگی مطرح گردیده است (۴ و ۵). ولی تاکنون تحقیق علمی معتبری به منظور ارزیابی اثرات آن انجام نشده است. این دارو در حال حاضر به عنوان داروی ضد افسردگی توسط شرکت باریج اسانس تولید می شود و دارای مجوز ساخت و توزیع و مصرف می باشد.

Geranium oil از نظر اسانس ها و ترکیبات موجود شبیه به Rose oil بوده و به صورت in vitro دارای فعالیت مهاری بر علیه قارچ های مختلف پاتوژن انسان بوده و واجد اثر ضد باکتریایی نیز هست و بخاطر شباهتی که به Rose oil دارد انتظار می رود دارای اثر ضد افسردگی باشد (۴ و ۵). در این مطالعه، هدف بررسی اثر ضد افسردگی Rose oil و Geranium oil می باشد و در قدم اول به منظور رعایت ملاحظات اخلاقی، مطالعه بر روی موش های سفید و کوچک آزمایشگاهی با استفاده از تست شنای اجباری صورت گرفت.

مواد و روشها

حیوانات: حیوانات مورد استفاده موش سفید نر از نژاد

Swiss Webster با وزن ۲۵ الی ۳۰ گرم بود. موش ها در حیوانخانه دانشکده پزشکی در درجه حرارت 23 ± 2 درجه سانتیگراد با سیکل روشنایی/خاموشی ۱۲ ساعته نگهداری می شد. آب و غذای استاندارد موش (پارس، ایران) همیشه به جز در هنگام آزمایشات در اختیار حیوانات قرار می گرفت. از هر حیوان نیز فقط یکبار استفاده می شد.

تست شنای اجباری: این تست یکی از معتبرترین و رایج

ترین تست های حیوانی برای بررسی افسردگی می باشد (۱۰-۶). بر

آمینرژیک را از آمین ها تخلیه نماید.

نتایج به دست آمده در این تحقیق، با استفاده از آنالیز واریانس (ANOVA) و متعاقب آن با تست Newman-Keuls مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. تفاوت با $p < 0.05$ در هر نقطه از نظر آماری معنی دار تلقی می شد.

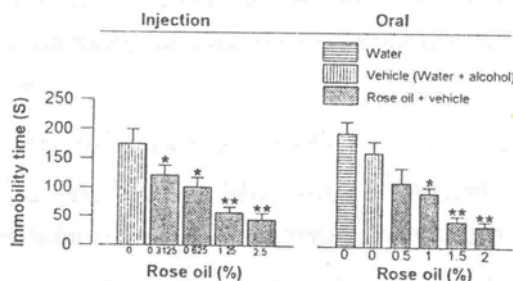
یافته‌ها

میزان مصرف روزانه آب آشامیدنی:

میزان مصرف روزانه آب آشامیدنی موش‌های دریافت کننده Rose oil و ژرانیوم اوایل اندازه‌گیری و با گروه شاهد مقایسه گردید. نتایج نشان می‌دهد مصرف روزانه آب در حیوانات دریافت کننده Rose oil [F(۵/۳۶)=۱/۳۰۱ و $p > 0.05$ و $n=7$ mice/group] و ژرانیوم اوایل [F(۵/۳۶)=۱/۹۵۴ و $p > 0.05$ و $n=7$ mice/group] تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد ندارد.

اثر Rose oil تزریقی و خوراکی بر زمان بی‌حرکتی موش در تست‌شنای اجباری:

تزریق زیر جلدی Rose oil در غلظت‌های ۰/۳۱۲۵ الی ۲/۵ درصد بطور معنی‌داری زمان بی‌حرکتی موش در تست‌شنای اجباری را کاهش داد. [F(۴/۳۰)=۹/۸۰۲ و $p < 0.001$ و $n=7$ mice/group] (شکل ۱). ماکزیمم پاسخ در غلظت ۲/۵٪ بدست آمد. تجویز خوراکی رز اوایل (غلظت‌های ۰/۵ الی ۲ درصد) نیز موجب کاهش معنی‌دار زمان بی‌حرکتی موش در تست‌شنای اجباری گردید. [F(۵/۳۸)=۱۵/۱۸۷ و $p < 0.001$ و $n=7$ mice/group] (شکل ۱).



شکل ۱. اثر تزریق حاد و تجویز مزمن خوراکی Rose oil بر زمان

بی‌حرکتی موش در تست‌شنای اجباری (mean+SE و $n=7-9$)

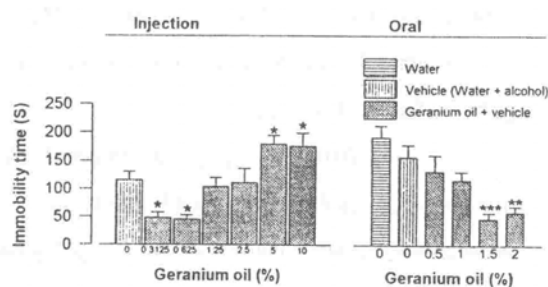
$p < 0.001$ ** $p < 0.05$ *

Geranium oil: (-)-3,7-citronellol (38.66 %), Dimethyl-1,6-octadiene (12.04%), Geraniol (9.1%), Geraniol format (2.49%), Linalool (3.47%), P-menthan-3-one (5.95%), cis-rose oxide (1.96%)
دیگر داروها شامل رزربین (Sigma, USA)، آمفتامین (Sigma, USA) و نورتریتیلین (RBI, USA) بود.

Rose oil و Geranium oil در اتانول حل گردید. محلول هیدرو الکلی Rose oil و Geranium oil در درصدهای مختلف تهیه و سپس با تعدیل pH آن در محدوده 7.2 ± 0.2 ، از طریق زیر جلدی با حجم ۱۰ میلی لیتر / کیلوگرم به حیوانات تزریق می شد. از آنجائیکه تجویز مزمن خوراکی (دوهفته) داروها با استفاده از سرنگهای تغذیه کننده (feeding needle)، ممکن بود علاوه بر ایجاد استرس، مشکلاتی را نیز در دستگاه گوارش حیوان ایجاد نماید، بنابراین ترجیح داده شد که Rose oil و Geranium oil به آب آشامیدنی موش ها در بطری ها اضافه شوند. بدین منظور عصاره هیدروالکلی Rose oil و Geranium oil در غلظت های مختلف تهیه و به آب آشامیدنی موش ها اضافه و به مدت ۲ هفته به حیوانات تجویز گردید.

گروه کنترل در این موارد، اتانول در آب با غلظت مشابه گروه مورد را دریافت کردند. از آنجائیکه افزودن Rose oil و Geranium oil به آب آشامیدنی ممکن بود بر میزان مصرف آب حیوانات اثر بگذارد، بنابراین میزان مصرف آب حیوانات در روز اندازه گیری و با گروه شاهد (گروهی که فقط آب آشامیدنی مصرف می نمودند)، مقایسه گردید. پاسخ Rose oil و Geranium oil تزریقی از راه زیرجلدی، نیم ساعت پس از تزریق (تجویز حاد) و پاسخ Rose oil و Geranium oil خوراکی، دو هفته پس از تجویز (تجویز مزمن) در تست‌شنای اجباری ثبت می گردید. آمفتامین و نورتریتیلین نیز ابتدا در سالیین حل و سپس از طریق داخل صفاقی با حجم ۱۰ میلی لیتر / کیلوگرم تجویز می شدند. رزربین ابتدا در یک قطره اسید استیک حل و سپس در سالیین رقیق می شد. گروه کنترل در این مورد اسید استیک در سالیین دریافت می کردند. رزربین با دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم ۱۸ ساعت قبل از تست‌شنای اجباری به حیوانات تزریق می شد (۱۱) تا بتواند در این مدت، پایانه های عصبی

[F(۴/۳۷)=۱۸/۸۹۲ و $p<0.0001$ و $n=7-10$ mice/group] را کاملاً آنتاگونیزه نمود.



شکل ۳. اثر تزریق حاد و تجویز مزمن خوراکی اسانس ژرانیوم

بر زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری

(mean±SE و $n=6-10$)

$p<0.001$ *** $P<0.01$ ** $p<0.05$ *

اثر آمفتامین بر زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری:

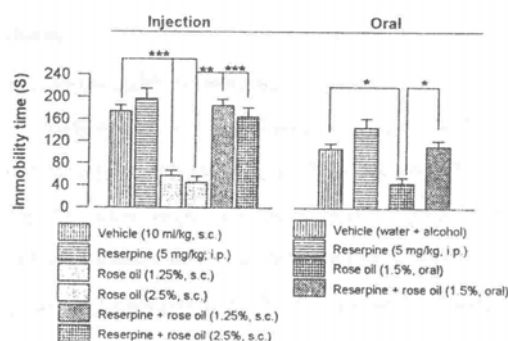
تزریق داخل صفاقی آمفتامین (۰/۵ الی ۲mg/kg)، بطور وابسته به دوز زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری را کاهش داد [F(۳/۲۴)=۱۸/۶۵۵ و $p<0.0001$ و $n=7$ mice/group]. در این رابطه دوز ۰/۵ میلی گرم / کیلوگرم آمفتامین، بی اثر بود. رزپین ۱۸ ساعت قبل از تجویز آمفتامین با دوز ۵mg/kg به صورت داخل صفاقی به موش ها تزریق شد.

پس از این تجویز، آمفتامین نتوانست زمان بی حرکتی موش ها در تست شنای اجباری را کاهش دهد [F(۴/۳۰)=۱۵/۵۳۲ و $p<0.001$ و $n=7$ mice/group].

اثر نورتریپتیلین بر زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری:

تزریق داخل صفاقی نورتریپتیلین (۵ الی ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم در روز) به مدت ۲ هفته، زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری را کاهش داد [F(۳/۲۴)=۲/۲۵۷ و $p<0.0001$ و $n=7$ mice/group] (شکل ۴). تزریق داخل صفاقی رزپین با دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم، ۱۸ ساعت قبل از تجویز نورتریپتیلین، پاسخ تضعیفی نورتریپتیلین بر زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری را آنتاگونیزه نکرد. (شکل ۴).

تزریق داخلی صفاقی رزپین با دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم، ۱۸ ساعت قبل از تجویز رز اویل، بطور معنی داری اثر تضعیفی تزریق زیر جلدی [F(۹/۹۰)=۱۳۰/۹۸۲ و $p<0.0001$ و $n=7$ mice/group] و خوراکی [F(۵/۳۸)=۱۵/۱۸۷ و $p<0.0001$ و $n=7-9$ mice/group] Rose oil را آنتاگونیزه نمود (شکل ۲).



شکل ۲. اثر رزپین بر پاسخ ایجاد شده توسط Rose oil

تزریقی و خوراکی (mean±SE و $n=7-9$)

$p<0.001$ *** $P<0.01$ ** $p<0.05$ *

اثر ژرانیوم اویل تزریقی و خوراکی بر زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری:

تزریق زیرجلدی ژرانیوم اویل اثر دو فازهای بر روی زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری داشت، بطوریکه در غلظت ۰/۳۱۲۵ و ۰/۶۲۵٪، زمان بی حرکتی را کاهش و در غلظت ۵ و ۱۰٪، زمان بی حرکتی را افزایش داد و در این رابطه، غلظت های ۲/۵ و ۵٪ فاقد اثر بودند [F(۶/۴۹)=۹/۶۱۷ و $p<0.0001$ و $n=8$ mice/group] (شکل ۳).

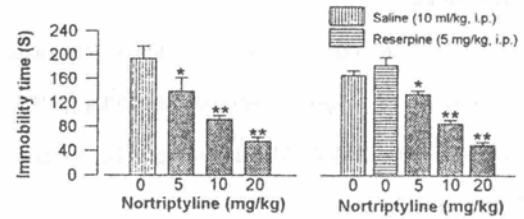
تجویز خوراکی ژرانیوم اویل (غلظت های ۰/۵ الی ۲٪)، زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری را کاهش داد [F(۴/۴۱)=۹/۴۳۳ و $p<0.0001$ و $n=6-10$ mice/group] (شکل ۳). تزریق داخل صفاقی رزپین با دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم، ۱۸ ساعت قبل از تجویز ژرانیوم اویل، به طور معنی داری اثر تضعیفی ژرانیوم اویل تزریقی (غلظت های ۰/۳۱۲۵ و ۰/۶۲۵٪) [F(۵/۳۷)=۷/۴۲۸ و $p<0.0001$ و $n=6-8$ mice/group] و خوراکی (غلظت ۱/۵٪)

تست شنای اجباری را کاهش دادند. در تزریق حاد ژرانیوم اوایل، اثر دوفازه ایجاد گردید که بیانگر وابسته بودن پاسخ ضد افسردگی دارو به غلظت خونی آن است و بدین جهت، ژرانیوم اوایل، efficacy و safety رز اوایل در درمان افسردگی را ندارد. در مطالعه حاضر، رزاویل در تمام غلظت ها، اثر تضعیفی بر زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری داشت که نشان می دهد اثربخشی خوبی در درمان افسردگی دارد. اثر تضعیفی Rose oil و ژرانیوم اوایل بر زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری توسط رزپین آنتاگونیزه گردید، بنابراین مکانیزم های پیش سیناپسی در بروز اثر ضد افسردگی آنها دخیل هستند. نتایج مربوط به آمفتامین و نورتریپتیلین نیز این فرضیه را تأیید می کند (۱۳ و ۱۲). زیرا رزپین پاسخ ژرانیوم اوایل و رزاویل را همانند پاسخ آمفتامین آنتاگونیزه نمود ولی پاسخ نورتریپتیلین را تغییر معنی داری نداد.

در مطالعه حاضر، با توجه به اینکه نورتریپتیلین بصورت مزمن (۲ هفته) به موش ها تزریق گردید، کاهش تعداد گیرنده های β_1 -آدرنرژیک به علت مهار بازجذب نوراپی نفرین محتمل است (۱۵ و ۱۴). این کاهش نیز احتمالاً از طریق تعدیل فعالیت گیرنده های 5-HT_{2a} اثر ضد افسردگی اعمال می کند (۱۲ و ۱۶) و چون این اثر در سطح رسپتورهای پس سیناپسی ایجاد می شود، بنابراین رزپین نمی تواند آنرا معکوس نماید و نتایج مطالعه ما نیز آنرا تأیید می کند. برخلاف نورتریپتیلین، مکانیسم اثر آمفتامین بصورت پیش سیناپسی و از طریق افزایش آزاد شدن آمین ها اعمال می شود و به همین دلیل رزپین قادر است این اثر را آنتاگونیزه نماید. نتایج تحقیق ما همچنین نشان می دهد اثر رزاویل و ژرانیوم اوایل همانند اثر آمفتامین توسط رزپین آنتاگونیزه می شود. بنابراین اثر Rose oil و ژرانیوم اوایل از طریق مکانیسم های پیش سیناپسی واسطه گری می شود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مدیر توسعه و تحقیقات شرکت بارپج اسانس جناب آقای دکتر دارابی که در تهیه و همچنین تامین هزینه مالی طرح تقدیر و تشکر می گردد.



شکل ۴. اثر نورتریپتیلین بر زمان بی حرکتی موشهای

غیر رزپینه و رزپینه در تست شنای اجباری

(n=۷ و mean+SE)

P<۰/۰۰۱ ** P<۰/۰۵ *

بحث

در این مطالعه اثر ضد افسردگی Rose oil و اسانس ژرانیوم در موش های سفید آزمایشگاهی با استفاده از تست شنای اجباری مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه مشخص شد که به دنبال تزریق زیرجلدی حاد و تجویز خوراکی مزمن Rose oil، کاهش معنی داری در زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری ایجاد می شود، همچنین رزپین به طور معنی داری اثر تضعیفی تجویز زیرجلدی و خوراکی رزاویل را آنتاگونیزه نمود. تزریق حاد زیرجلدی اسانس ژرانیوم، اثر دوفازه ای بر زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری ایجاد نمود در صورتیکه کاهش معنی دار زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری با مصرف خوراکی ژرانیوم اوایل مشاهده شد.

رزپین به طور معنی داری اثر تضعیفی ژرانیوم اوایل تزریقی و خوراکی را کاملاً آنتاگونیزه نمود. به دنبال تزریق داخل صفاقی آمفتامین، کاهش وابسته به دوز زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری مشاهده شد و این اثر توسط رزپین آنتاگونیزه گردید. به دنبال تزریق داخل صفاقی و دو هفته ای نورتریپتیلین، کاهش زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری مشاهده شد که این اثر توسط رزپین آنتاگونیزه نگردید. با توجه به گزارشات قبلی و نیز یافته های این مطالعه اثر ضد افسردگی Rose oil و اسانس ژرانیوم تأیید می شود (۴ و ۵) زیرا این دو ترکیب، زمان بی حرکتی موش در

References

1. Blazer DG. Mood disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, (eds). Kaplan & Sadock comprehensive textbook of psychiatry, 7th ed, Lippincott Williams & Wilkins, USA 2000; pp: 1298-308.
2. Kaplan B, Sadock VA. Mood disorders. In: Synopsis of psychiatry, 8th ed, Williams & Wilkins, Baltimore, USA 1998; pp: 524-80.
3. Baldessarini RJ. Depression and Mania. In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 20th ed, Mc Graw Hill, New York, USA 2001; pp: 431-59.
4. Samuelsson L, Apotekarsocieteten G. Drugs of natural origin, Swedish pharmaceutical press, Sweden 1999; pp: 257-60.
5. Leung JB, Foster L. Encyclopedia of common natural ingredients. John Wiley and Sons Inc, Canada 1996; pp: 269-71.
6. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. Nature 1977; 266: 730-2.
7. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, et al. Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatment. Eur J Pharmacol 1978; 47: 379-91.
8. Mague SD, Pliakas AM, Todtenkopf MS, et al. Antidepressant-like effects of kappa-opioid receptor antagonists in the forced swim test in rats. J Pharmacol Exp Ther 2003; 305: 323-30.
9. Connor TJ, Kelliher P, Harkin A, et al. Reboxetine attenuates forced swim test-induced behavioral and neurochemical alterations in the rat. Eur J Pharmacol 1999; 379: 125-33.
10. Krocza B, Branski P, Palucha A, et al. Antidepressant-like properties of zinc in rodent forced swim test. Brain Res Bull 2001; 55: 297-300.
11. Zarrindast MR, Minaian A. Different effects of direct and indirect dopamine receptor agonists on immobility time in reserpine-treated mice. Gen Pharmacology 1991; 22: 1017-21.
12. Arlene S, Eison U, Meullins L. Regulation of central 5-HT_{2A} receptors: a review of in vivo studies, Behavioural Brain Research 1996; 73: 177-81.
13. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Depression and mania: eds. Hardman JG, Goodman Gilman A, et al. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 9th ed, USA, International edition 1996; pp: 431-59.
14. Ordway GA, Gambarana C, Tejani Butt SM, et al. Preferential reduction of binding of 125I-iodopindolol to beta-1-adrenoceptors in the amygdala of rat after antidepressant treatment. J Pharmacol Exp Ther 1991; 257: 681-90.

15. Enna SJ, Kendall DA. Interaction of antidepressant with brain neurotransmitter receptors. J Clin Psychopharmacol 1981; 1: 12-16.
16. Potter WZ, Hollister LE. Antidepressant agents. In: Katzung BG, eds. Basic and clinical pharmacology, 8th ed, McGraw Hill Co 2001; pp: 498-511.