

سروتونین

دکتر مجتبی سرکندی

میانجی‌های عصبی از پیش‌سازهای متعدد و ساده‌ای مانند اسیدهای آمینه ساخته می‌شوند. این پیش‌سازها به آسانی از رژیم غذایی به دست می‌آیند و نیاز به مراحل بیوسنتز کمی برای تبدیل شدن به میانجی‌های عصبی دارند.

تا ابتدای قرن بیستم، دانشمندان فکر می‌کردند که بخش عمده ارتباط سیناپسی در مغز، الکتریکی است. با این حال، طی بررسی‌های بافت‌شناسی دقیق رامون کاخال (Ramon Cajal)، یک فضای ۲۰-۴۰ نانومتری بین نورون‌ها کشف گردید که امروزه به عنوان شکاف سیناپسی شناخته می‌شود. وجود چنین فضایی بیانگر آن می‌باشد که ارتباط از طریق پیغام‌برهای شیمیایی صورت می‌پذیرد و این مواد از شکاف سیناپسی عبور می‌کنند. در سال ۱۹۲۱ یک فارماکولوژیست آلمانی به

میانجی‌های عصبی مواد شیمیایی ساخته شده در داخل بدن هستند که از طریق سیناپس باعث انتقال علائم (Signals) از نورون به سلول هدف می‌شوند. این میانجی‌ها در کیسه‌های سیناپسی (Synaptic vesicles) بسته‌بندی می‌گردند و داخل غشای پیش‌سیناپسی تجمع می‌یابند. سپس، درون شکاف سیناپسی (Synaptic cleft) آزاد می‌شوند. پس از آن، میانجی‌های عصبی به گیرنده‌ای بر روی غشای پس‌سیناپسی متصل می‌گردند. آزاد شدن این میانجی‌ها معمولاً بعد از رسیدن یک پتانسیل عمل به سیناپس صورت می‌پذیرد اما ممکن است پس از پتانسیل‌های الکتریکی تدریجی نیز رخ دهد. احتمال آزاد گردیدن مقدار اندکی (میزان پایه) میانجی عصبی بدون تحریک الکتریکی هم وجود دارد.

■ مقدار آن در نورون پیش‌سیناپسی کافی باشد تا بتواند نورون پس‌سیناپسی را تحت تاثیر قرار دهد.
 ■ گیرنده‌های پس‌سیناپسی و مواد شیمیایی قابل اتصال به آن مشاهده گردند.

■ مکانیسم‌های بیوشیمیایی برای غیرفعال‌سازی آن وجود داشته باشند.
 پیشرفت‌های جدید در فارماکولوژی، ژنتیک و نورواناتومی اهمیت این قوانین را تا حد زیادی کاهش داده است. تعدادی از تجربیاتی که در دهه شصت قرن بیستم سال‌ها طول می‌کشیدند تا به پایان برسند، اکنون با دقت به مراتب بیشتری، طی چند ماه انجام می‌گیرند. بنابراین، امروزه بحث طولانی‌مدت بر سر شناسایی یک ماده شیمیایی به عنوان میانجی عصبی غیرعادی می‌باشد (۲، ۱).
 راه‌های گوناگونی برای طبقه‌بندی میانجی‌های عصبی وجود دارند. تقسیم‌بندی آن‌ها به اسیدهای آمینه، پپتیدها و منوآمین‌ها بسیاری از نیازها را برآورده می‌سازد (۴، ۳).

■ **اسیدهای آمینه:** گلوتامات، آسپارات، دس‌رین گاما آمینوبوتیریک اسید (گابا) و گلیسین.

■ **منوآمین‌ها و آمین‌های ساخته شده در بدن (درون‌زاد):** دوپامین، نوراپی‌نفرین (نورآدرنالین) اپی‌نفرین (آدرنالین)، هیستامین، سروتونین و ملاتونین.

■ **دیگر میانجی‌های عصبی:** استیل‌کولین آدنوزین، آناندامید، نیتریک اکسید و ...

به علاوه بیش از ۵۰ پپتید فعال عصبی تعیین شده‌اند و هر روز تعداد دیگری نیز شناسایی می‌گردند. بسیاری از آن‌ها همراه با میانجی‌های دارای مولکول کوچک آزاد می‌شوند اما در برخی

نام اوتو لووی (Otto Loewi) تایید کرد که نورون‌ها با آزادسازی مواد شیمیایی می‌توانند ارتباط برقرار کنند. در یک سری تجربیات شامل اعصاب واگ قورباغه، لووی قادر بود تا سرعت قلب قورباغه‌ها را با تنظیم میزان محلول نمکی موجود در اطراف اعصاب واگ کنترل کند. پس از تکمیل این تجربیات، لووی اثبات کرد که تنظیم سمپاتیک عملکرد قلبی می‌تواند از طریق تغییر در غلظت‌های مواد شیمیایی میانجی‌گری شود. نظریه لووی با کشف استیل‌کولین (ACH)، اولین میانجی عصبی، پذیرفته شد.

اغلب تعیین هویت شیمیایی میانجی‌های عصبی به صورت تجربی سخت است. به عنوان مثال، استفاده از میکروسکوپ الکترونی برای شناسایی کیسه‌های پیش‌سیناپسی آسان است اما به سادگی و به‌طور مستقیم نمی‌توان تعیین کرد که چه مواد شیمیایی در آن‌ها وجود دارند. این مشکلات منجر به بحث‌های تاریخی زیادی در این زمینه گردیده که یک ماده شیمیایی به عنوان میانجی در نظر گرفته شود یا خیر. در تلاشی برای سر و سامان دادن به این بحث‌ها، شیمی‌دانانی که بر روی نورون‌ها کار می‌کردند، مجموعه‌ای از قوانین تجربی در نظر گرفتند. براساس عقاید رایج دهه ۶۰ قرن بیستم، یک ماده شیمیایی می‌تواند به عنوان یک میانجی عصبی در نظر گرفته شود، اگر:

■ پیش‌سازها و یا آزریم‌هایی جهت ساخت آن در بخش پیش‌سیناپسی وجود داشته باشد.

■ ماده شیمیایی در بخش پیش‌سیناپسی مشاهده گردد.

موارد دیگر، یک پپتید میانجی اولیه در یک سیناپس می‌باشد. بتاندورفین (β -Endorphin) مثالی کاملاً شناخته شده از میانجی عصبی پپتیدی می‌باشد که به گیرنده‌های اوبیویدی در سیستم اعصاب مرکزی متصل می‌گردد.

برخی یون‌های منفرد، مانند روی (Zn) که در سیناپس آزاد می‌شود و همین‌طور مولکول‌های گازی مانند نیتروک اکسید (NO) و منواکسیدکربن (CO) را به عنوان میانجی‌های عصبی در نظر می‌گیرند. این مولکول‌ها به معنای دقیق میانجی‌های عصبی کلاسیک نیستند. با این حال، به‌طور تجربی نشان داده شده این مواد از پایانه‌های پیش‌سیناپسی در یک مسیر وابسته به فعالیت آزاد می‌شوند، به همین دلیل به آن‌ها میانجی‌های عصبی می‌گویند.

تاکنون بیشترین میزان میانجی مربوط به گلوتامات می‌باشد که در بیش از ۹۰ درصد سیناپس‌های مغز انسان اثر تحریکی دارد. بعد از آن، گابا قرار دارد که در بیش از ۹۰ درصد سیناپس‌هایی که از گلوتامات استفاده نمی‌کنند اثر مهارتی دارد. اگر چه بقیه میانجی‌های عصبی در تعداد اندکی از سیناپس‌ها به کار می‌روند ممکن است به لحاظ عملکرد بسیار مهم باشند. اکثر داروهای فعال‌کننده روانی اثراتشان را با تغییر عمل برخی میانجی‌های عصبی، اغلب گلوتامات یا گابا، اعمال می‌کنند. داروهایی مانند کوکائین و آمفتامین در اولین وهله بر روی دوپامین اثر می‌کنند. داروهای مخدر اوبیویدی در ابتدا روی پپتیدهای اوبیویدی تاثیر می‌گذارند که آن‌ها نیز به نوبه خود، میزان دوپامین را تنظیم می‌نمایند.

اثر مستقیم میانجی‌های عصبی فعال کردن یک یا چند نوع گیرنده می‌باشد. بنابراین، اثر بر روی سلول پس‌سیناپسی بستگی به خواص این گیرنده‌ها دارد. برای برخی میانجی‌های عصبی (گلوتامات و ...)، اصلی‌ترین گیرنده‌ها، دارای اثرات تحریکی می‌باشند، یعنی، این احتمال را افزایش می‌دهند که سلول هدف باعث ایجاد یک پتانسیل عمل شود. در برخی میانجی‌های عصبی دیگر (گابا و ...)، گیرنده‌های اصلی دارای اثرات مهارتی می‌باشند. با این حال، برای میانجی‌های عصبی دیگر مانند استیل‌کولین، هم گیرنده‌های تحریکی و هم گیرنده‌های مهارتی وجود دارند و برخی انواع گیرنده وجود دارند که مسیرهای متابولیک پیچیده‌ای در سلول پس‌سیناپسی را فعال می‌کنند تا اثراتی به‌وجود آورند که نمی‌توان آن‌ها را تحریکی یا مهارتی نامید.

همان‌گونه که قبلاً ذکر گردید عمل مستقیم یک میانجی عصبی فعال کردن یک گیرنده می‌باشد. بنابراین، اثرات یک میانجی عصبی به ارتباط‌های نورون‌هایی که این میانجی عصبی را به کار می‌برند و همین‌طور به خواص شیمیایی گیرنده‌هایی بستگی دارد که میانجی عصبی به آن متصل می‌شود (۵، ۱).

■ گلوتامات

گلوتامات در اکثر سیناپس‌های تحریکی سریع در مغز و نخاع به کار می‌رود. این میانجی در اکثر سیناپس‌های قابل اصلاح (Modifiable Synapse)، سیناپس‌هایی که قابلیت افزایش یا کاهش در قدرت دارند، استفاده می‌شود. به نظر

خواب، حافظه و یادگیری، دما، خلق، رفتار انقباض عضلانی، عملکرد سیستم قلبی - عروقی و غدد درون ریز می شود. به نظر می رسد که سروتونین در افسردگی نقش داشته باشد. بیماران افسرده میزان اندکی از متابولیت های سروتونین در مایع مغزی - نخاعی و بافت مغزی دارند (۷).

■ ماده P

ماده P یک پپتید تشکیل شده از ۱۱ اسیدامینه است که مسؤول انتقال درد از نورون های حسی به سیستم اعصاب مرکزی می باشد (۱، ۲). نورون هایی که نوع های مشخصی از میانجی های عصبی را بیان می دارند، گاهی اوقات سیستم های مشخصی را تشکیل می دهند که فعال سازی این سیستم، حجم گسترده ای از مغز به نام حجم انتقال (Volume transmisson) را تحت تاثیر قرار می دهد. سیستم های میانجی عصبی مهم شامل سیستم نورآدرنالین (نوراپی نفرین)، سیستم دوپامین، سیستم سروتونین و سیستم کولینرژیک می باشند. داروهایی که میانجی عصبی این سیستم ها را تحت تاثیر قرار می دهند، بر کل سیستم اثر می گذارند. این واقعیت نشان دهنده پیچیدگی عمل برخی داروها می باشد. به عنوان مثال، کوکابین از جذب مجدد دوپامین به نورون پیش سیناپسی جلوگیری به عمل می آورد و مولکول های میانجی عصبی مدت بیشتری در شکاف سیناپس باقی می ماند. بنابراین، میانجی عصبی هم چنان به گیرنده های موجود بر روی نورون پس سیناپسی اتصال می یابد و باعث پاسخ

می رسد که سیناپس های قابل اصلاح عناصر اصلی حافظه در مغز هستند (۱، ۲).

■ گابا

گابا در اغلب سیناپس های مهاری سریع در هر بخش از مغز به کار می رود. بسیاری از داروهای آرام بخش با افزایش اثر گابا عمل می کنند. به صورت مشابه، گلیسین میانجی مهاری در نخاع می باشد (۱، ۲).

■ استیل کولین

استیل کولین به عنوان میانجی در اتصال عصبی - عضلانی، اعصاب حرکتی را به عضلات ارتباط می دهد. سم نوک تیر به نام کورار که فلج کننده می باشد با جلوگیری از انتقال در این سیناپس وظیفه خود را انجام می دهد. استیل کولین در بسیاری از مناطق مغز نیز عمل می کند اما از گیرنده های متفاوتی استفاده می نماید (۱).

■ دوپامین

دوپامین عملکردهای مهمی در مغز دارد. این میانجی نقش حساسی در سیستم پاداش بازی می کند اما اختلال عملکرد سیستم دوپامین باعث بیماری پارکینسون و اسکیزوفرنی می گردد (۶).

■ سروتونین

سروتونین یک میانجی عصبی منوآمینی است. حداکثر میزان این میانجی در روده تولید و یافت می شود و بقیه در نورون های سیستم اعصاب مرکزی وجود دارند. عملکرد آن موجب تنظیم اشتها

احساسی لذت بخش می شود. وابستگی جسمی به کوکابین ممکن است ناشی از مدت طولانی حضور دوپامین در سیناپس باشد که منجر به کاهش گیرنده های پس سیناپسی می گردد. هنگامی که اثر دارو از بین رفت، فرد احساس افسردگی می کند زیرا احتمال اتصال میانجی عصبی به گیرنده کاهش پیدا می کند.

فلوکستین یک مهارکننده انتخابی جذب مجدد سروتونین می باشد. این دارو باعث افزایش میزان سروتونین موجود در سیناپس می شود و باعث می گردد تا این میانجی به مدت طولانی تر در شکاف سیناپسی باقی بماند. از این رو، موجب تقویت اثر سروتونین که به طور طبیعی آزاد گردیده، می شود (۶، ۵، ۱).

■ سروتونین

سروتونین یا ۵-هیدروکسی تریپتامین (5-HT) از تریپتوفان مشتق می شود و همان گونه که ذکر گردید ابتدا در دستگاه گوارش، پلاکت ها و در سیستم اعصاب مرکزی یافت شد. این میانجی به هورمون شادی نیز معروف است. تقریباً ۸۰ درصد سروتونین کل بدن انسان در سلول های انتروکرومافین در روده (جایی که برای تنظیم حرکات روده های به کار می رود) وجود دارد. بقیه در نورون های سروتونرژیک در CNS ساخته می شود و دارای عملکردهای گوناگونی می باشد که شامل تنظیم خلق، اشتها، خواب و انقباض عضلانی می گردد. سروتونین برخی عملکردهای شناختی مانند نقش در حافظه و یادگیری را هم دارا است. به نظر می رسد که مکانیسم عمل مهم چند

گروه از داروهای ضد افسردگی، تنظیم سروتونین در سیناپس می باشد. سروتونین از سلول های انتروکرومافین ترشح می شود و در نهایت، به خون راه پیدا می کند. در آن جا، این میانجی به صورت فعال توسط پلاکت ها گرفته می شود و در آن ها ذخیره می گردد. هنگامی که پلاکت ها به یک لخته اتصال می یابند، سروتونین را تخلیه می کنند، که به عنوان انقباض کننده عروق به کار می رود و به تنظیم هموستاز و ایجاد لخته خون کمک می نماید. سروتونین یک فاکتور رشد برای برخی انواع سلول هم می باشد و بنابراین، ممکن است در بهبود زخم نقش داشته باشد (۸، ۷).

سروتونین توسط کبد به طور عمده به 5-HIAA (۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید) متابولیزه می شود. در مرحله اول، با کمک منوآمین اکسیداز (MAO) اکسیداسیون صورت می پذیرد و به آلدیید تبدیل می گردد. سپس توسط آلدیید دهیدروژناز ایندول استیک اسید (5-HIAA) اکسیده می گردد که توسط کلیه دفع می شود. نوعی تومور به نام کارسینوئید (Carcinoid)، گاهی اوقات مقادیر زیادی سروتونین به خون ترشح می کند که باعث اشکال گوناگون سندروم کارسینوئید مانند گرگرفتگی، اسهال و مشکلات قلبی می شود (۷). از آن جایی که رشد سروتونین باعث اثر بر میوسیت های قلبی می گردد، افراد مبتلا به کارسینوئید ترشح کننده سروتونین ممکن است از بیماری دریچه راست قلب (تریکوسپید) رنج ببرند که از تکثیر میوسیت ها بر روی دریچه ناشی می شود (۷، ۱).

علاوه بر انسان و حیوانات، سروتونین در

عصبی تشکیل می‌دهند که تقریباً به هر قسمت از سیستم اعصاب مرکزی می‌رسد. آکسون نورون‌ها در قسمت پایین تر هسته‌های رافه در مخچه و نخاع به پایان می‌رسد، در حالی که آکسون نورون‌های بخش‌های بالاتر در کل مغز پراکنده می‌گردند (۱، ۲).

گیرنده‌های سروتونین بر روی غشای سلولی نورون‌ها و سلول‌های دیگر در حیوانات وجود دارند. این گیرنده‌ها به عنوان لیگاند، اثرات سروتونین و طیف گسترده‌ای از داروها را میانجی‌گر می‌کنند. به غیر از گیرنده $5HT_3$ ، تمام گیرنده‌های دیگر سروتونین به پروتئین G جفت می‌شوند (۷).

عمل سروتونرژیک با جذب سروتونین از سیناپس به پایان می‌رسد. این عمل از طریق یک ناقل منوآمین ویژه برای سروتونین (SERT) بر روی نورون پیش‌سیناپسی انجام می‌گیرد. عوامل گوناگون مانند MDMA (اکستاسی)، آمفتامین کوکائین، دکسترومتورفان، داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای و مهارکنندگان انتخابی جذب مجدد سروتونین می‌توانند از باز جذب سروتونین جلوگیری به عمل آورند. یک مطالعه در سال ۲۰۰۶ که توسط دانشگاه واشنگتن انجام گرفت بیانگر آن است که ناقل منوآمین PMAT ممکن است علتی برای درصد معنی‌داری از کلیرانس سروتونین باشد.

برخلاف تمایل زیاد SERT، PMAT ناقلی با تمایل اندک است که K_m آن برای سروتونین ۱۱۴ میکرومول بر لیتر می‌باشد (تقریباً ۲۳۰ برابر K_m مربوط به SERT). با این حال، PMAT علی‌رغم تمایل نسبتاً اندک به سروتونین، ظرفیت انتقال

قارچ‌ها و گیاهان هم یافت گردیده است. حضور سروتونین در نیش حشرات و خار گیاهان برای ایجاد درد به کار می‌رود که یک عارضه جانبی تزریق سروتونین می‌باشد.

در سال ۱۹۳۵، ویتوریو ارسپامر (Vittorio Erspamer) نشان داد که عصاره سلول‌های انترکرومافین باعث انقباض روده می‌گردد. برخی اعتقاد داشتند که این عصاره حاوی آدرنالین است اما دو سال بعد، ارسپامر قادر بود که نشان دهد این عامل یک آمین ناشناخته است و وی نام آن را انترامین (Enteramine) گذاشت. در سال ۱۹۴۸، ماوریس راپورت (Maurice Rapport) آردا گرین (Arda Green) و اروین پاچ (Irvine Page) از کلینیک کلیولند یک ماده منقبض‌کننده عروق در سرم خون کشف کردند و از آن جایی که این ماده یک عامل سرمی بود که تون عروقی را تحت تاثیر قرار می‌دهد، آن را سروتونین نام‌گذاری کردند. در سال ۱۹۵۲، نشان دادند که انترامین همان سروتونین است و از آن جایی که دامنه گسترده‌ای از نقش‌های فیزیولوژیک در مورد آن بیان شده بود، فارماکولوژیست‌ها مخفف 5HT را که برگرفته از نام شیمیایی آن (۵- هیدروکسی تریپتامین) می‌باشد، ترجیح دادند (۷، ۸).

نورون‌های هسته‌های رافه (Raphé nuclei) منشا اصلی آزادسازی سروتونین در مغز می‌باشند. هسته‌های رافه نورون‌هایی هستند که در نه جفت جمع شده‌اند، در طول ساقه مغز توزیع گردیده‌اند و در اطراف شبکه رتیکولی قرار دارند. آکسون نورون‌های هسته‌های رافه یک سیستم میانجی

قابل توجهی نسبت به SERT دارد که منجر به جذب کاملاً موثر سروتونین می‌شود. این مطالعه نشان می‌دهد که برخی مهارکنندگان انتخابی جذب مجدد سروتونین (SSRIs) مانند فلوکستین و سرترالین، PMAT را مهار می‌کنند اما در غلظت مهاری ۵۰ درصدی (IC_{50}) که از غلظت پلاسمایی درمانی می‌گذرد (تا حدود ۴ برابر). بنابراین، تک درمانی با SSRIs در مهار PMAT موثر نیست. در حال حاضر، دارویی وجود ندارد که بتواند با مقدار مصرف درمانی، PMAT را مهار کند. دوپامین و نوراپی‌نفرین را هم منتقل می‌سازد. البته، با مقدار K_m حتی بیشتر از میزان مربوط به سروتونین (۱۵۰۰۰-۳۳۰ میکرومول بر لیتر). سروتونین از طریق مکانیسمی به نام سروتونیلاسیون (Serotonylation) که مربوط به گیرنده نیست، هم عمل می‌کند و در این مکانیسم سروتونین پروتئین‌ها را اصلاح می‌کند. این فرآیند، شالوده اثر سروتونین بر سلول‌های تشکیل‌دهنده پلاکت (ترومبوسیت‌ها) را تشکیل می‌دهد که در آن باعث اصلاح آنزیم‌های علامت‌دهنده به نام GTPase می‌شود و بعد از آن، آزادسازی محتویات کیسه‌ها با اگزوسیتوز را نشانه‌گیری می‌کند. این فرآیند مشابه آزادسازی انسولین از پانکراس می‌باشد. اثرات سروتونین بر تون عضلات صاف عروق بستگی به سروتونیلاسیون پروتئین‌های درگیر در دستگاه انقباضی سلول‌های عضلانی دارد. در حیوانات و انسان، سروتونین توسط یک مسیر متابولیک کوتاه شامل دو آنزیم از اسیدامینه آل - تریپتوفان ساخته می‌شود. این دو آنزیم

عبارتند از: تریپتوفان هیدروکسیلاز (TPH) و دکربوکسیلاز اسید آمینه (DDC). واکنشی که توسط تریپتوفان هیدروکسیلاز میانجی‌گری می‌شود، مرحله محدودکننده سرعت در مسیر سنتز است. TPH به دو شکل وجود دارد: TPH_1 که در برخی بافت‌ها وجود دارد و TPH_2 که ایزوفرم خاص مغز است (۸، ۷).

سروتونینی که به صورت خوراکی مصرف می‌شود به مسیرهای سروتونرژیک سیستم اعصاب مرکزی وارد نمی‌شود، زیرا از سد خونی - مغزی عبور نمی‌کند. با این حال، تریپتوفان و متابولیت ۵ - هیدروکسی‌تریپتوفان (5-HTP) که سروتونین از آن سنتز می‌شود، می‌توانند از سد مغزی - خونی بگذرند. این عوامل به صورت مکمل غذایی در دسترس هستند. یکی از محصولات ناشی از تخریب سروتونین، ۵ - هیدروکسی‌ایندول استیک اسید (5-HIAA) می‌باشد که از طریق ادرار دفع می‌گردد. برخی تومورها یا سرطان‌ها گاهی اوقات باعث ایجاد میزان بیش از حد سروتونین و 5-HIAA می‌گردند و اندازه‌گیری این مواد در ادرار روشی برای آزمون جهت این تومورها می‌باشد.

چند گروه از داروها مانند ضدافسردگی‌ها ضدسایکوزها، ضداضطراب‌ها، ضداستفراغ‌ها داروهای ضدمیگرن و همین‌طور داروهای مربوط به توهم و ادراک سروتونین را نشانه‌گیری می‌کنند.

داروهای مربوط به توهم مانند سیلوسین / سیلوسیبین (Psilocin/Psilocybin)، DMT (ان و آن دی‌متیل تریپتامین)، مسکالین و

علی‌رغم افزایش اولیه می‌شوند. تغییر دارو معمولا این مشکل را حل می‌کند (در ۷۰ درصد موارد). داروی ضدافسردگی تیان‌اپتین (Tianeptine) یک افزایش‌دهنده انتخابی جذب مجدد سروتونین اثرات افزایش‌دهنده خلق و خو دارد. این امر تاییدکننده این نظریه است که سروتونین احتمالا در تنظیم محدوده و شدت خلق به کار می‌رود. اگر چه ترس‌ها و افسردگی‌ها ممکن است با داروهای تغییردهنده سروتونین تقلیل یابند، این امر بدان معنا نیست که موقعیت فرد بهبود یافته بلکه تصور فرد از محیط بهتر شده است. گاهی اوقات، میزان کمتر سروتونین ممکن است مفید باشد. به عنوان مثال، در یک بازی فینال، بازیکنانی که سطح سروتونین آن‌ها طبیعی می‌باشد، بیشتر مستعد پیشنهادات ناخوانم‌رانه هستند تا بازیکنانی که میزان سروتونین آن‌ها کاهش یافته است. میزان بیش از حد زیاد سروتونین باعث اختلالی به نام سندروم سروتونین (Serotonin Syndrome) می‌شود که اثرات سمی و بالقوه کشنده دارد. در عمل، مصرف بیش از حد یک دوز داروی ضدافسردگی، نمی‌تواند باعث ایجاد این مقدار سمی گردد و نیاز به ترکیبی از عوامل سروتونرژیک مانند یک SSRI با MAOI می‌باشد. شدت علائم سندروم سروتونین دارای طیف گسترده‌ای می‌باشد و اشکال خفیف‌تر آن با مقادیر غیرسمی هم دیده شده‌اند. برخی آنتاگونیست‌های 5-HT_3 مانند اندانسترون، گرانیسترون و تروپیسترون داروهای ضداستفراغ مهمی هستند. این داروها در درمان تهوع و استفراغ که طی شیمی درمانی با استفاده

LSD (لیزرژیک اسیددی‌اتیل‌آمید) آگونیست‌های گیرنده $5\text{HT}_{2A/2C}$ هستند. MDMA (۳ و ۴ - متیل‌دی‌اکسی‌تامفتامین) با آزادسازی سروتونین از کیسه‌های نورون‌های پیش‌سیناپسی عمل می‌کنند.

بیشترین داروهایی که در هر بخش از جهان تجویز می‌گردند، داروهای هستند که میزان سروتونین را تغییر می‌دهند. این داروها در افسردگی، اختلال اضطراب عمومی و هراس اجتماعی به کار می‌روند. مهارکنندگان منوآمین‌اکسیداز (MAOIs) از تخریب میانجی‌های عصبی منوآمینی (شامل سروتونین) جلوگیری به عمل می‌آورند و بنابراین، میزان میانجی عصبی در مغز را افزایش می‌دهند. درمان با مهارکنندگان منوآمین‌اکسیداز با عوارض جانبی زیادی همراه است و بیماران در معرض خطر هیپرتانسیون فوری به خاطر استفاده از غذاهای با محتوای تیرامین بالا و برخی داروهای خاص هستند. بعضی داروها جذب مجدد سروتونین را مهار می‌کنند و باعث می‌شوند تا این میانجی مدت بیشتری در سیناپس باقی بماند. داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای جذب مجدد سروتونین و نوراپی‌نفرین را مهار می‌کنند. مهارکنندگان انتخابی جذب مجدد سروتونین جدیدتر عوارض جانبی کمتری دارند و تداخل آن‌ها با داروهای دیگر اندک می‌باشند. عوارض جانبی که مشخص شده شامل کاهش توده استخوانی در برگسالان و افزایش خطر پوکی استخوان است. بعضی داروهای SSRI در صورت مصرف طولانی مدت موجب کاهش میزان سروتونین در حد پایه

می باشد (۸، ۷، ۱).

از داروهای سیتوتوکسیک به کار می‌روند، بسیار اهمیت دارند. یکی دیگر از موارد استفاده این داروها درمان تهوع و استفراغ پس از عمل جراحی

منابع

1. Raiteri M. Functional pharmacology in Human Brain. *Pharmacol Rew* 2006; 58: 162-193.
2. Ariel P. Ryan TA. New insights into molecular players involved in neurotransmitter Release. *Physiology* 2012; 27: 15-24.
3. Bowie D. Redefining the classification of AMPA-selective ionotropic glutamate receptors. *J Physiol* 2012; 590: 49-61.
4. Leng G. Ludwig M. Neurotransmitters and peptides: whispered secrets and public announcements. *J Physiol* 2008; 586: 5625-5632.
5. Blakely RD. Defelice LJ. Galli A. Biogenic amine neurotransmitter transporters: Just when you thought you knew them. *Physiology* 2005; 20: 225-231.
6. Beaulieu JM. Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 2011; 63: 182-217.
7. Albertazzi P. Noradrenergic and serotonergic modulation to treat vasomotor symptoms. *Menopause Int* 2006; 12: 7-11.
8. Fink KB. Gothert M. 5-HT receptor regulation of neurotransmitter release. *Pharmacol Rev* 2007; 59: 360-417.

