

بررسی تأثیر قرص جینکوبیلوبا در بیماران مبتلا به افسردگی ماژور تحت درمان با ECT

مسعود نیک فرجام^۱

ایرج گودرزی^۱

سالومه حیدری^۲

لیلا رفیعی وردنجانی^۳

ندا پروین^۴

چکیده

سابقه و هدف: ECT به عنوان یکی از مؤثرترین درمان‌های بیماران مبتلا به افسردگی است و از جمله شایع‌ترین عوارض این روش درمانی و ابتلاء به افسردگی، مشکلات شناختی بیماران می‌باشد. مطالعه حاضر با هدف تعیین اثرات مصرف قرص Ginkgo biloba در افسردگی و اختلالات شناختی بیماران افسرده تحت درمان با ECT مراجعه‌کننده به بخش روان‌پزشکی بیمارستان هاجر شهر کرد انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی، ۸۱ نفر از بیماران مبتلا به افسردگی ماژور بستری در بیمارستان هاجر شهر کرد با اندیکاسیون ECT دوطرفه، به صورت تصادفی در دو گروه درمان روتین ECT با جینکوبیلوبا و یا پلاسبو قرار گرفتند. قبل و بعد از ECT، وضعیت افسردگی و شناختی بیماران به وسیله پرسشنامه‌های Mini Mental State Exam و افسردگی هامیلتون بررسی شد.

یافته‌ها: در ابتدای مطالعه بین دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌دار آماری از نظر سن، جنس، تأهل، اشتغال، مدت ابتلاء به بیماری، وضعیت شناختی و شدت افسردگی وجود نداشت ($p > 0/05$). میانگین نمرات کسب شده در آزمون شناختی و افسردگی بیماران قبل و بعد از ECT در دو گروه اختلاف معنی‌داری داشته و گروه مصرف‌کننده جینکوبیلوبا وضعیت شناختی بهتر و افسردگی خفیف‌تری نسبت به گروه کنترل داشت ($p < 0/001$).

استنتاج: نتایج مطالعه حاضر مؤثر بودن مصرف قرص جینکوبیلوبا را در بهبود مشکلات شناختی و افسردگی بیماران افسرده تحت درمان با ECT نشان داد که احتمالاً مرتبط با ترکیبات فلاونوئیدی و آنتی‌اکسیدانی این گیاه می‌باشد.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT138903192085N2

واژه‌های کلیدی: افسردگی، جینکوبیلوبا، شناخت، ECT

مقدمه

افسردگی، دیس‌تایمی، و اختلال افسردگی دو قطبی به کار می‌رود. افسردگی یکی از علل عمده ناتوانی در

افسردگی واژه‌ای رایج است که برای اختلالات خلقی مانند اختلالات افسردگی ماژور (شدیدترین نوع

E-mail: np285@yahoo.com

مؤلف مسئول: ندا پروین - شهر کرد: رحمتیه، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی

۱. مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد

۲. پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد

۳. دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری ویژه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

۴. مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد

تاریخ دریافت: ۹۰/۶/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۰/۹/۱۹ تاریخ تصویب: ۹۰/۱۲/۱۰

جهان می‌باشد (۱). در این بین افسردگی ماژور (Major depressive disorder: MDD) به عنوان یکی از مشکلات عمده سلامتی و با شیوع مادام‌العمر ۱۵ تا ۲۰ درصد مطرح می‌باشد (۲). پیش‌بینی می‌شود که تا سال ۲۰۲۰، MDD به عنوان دومین بیماری شایع پس از بیماری‌های عروق کرونر در جهان مطرح گردد (۳). افسردگی، جسم، خلق و رفتار فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهد و با علایمی مانند: احساس غمگینی مداوم، احساس خشم، بی‌پناهی یا ناامیدی، از دست دادن علاقه به فعالیت‌هایی که قبلاً از آن‌ها لذت می‌برد، خستگی مفرط، مشکلات شناختی و افکار یا اقدام به خودکشی تظاهر می‌یابد. ترکیب، شدت و مدت علائم در اختلالات خلقی متفاوت است. از طرفی افسردگی مولد بودن، عملکرد تحصیلی و ارتباط بیمار با سایر افراد را تحت تأثیر قرار داده و در رأس علل خودکشی قرار دارد (۴). علاوه بر خلق افسرده، بیماران مبتلا به افسردگی ماژور دچار مشکلات شناختی عدیده‌ای هستند که احتمالاً به اختلال عملکرد لوب فرونتال مرتبط بوده، علی‌رغم بهبود افسردگی این مشکلات باقی می‌ماند و موجب عملکرد ضعیف این بیماران می‌شود (۵، ۶). از طرفی شواهد نشان می‌دهد که عملکرد شناختی بیماران مبتلا به افسردگی راجعه با هر بار عود بیماری کاهش می‌یابد (۷).

در حال حاضر درمان‌های دارویی و غیر دارویی متعددی برای افسردگی مطرح می‌باشد، هر چند تجویز داروهای ضد افسردگی در دهه‌های اخیر افزایش یافته ولی در درمان موفقیت‌آمیز و کامل بیماران کفایت نکرده است و لزوم استفاده از درمان‌های تکمیلی را مشخص می‌کند (۸). در این بین درمان با الکتروشوک (electroconvulsive therapy: ECT) نیز به عنوان یکی از روش‌های درمانی افسردگی مطرح می‌باشد که در بسیاری از بیماران اندیکاسیون داشته اما در عین مؤثر بودن، این روش درمانی ممکن است با گیجی و اختلالات حافظه همراه باشد (۹-۱۱).

فراموشی بعد از ECT شکل رایج بوده باعث

اختلال در حافظه طولانی مدت و خودشناسی فرد می‌شود که این عارضه موجب عدم پذیرش این روش درمانی، در تعدادی از بیماران می‌گردد (۱۲). این در حالی است که عوامل مؤثر بر افزایش قدرت حافظه، همواره مورد توجه پژوهشگران و دانش‌پژوهان بوده‌اند. از طرفی اخیراً در درمان اختلالات شناختی، روش‌های طب مکمل و آلترناتیو به ویژه داروهای گیاهی مورد توجه قرار گرفته است. از جمله گیاهان دارویی که عصاره آن در چند سال اخیر به عنوان یکی از داروهای مؤثر بر حافظه در سطح جهانی شهرت یافته، گیاه *Ginkgo biloba* (جینکوبیلوبا) می‌باشد که عصاره آن در چند کشور اروپایی با نام تجاری روکان و تاناکان به بازار عرضه شده است و در ایران به صورت قرص‌های ۴۰ میلی‌گرمی به نام جینکوبیلوبا تی‌دی عرضه می‌شود که هر قرص حاوی ۲۴ درصد جینکوبیلوکوزید و فلاونال جینکو-۶ درصد تری‌لاکتون‌های ترپن-۱۵-۱۰ درصد الیگومرهای پروآنتوسیانید و ۹ درصد اسیدهای اربانیک می‌باشد (۱۳). مطالعات مختلف نشان داده که عصاره جینکوبیلوبا در درمان افسردگی مؤثر است (۱۴، ۱۵). از طرفی این عصاره در پیشگیری و درمان مشکلات شناختی و دمانس نیز اثربخش بوده است (۱۶، ۱۷).

با توجه به مطالعات انجام شده در ارتباط با خواص گیاه جینکوبیلوبا در درمان مشکلات شناختی و افسردگی و اهمیت توجه به مشکلات شناختی بیماران مبتلا به افسردگی به ویژه بیماران تحت درمان با ECT، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثرات مصرف قرص جینکوبیلوبا در افسردگی و اختلالات شناختی بیماران افسرده تحت درمان با ECT انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور، پس از کسب مجوز لازم از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، بیماران مبتلا به افسردگی ماژور غیر سایکوتیک مقاوم به درمان بستری در بخش روانپزشکی

MMSE یکی از آزمون‌های رایج برای ارزیابی وضعیت شناختی است که به شش ماده می‌پردازد: جهت‌یابی، ثبت، توجه و محاسبه، به خاطر آوردن، زبان و طراحی. بیشترین امتیاز در این آزمون ۳۰ می‌باشد. به‌دست آوردن امتیاز کمتر از ۲۵ نشان‌دهنده وجود آسیب شناختی و امتیاز کمتر از ۲۰ بیانگر وجود نارسایی‌های شناختی عمیق است (۱۹، ۱۸).

پرسشنامه افسردگی هامیلتون در این پژوهش جهت بررسی وضعیت افسردگی بیماران مورد استفاده قرار گرفت. پرسشنامه استاندارد بوده در مطالعات مختلف در کشور مورد استفاده قرار گرفته است. این پرسشنامه ابعاد مختلف افسردگی (رفتاری، جسمانی، شناختی، عاطفی، احساس گناه، هیپوکندریا، مسائل جنسی، کار، خودکشی و اختلال‌های خواب) را می‌سنجد. نمره ۲۴-۱۷ افسردگی خفیف، ۳۰-۲۵ افسردگی متوسط و ۳۱ به بالا افسردگی شدید محسوب می‌گردد. این آزمون در سال ۱۳۶۵ توسط مهریار و موسوی نسب به فارسی ترجمه و در تحقیقات مختلف مورد استفاده قرار گرفته است (۲۰). داده‌ها، با کمک نرم افزار SPSS 11/5 و آمار توصیفی و استنباطی مانند Chi-square، t-test و ANOVA تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

در بررسی به‌عمل آمده میانگین سن افراد مورد مطالعه $12/09 \pm 37/55$ سال و ۵۱ نفر زن و ۳۰ نفر مرد بودند. از این تعداد میانگین سنی در گروه شاهد $11/3 \pm 34/65$ سال با ۲۴ نفر زن و ۱۶ نفر مرد و میانگین سنی در گروه مداخله $12/3 \pm 40/39$ سال با ۲۷ نفر زن و ۱۴ نفر مرد بود. از نظر اشتغال نیز در گروه مداخله ($63/4$ درصد) و شاهد ($56/8$ درصد) خانه‌دار و بقیه دارای شغل آزاد، کارگر، بیکار، دانشجو و یا بازنشسته بودند. مدت ابتلاء به بیماری در گروه شاهد بین ۱-۱۹ سال با میانگین $5/7 \pm 6/77$ سال و در گروه مداخله بین ۱-۲۰ سال با میانگین $5/4 \pm 8/9$ سال بود.

بیمارستان هاجر که اندیکاسیون ECT داشتند مشخص شد و پس از توضیح اهداف پژوهش، عوارض احتمالی و مسائل مربوطه به همراه و خود بیمار در صورت تمایل به شرکت در پژوهش، فرم رضایت‌نامه کتبی توسط بیمار و همراهان تکمیل شد. این بیماران به شکل تصادفی به دو گروه شاهد (۴۰ بیمار) و مداخله (۴۱ بیمار) تقسیم شدند. بدین ترتیب که در یک جعبه بر روی برگه‌های کوچکی شماره‌های یک و دو نوشته شده بود و در صورت وجود بیمار واجد شرایط شرکت در مطالعه، از داخل جعبه برگه‌ای به شکل تصادفی خارج و گروه مطالعه بیماران مشخص می‌شد. دو گروه ECT دوطرفه، با پروتکل و دستگاه یکسان و درمان روتین دریافت کردند. گروه شاهد درمان روتین و ECT ۳ بار در هفته به‌علاوه قرص پلاسبو ساخت شرکت گل دارو با شکلی کاملاً مشابه با قرص جینکوبیلوبا از جنس نشاسته و مواد رنگی مجاز و بی‌اثر هر ۸ ساعت ۱ قرص بعد از غذا دریافت نمود. گروه مداخله نیز تحت درمان روتین و ECT سه بار در هفته همراه با قرص جینکوبیلوبا ساخت شرکت گل دارو (هر ۸ ساعت ۱ قرص ۴۰ mg بعد از غذا) به مدت ۲ هفته بود (۱۳).

در حین درمان در صورت عدم تمایل و بروز مشکلات انعقادی بیماران از مطالعه خارج می‌شدند که در این مطالعه هیچ‌یک از بیماران مشکل انعقادی نداشته و از مطالعه خارج نشدند. جهت مانیتورینگ وضعیت انعقادی بیماران به شکل دوره‌ای قبل از درمان و هر هفته تا پایان دوره ECT تحت بررسی از نظر علائم خونریزی و مشکلات انعقادی با انجام آزمایشات CT و BT قرار گرفته و از نظر عوارض احتمالی نیز کنترل شدند. حتی‌الامکان دو گروه از داروهای مشابه ضد افسردگی مانند سیتالوپرام استفاده نمودند.

قبل از اولین ECT و در پایان دوره درمان با ECT، وضعیت شناختی و حافظه به‌وسیله پرسشنامه (MMSE) Mini Mental State Exam و افسردگی هامیلتون بررسی شد.

بحث

در ابتدای مطالعه بیماران دو گروه از نظر شدت افسردگی و اختلالات شناختی تفاوت معنی داری با هم نداشتند ولی تفاوت معنی داری بعد از شروع مداخله بین دو گروه مشاهده شد، از این رو تفاوت‌هایی که در مراحل بعدی بین دو گروه ایجاد شده احتمالاً مربوط به اثر گیاه جینکوبیلوبا می‌باشد.

امروزه طب مکمل و گیاهان دارویی به عنوان یکی از درمان‌های مرسوم در پیشگیری و درمان علایم افسردگی و اضطراب کاربرد دارند. استرس موجب افزایش سطح گلوکورتیکوئیدها و به دنبال آن اختلال حافظه، افزایش اضطراب و کاهش ایمنی و اختلال در سیستم گوارش و قلب و عروق می‌شود. جینکوبیلوبا (عصاره برگ گیاه)، باعث بهبود خلق می‌شود و گیاه دارای اثرات ضدافسردگی می‌باشد (۲۱).

نتایج مطالعه Shah و همکارانش نشان داد که مکانیسم اثرات جینکوبیلوبا بر استرس و افسردگی از طریق تأثیر بر کاتکولامین‌های مغزی و سطح سروتونین و کورتیکوسترون پلازما می‌باشد (۲۲). از طرفی به نظر می‌رسد ترپنئوئیدهای موجود در این گیاه نقش ضد افسردگی داشته، خواص ضدافسردگی این گیاه مربوط به این مواد می‌باشد. این اثرات، براساس تأثیر ترپنئوئیدهای گیاه بر سیستم اعصاب مرکزی اعمال می‌شود (۲۳، ۲۴). از طرفی برخی مطالعات نیز نشان داده‌اند که 6-alksalicylates موجود در عصاره لیوفیلیک برگ جینکوبیلوبا با اثرات ضد افسردگی گیاه مرتبط است (۲۵). Dimpfel در مطالعه دو ماده فلاونوئیدی quercetin و rutin موجود در گیاه جینکوبیلوبا در موش به این نتیجه رسید که اثرات ضد افسردگی این دو ماده در ارتباط با مهار مونوآمینوآکسیداز بوده یا حداقل جزئی از مکانیسم ضد افسردگی این دو ماده با این مورد مرتبط می‌باشد. او در مطالعه‌ی خود پیشنهاد کرده که از این دو ماده به شکل بالینی در درمان بیماران افسرده استفاده گردد (۲۶). بدین ترتیب اثرات مهارکنندگی MAO (مونو آمینو اکسیداز) از جمله

در این مطالعه تفاوت معنی‌دار آماری از نظر سن، جنس، تأهل، اشتغال، مدت ابتلاء به بیماری و سابقه خانوادگی ابتلاء به اختلالات خلقی در دو گروه مورد و شاهد مشاهده نشد ($p > 0/05$).

میانگین نمره کسب شده در آزمون MMSE قبل از مطالعه در گروه شاهد $28/9 \pm 0/84$ و در گروه مداخله $29 \pm 0/99$ و میانگین نمره کسب شده در آزمون افسردگی هامیلتون قبل از مطالعه در گروه شاهد و مداخله به ترتیب $3/62 \pm 25/95$ و $4/31 \pm 25/46$ بود. به علاوه از لحاظ نمره کسب شده در اختلالات شناختی و افسردگی قبل از مطالعه بین دو گروه تفاوت معنی‌دار وجود نداشت ($p > 0/05$).

میانگین نمره کسب شده در آزمون MMSE در پایان مطالعه در گروه شاهد $1/28 \pm 26/9$ و در گروه مداخله $1/28 \pm 28/1$ بود. نتایج مطالعه نشان داد که میانگین نمرات کسب شده در آزمون MMSE بعد از ECT در دو گروه اختلاف معنی‌داری داشت ($p < 0/001$). بدین معنی که گروه مصرف‌کننده جینکوبیلوبا وضعیت شناختی بهتری داشتند. میانگین نمره کسب شده در آزمون افسردگی هامیلتون نیز در پایان مطالعه در گروه شاهد $2/84 \pm 21/97$ و در گروه مداخله $3/11 \pm 18/31$ بود و بعد از ECT در دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود داشت ($p < 0/001$) به نحوی که در گروه مصرف‌کننده جینکوبیلوبا شدت افسردگی بیماران نسبت به گروه شاهد کمتر بود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: مقایسه وضعیت شناختی و افسردگی بیماران قبل و بعد از درمان

شاخص مورد بررسی	گروه	Max	Min	Mean±SD	سطح معنی داری
وضعیت شناختی قبل ECT	شاهد	۳۰	۲۷	$28/9 \pm 0/84$	۰/۴۷۱
	مورد	۳۰	۲۷	$29 \pm 0/99$	
وضعیت شناختی بعد از ECT	شاهد	۲۹	۲۵	$26/9 \pm 1/28$	* < 0/001
	مورد	۳۰	۲۵	$28/1 \pm 1/28$	
افسردگی قبل ECT	شاهد	۳۳	۱۷	$25/95 \pm 3/62$	۰/۵۸۴
	مورد	۳۴	۱۹	$25/46 \pm 4/31$	
افسردگی بعد ECT	شاهد	۲۸	۱۵	$21/97 \pm 2/84$	* < 0/001
	مورد	۲۴	۱۲	$18/31 \pm 3/11$	

* تفاوت بین دو گروه پس از مداخله معنی‌دار می‌باشد.

مکانیسم‌های احتمالی دیگر مطرح در ارتباط با خواص ضد افسردگی گیاه جینکوبیلوبا می‌باشد. از طرف دیگر فراموشی بعد از ECT اختلالی رایج بوده باعث اختلال در حافظه طولانی مدت و خودشناسی فرد می‌شود و این عارضه موجب عدم پذیرش این روش درمانی، در تعدادی از بیماران می‌گردد (۱۲). این در حالی است که مطالعات مختلف روش‌های دارویی و غیر دارویی را در کاهش مشکلات حافظه به دنبال ECT بررسی کرده‌اند. از جمله این روش‌ها، تغییر محل الکترودها و استفاده از پیراستام می‌باشد که نتایج و اثرات متفاوتی را در این مورد نشان داده است (۲۸، ۲۷). در این بین نقش گیاهان دارویی در سال‌های اخیر مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته است. Patra در مطالعه مروری خود به این نکته اشاره می‌کند که گیاهان دارویی دارای اثرات بالقوه‌ای بر نتایج ECT می‌باشند و مصرف این گیاهان در بیماران مبتلا به اختلالات روانی تحت درمان با این روش رو به افزایش بوده، نیاز به مطالعات بیشتری دارد (۲۹). اگرچه نقش جینکوبیلوبا در بهبود حافظه در حیوانات آزمایشگاهی تا حدود زیادی مطرح شده است، اما با وجود گزارشات متناقض و با توجه به ترکیب شیمیایی پیچیده و متعدد بودن مکانیزم تأثیر جینکوبیلوبا، تحقیقات در مورد مشخص کردن اساس فیزیولوژیکی تأثیر جینکوبیلوبا بر روی یادگیری و حافظه به منظور رفع این تناقضات همچنان ادامه دارد. گزارشی درباره تأثیر جینکوبیلوبا بر تقویت حافظه از طریق تداخل عمل با میانجی‌های عصبی نیز ارائه شده است (۳۰). همچنین جینکوبیلوبا موجب مهار اتصال لیگاند با رسپتورهای بنزودیازپینی محیطی می‌شود، این موضوع نشانگر تأثیر جینکوبیلوبا بر کنترل استرس و تقویت حافظه می‌باشد (۳۱). مطالعات مربوط به تأثیر عصاره جینکوبیلوبا بر روی پلاستی سیتی که در مکانیزم‌های مؤثر در بهبود فراموشی‌های انسان مطرح شده، نشانگر تداخل مستقیم با سیستم گلوتامینرژیک است (۳۲). Das و همکاران نشان دادند که جینکوبیلوبا دارای اثرات ضد فراموشی ناشی از اسکوپولامین می‌باشد (۳۳). از طرفی مطالعه Stough و همکاران نیز نشان‌دهنده تأثیر جینکوبیلوبا بر کاهش فراموشی

از طریق تداخل عمل با میانجی‌های عصبی از جمله تأثیر مستقیم بر روی نوروترانسمیترهای کولینرژیک می‌باشد (۳۰). تجویز جینکوبیلوبا به‌طور غیرمستقیم از طریق برقراری فعالیت مجدد سیستم گلوتامینرژیک و به دنبال آن فعالیت سیستم کولینرژیک در بهبود حافظه نقش داشته و این احتمال که جینکوبیلوبا از طریق سیستم کولینرژیک بر فرآیند یادگیری و حافظه تأثیر می‌گذارد مطرح است (۳۴، ۳۵).

مطالعه Yoshitake و همکارانش بر روی اثرات مصرف جینکوبیلوبا در افزایش سطح دوپامین خارج سلولی در سطح کورتکس پره فرونتال در موش نشان داد که مصرف جینکوبیلوبا به شکل مزمن (طی ۱۴ روز) موجب افزایش سطح دوپامین در سطح پره فرونتال کورتکس مغز شده و اثرات شناختی جینکوبیلوبا و بهبود این وضعیت را مرتبط با این اثر دانسته است (۳۶). به‌طور کلی با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر و اثرات ضد افسردگی گیاه جینکوبیلوبا، به نظر می‌رسد اثرات آن در وضعیت شناختی بیماران تحت درمان با این گیاه، به بهبود وضعیت خلقی بیماران و ارتباط وضعیت خلقی با مشکلات شناختی وضعیت شناختی بیماران تا حدودی مرتبط می‌باشد.

در پایان نتیجه می‌گیریم نتایج مطالعه نشان دهنده اثرات گیاه جینکوبیلوبا در کاهش شدت اختلالات شناختی و همچنین افسردگی در بیماران افسرده تحت درمان با ECT می‌باشد. ترکیبات مختلف موجود در عصاره برگ جینکوبیلوبا از جمله فلاونوئیدها احتمالاً با مکانیسم‌های مختلف از جمله تغییر سطح نوروترانسمیترهای مانند نوراپی نفرین، دوپامین، سروتونین و استیل کولین اثرات ضد افسردگی و بهبود وضعیت شناختی خود را اعمال می‌نماید و نتایج مطالعه حاضر نشان دهنده مؤثر بودن استفاده از این ترکیب در نمونه‌های مورد بررسی از نظر اثرات ضد افسردگی و تخفیف عوارض شناختی به دنبال انجام ECT می‌باشد. انجام مطالعات تکمیلی با استفاده از مواد مؤثره موجود در این گیاه و توجه بیشتر به مکانیسم اثر این گیاه در بهبود مشکلات شناختی و خلقی بیماران پیشنهاد می‌گردد.

سپاسگزاری

این مقاله منتج از طرح پژوهشی مصوب و پایان نامه دکترای پزشکی عمومی سرکارخانم دکتر سالومه حیدری بوده، نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از مسئولان محترم معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد،

پرسنل زحمت کش بخش های روان پزشکی زنان و مردان بیمارستان هاجر شهرکرد و جناب آقای دکتر محمود رفیعیان ریاست محترم مرکز تحقیقات گیاهان دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند اعلام می نماید.

References

- Gelenberg AJ, Hopkins HS. Assessing and treating depression in primary care medicine. *Am J Med* 2007; 120(2): 105-108.
- Insel TR, Charney DS. Research on major depression. *JAMA* 2003; 289(23): 3167-3168.
- Bhatia SK, Bhatia SC. Childhood and adolescent depression. *Am Fam Physician* 2007; 75(1): 73-80.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age of -onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(6): 593-602.
- Baune BT, Miller R, McAfoose J, Johnson M, Quirk F, Mitchell D. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. *Psychiatry Res* 2010; 176(2-3): 183-189.
- Gruber S, Rathgeber K, Braunig P, Gauggel S. Stability and course of neuropsychological deficits in manic and depressed bipolar patients compared to patients with major depression. *J Affect Disord* 2007; 104(1-3): 61-71.
- Stordal K, Lundervold A, Egeland J, Mykletun A, Asbjørnsen A, Landro N, et al. Impairment across executive functions in recurrent major depression. *Nord J Psychiatry* 2004; 58(1): 41-47.
- Rush AJ, Wisniewski SR, Warden D, Luther JF, Davis LL, Fava M, et al. Selecting among second-step antidepressant medication monotherapies: predictive value of clinical, demographic, or first-step treatment features. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65(8): 870-880.
- Anderson EL, Reti IM. ECT in pregnancy: a review of the literature from 1941 to 2007. *Psychosom Med* 2009; 71(2): 235-242.
- UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361(9360): 799-808.
- Parikh SV, Segal ZV, Grigoriadis S, Ravindran AV, Kennedy SH, Lam RW, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *J Affect Disord* 2009; 117(Suppl 1): S15-25.
- Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, Nierenberg AA, Thase ME, Sackeim HA, et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26(2): 457-494.
- Tabatabaei M, Shakery M, Ebadi H.

- Evaluation of extract of ginkgo biloba (EGB) and its effect on memory of healthy volunteer students in Mashhad university. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2005; 47(86): 367-372 (Persian).
14. Sakakibara H, Ishida K, Grundmann O, Nakajima J, Seo S, Butterweck V, et al. Antidepressant effect of extracts from Ginkgo biloba leaves in behavioral models. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(8): 1767-1770.
 15. Kalkunte SS, Singh AP, Chaves FC, Gianfagna TJ, Pundir VS, Jaiswal AK, et al. Antidepressant and antistress activity of GC-MS characterized lipophilic extracts of Ginkgo biloba leaves. *Phytother Res* 2007; 21(11): 1061-1065.
 16. Dodge HH, Zitzelberger T, Oken BS, Howieson D, Kaye J. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. *Neurology* 2008; 70(19 Pt 2): 1809-1817.
 17. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD003120.
 18. Dejesus RS, Vickers KS, Melin GJ, Williams MD. A system-based approach to depression management in primary care using the Patient Health Questionnaire-9. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(11): 1395.
 19. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(7): 714.
 20. Gharaei B, Mehryar AH, Mehrabi M. Attribution style in patients with anxiety and depression comorbidity. *Iran J Psychiatry Clin Psychol* 2000; 5(20): 437-442 (Persian).
 21. Mahadevan S, Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L. Chemistry, efficacy, safety, and uses. *J Food Sci* 2008; 73(1): R14-19.
 22. Shah ZA, Pragma S, Vohora SB. Ginkgo biloba normalises stress-elevated alterations in brain catecholamines, serotonin and plasma corticosterone levels. *Eur Neuropsychopharmacology* 2003; 13(5): 321-325.
 23. Wang SJ, Chen HH. Ginkgolide B, a constituent of Ginkgo biloba, facilitates glutamate exocytosis from rat hippocampal nerve terminals. *Eur J Pharmacol* 2005; 514(2-3): 141-149.
 24. Kondratskaya EL, Pankratov YV, Lalo UV, Chatterjee SS, Krishtal OA. Inhibition of hippocampal LTP by ginkgolide B is mediated by its blocking action on PAF rather than glycine receptors. *Neurochem Int* 2004; 44(3): 171-177.
 25. Kalkunte SS, Singh AP, Chaves FC, Gianfagna TJ, Pundir VS, Jaiswal AK, et al. Antidepressant and antistress activity of GC-MS characterized lipophilic extracts of Ginkgo biloba leaves. *Phytother Res* 2007; 21(11): 1061-1065.
 26. Dimpfel W. Rat electropharmacograms of the flavonoids rutin and quercetin in comparison to those of moclobemide and clinically used reference drugs suggest antidepressive and/or neuroprotective action. *Phytomedicine* 2009; 16(4): 287-294.
 27. O'Connor DW, Gardner B, Eppingstall B, Tofler D. Cognition in elderly patients receiving unilateral and bilateral electroconvulsive therapy: a prospective, naturalistic comparison. *J Affect Disord* 2010; 124(3): 235-240.
 28. Tang WK, Ungvari GS, Leung HC. Effect of piracetam on ECT-induced cognitive disturbances: a randomized, placebo-

- controlled, double-blind study. *J ECT* 2002; 18(3): 130-137.
29. Patra KK, Coffey CE. Implications of herbal alternative medicine for electroconvulsive therapy. *J ECT* 2004; 20(3): 186-194.
30. Stough C, Clarke J, Lioyd S, Nathan P. Neuropsychological changes after 30 days Ginkgo biloba Administration in healthy participants. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4(2): 131-134.
31. Amri H, Drieu K, Papadopulos V. Use of Ginkgolide B and a Ginkgolide activated response element to control gene transcription: example of the adrenocortical peripheral type benzodiazepine receptor. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002; 48(6): 633-639.
32. Williams B, Watanabe C, Schultz P, Rimbach G, Krucker T. Age-related effects of Ginkgo biloba extract on synaptic plasticity and excitability. *Neurobiology of Aging* 2004; 25(7): 955-962.
33. Das A, Shanker G, Nath C, Pal R, Singh S, Singh HA. comparative study in rodents of standardized extracts of *Bacopa monniera* and *Ginkgo biloba*: anticholinesterase and cognitive enhancing activities. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73(4): 893-900.
34. Diamond B, Shiflett S, Feiwe L, Matheis R, Noskin O, Richards J, et al. Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81(5): 668-678.
35. Smith J, Lo Y. Studies on molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract. *Appl Microbiol Biot* 2004; (64): 465-472.
36. Yoshitake T, Yoshitake S, Kehr J. The Ginkgo biloba extract EGb 761(R) and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. *Br J Pharmacol* 2010; 159(3): 659-668.

Archive of SID