

The Role of Biomarkers in Anxiety Disorders

Zahra Behzad Basirat¹, Faezeh Yaghoubi², Nafise Hadei³, Fatemeh Davoodi-Dehaghani⁴, Amir Mohamad Behzad Basirat^{1, 2, 4*}, Batool Mousavi⁵

¹Janbazan Medical and Engineering Research Center (JMERC), Tehran, Iran

²Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

³Department of Clinical Psychology, Faculty of Humanities, Shahed University, Tehran, Iran

⁴Department of Biology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

⁵Prevention Department, Janbazan Medical and Engineering Research Center (JMERC), Tehran, Iran

Article Info:

Received: 25 Nov 2024

Revised: 13 Apr 2025

Accepted: 24 May 2025

ABSTRACT

Introduction: Anxiety disorders are among the most prevalent psychiatric illnesses, with their incidence increasing alongside the development of modern societies. The World Health Organization reports that the number of individuals affected by these disorders has increased by more than 1.5-fold in recent years. These disorders encompass a wide spectrum, including separation anxiety, selective mutism, various phobias, social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, panic disorder, and agoraphobia. Studies indicate that the prevalence of these disorders is approximately twice as high in women as in men, and unfortunately, the rates of these conditions are higher in Iran compared to many other countries. In recent years, the use of biomarkers has gained attention as a novel tool for diagnosing and better understanding psychiatric illnesses, including anxiety disorders. Biomarkers are measurable indicators that can reflect the biological state of the body or the severity of a disease. This study aims to investigate the potential role of several markers—such as cortisol, growth hormone, serotonin, insulin, testosterone, catecholamines, gamma-aminobutyric acid (GABA), glucocorticoids, immunoglobulins, fibroblast growth factor 2, and inflammatory factors, in the occurrence and exacerbation of anxiety disorders. Alterations in the levels of hormones and neurotransmitters like cortisol (the stress hormone), serotonin (mood regulator), and GABA (nervous system inhibitor) may play a significant role in the pathophysiology of anxiety disorders. Furthermore, examining the role of inflammatory factors and the immune system in these disorders can contribute to a better understanding of the biological mechanisms underlying anxiety. **Conclusion:** Changes in the levels of certain biomarkers may contribute in the development of anxiety disorders and the exacerbation of their symptoms. However, further research is necessary to establish these markers as a more precise tool for the diagnosis, prediction, and treatment of anxiety disorders.

Keywords:

1. Mental Disorders
2. Second Messenger Systems
3. Neurotransmitter Agents
4. Inflammation

*Corresponding Author: Amir Mohamad Behzad Basirat

Email: mb.amir103@gmail.com

نقش نشانگرهای زیستی در اختلالات اضطرابی

زهرا بهزاد بصیرت^۱، فائزه یعقوبی^۲، نفیسه هادئی^۳، فاطمه داودی دهاقانی^۴، امیرمحمد بهزاد بصیرت^{۴،۵*}، بتول موسوی^۵

^۱مرکز تحقیقات مهندسی و علوم پزشکی جانبازان، تهران، ایران
^۲مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیا، تهران، ایران
^۳گروه روانشناسی بالینی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران
^۴گروه زیست شناسی، واحد تهران مرکز، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
^۵گروه پیشگیری، مرکز تحقیقات مهندسی و علوم پزشکی جانبازان، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۳ خرداد ۱۴۰۴

اصلاحیه: ۲۴ فروردین ۱۴۰۴

دریافت: ۵ آذر ۱۴۰۳

چکیده

مقدمه: اختلالات اضطرابی از جمله شایع ترین بیماری های روانپزشکی هستند که شیوع آن ها همزمان با توسعه جوامع مدرن رو به افزایش است. سازمان بهداشت جهانی گزارش می دهد که تعداد افراد مبتلا به این اختلالات در سال های اخیر بیش از ۱/۵ برابر افزایش یافته است. این اختلالات طیف گسترده ای را شامل می شوند، از جمله اختلال اضطراب جدایی، لالی انتخابی، انواع فوبیا، اختلال اضطراب اجتماعی، اختلال اضطراب فراگیر، اختلال پانیک و آگورافوبیا. مطالعات نشان می دهند که شیوع این اختلالات تقریباً دو برابر بیشتر در زنان نسبت به مردان است، و متأسفانه، میزان این شرایط در ایران در مقایسه با بسیاری از کشورهای دیگر بالاتر است. در سال های اخیر، استفاده از نشانگرهای زیستی (بیومارکرها) به عنوان ابزاری نوین برای تشخیص و درک بهتر بیماری های روانپزشکی، از جمله اختلالات اضطرابی، مورد توجه قرار گرفته است. بیومارکرها شاخص های قابل اندازه گیری هستند که می توانند وضعیت بیولوژیکی بدن یا شدت یک بیماری را منعکس کنند. هدف این مطالعه بررسی نقش بالقوه چندین نشانگر - مانند کورتیزول، هورمون رشد، سروتونین، انسولین، تستوسترون، کاتکول آمین ها، گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)، گلوکوکورتیکوئیدها، ایمونوگلوبولین ها، فاکتور رشد فیبروبلاست ۲ و سیتوکین های التهابی - در بروز و تشدید اختلالات اضطرابی است. این فرضیه مطرح می شود که تغییرات در سطوح هورمون ها و انتقال دهنده های عصبی کلیدی، مانند کورتیزول (هورمون استرس اصلی)، سروتونین (تنظیم کننده حیاتی خلق و خو) و GABA (انتقال دهنده عصبی بازدارنده اصلی در سیستم عصبی مرکزی)، ممکن است نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی اختلالات اضطرابی ایفا کنند. علاوه بر این، مطالعه به دنبال بررسی نقش بالقوه فرآیندهای التهابی و اختلال در سیستم ایمنی در مکانیسم های بیولوژیکی زیربنایی این اختلالات است. **نتیجه گیری:** تغییرات مشاهده شده در سطوح بیومارکرها می تواند امکان است در ایجاد اختلالات اضطرابی و تشدید علائم مرتبط با آن ها نقش داشته باشد. با این حال، تحقیقات بیشتری برای اعتبارسنجی این نشانگرها و تثبیت سودمندی آن ها به عنوان ابزاری قابل اعتماد برای تشخیص، پیش بینی و درمان اختلالات اضطرابی ضروری است.

واژه های کلیدی:

- ۱- اختلالات اعصاب و روان
- ۲- سیستم های پیام رسان ثانویه
- ۳- عوامل انتقال دهنده عصبی
- ۴- التهاب

*نویسنده مسئول: امیرمحمد بهزاد بصیرت

پست الکترونیک: mb.amir103@gmail.com

مقدمه

ارتباط بین اختلالات روانپزشکی و بیماری‌های جسمی رابطه‌ای دوسویه و پیچیده است؛ به این معنا که افزایش شیوع و شدت اختلالات روانپزشکی می‌تواند به بروز یا تشدید بیماری‌های جسمی منجر شود و بالعکس، ابتلا به بیماری‌های جسمی نیز می‌تواند تأثیرات منفی بر سلامت روان داشته باشد و احتمال بروز یا تشدید اختلالات روانپزشکی را افزایش دهد. اختلالات خلقی و اضطرابی از جمله شایع‌ترین اختلالات روانپزشکی هستند که به طور قابل توجهی کیفیت زندگی شخصی و اجتماعی افراد را تحت تأثیر قرار می‌دهند؛ این اختلالات می‌توانند عملکردهای روزمره، روابط بین فردی و بهره‌وری در محیط کار یا تحصیل را مختل کنند (۱). بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO) در سال ۲۰۲۳، اختلالات اضطرابی به‌عنوان شایع‌ترین اختلالات روانپزشکی در سطح جهان شناخته می‌شوند. آمار سازمان (WHO) در سال ۲۰۱۹ حاکی از آن است که حدود ۳۰۸ میلیون نفر در سراسر جهان با این اختلالات زندگی می‌کنند؛ به طوری که این اختلالات تقریباً ۱۸ درصد از جمعیت بزرگسال را تحت تأثیر قرار داده و از این رو، از جمله شایع‌ترین اختلالات در حوزه روانپزشکی محسوب می‌شوند (۲). مطابق با راهنمای تشخیصی و آماری اختلال‌های روانی (DSM-5) اضطراب جدایی، سکوت انتخابی (Mutism)، انواع فوبیا، اختلال اضطراب اجتماعی^۱ (SAD)، اختلال اضطراب فراگیر^۲ (GAD)، حمله هراس (Panic)، و ازدحام هراسی (Agrophobia) در دسته اختلالات اضطرابی قرار می‌گیرند (۳). استفاده از نشانگرهای زیستی^۳ در تشخیص و درمان بیماری‌هایی مانند سرطان‌ها، بیماری‌های عفونی، دیابت، بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی مانند آلزایمر و پارکینسون (۹-۴). علاوه بر این در بیماری‌های روان پزشکی از جمله اختلالات اضطرابی، استرس پس از سانحه (PTSD) استفاده و در سال‌های اخیر به‌عنوان یک رویکرد نوین در این بیماری‌ها و روان پزشکی مورد توجه قرار گرفته است (۱۱، ۱۰). نشانگرهای زیستی می‌توانند به‌عنوان شاخص‌هایی عمل کنند که تغییرات فیزیولوژیک و پاتولوژیک مرتبط با اضطراب را شناسایی کرده و متخصصان را در ارائه درمان‌های هدفمندتر و شخصی‌سازی‌شده برای بیماران یاری رسانند (۱۲). نشانگرهای زیستی بالقوه می‌توانند در پایش اثربخشی درمان دارویی اختلالات اضطرابی نیز کاربرد داشته باشند. این نشانگرهای زیستی می‌توانند شامل فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز (BDNF) و کورتیزول در سرم، و microRNAها باشند. مطابقاً، در مایع مغزی نخاعی (CSF) نیز می‌توان نشانگرهایی

نظیر اکسی‌توسین و ۵-هیدروکسی‌اندول استیک اسید را مورد بررسی قرار داد. علاوه بر این، تغییرات ساختاری در آمیگدال و هیپوکامپ که در تصویربرداری عصبی قابل مشاهده هستند، می‌توانند نشان‌دهنده اختلالات اضطرابی باشند (۱۳). اختلالات اضطرابی معمولاً با علائمی مانند نگرانی، ترس، حمله هراسی، اضطراب و رفتارهای اجتنابی همراه است. تعدادی از اختلالات اضطرابی مانند اختلال اضطراب فراگیر (با شیوع ۶/۲ درصد در طول زندگی)، اختلال اضطراب اجتماعی (۱۳ درصد شیوع)، اختلال هراس (۵/۲ درصد شیوع) و بازاری‌هراسی از اختلالات اضطرابی شایع هستند؛ این اختلالات با علائم فیزیکی مانند تپش قلب، تنگی نفس و سرگیجه همراه اند (۱۵، ۱۴). قرار دادن نشانگرهای زیستی در فرآیند تشخیص، پتانسیل ایجاد یک سیستم طبقه‌بندی دقیق‌تر برای اختلالات روانپزشکی و بهبود تشخیص این اختلالات را فراهم می‌سازد. به طور خاص، نشانگرهای زیستی نظیر فاکتورهای التهابی می‌توانند در نهایت به توسعه درمان‌های هدفمندتر برای اختلالات اضطرابی منجر شوند (۱۶، ۱۳). هدف از این مطالعه مروری بر مطالعاتی است که نشانگرهای زیستی بر روی شدت و نوع اختلالات اضطرابی نقش دارد.

در این پژوهش ما به مطالعه مقالات منتشر شده در پایگاه‌های Google scholar، SID، Pubmed، علم نت و مگ ایران که جستجو و جمع‌آوری شد؛ پرداختیم. برای جستجو از کلید واژه‌های اختلالات اضطرابی، نشانگرهای زیستی، اختلالات اضطرابی، اختلالات روانی، نشانگرهای زیستی، عوامل انتقال‌دهنده عصبی، Anxiety.Biomarker، General anxiety، Phobia، Social anxiety disorder، disorder استفاده شد. با تمرکز بر مطالعات بررسی شده؛ ۱۰۰ مقاله با توجه به محدوده سال‌های ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۴ و اهداف این پژوهش انتخاب و مورد بررسی قرار گرفت.

بر اساس مطالعات سال‌های اخیر و با توجه به اهمیت نشانگرهای زیستی در بروز و تشدید اختلالات اضطرابی (۱۶)، این مطالعه به بررسی اجمالی برخی از نشانگرهای زیستی برجسته پرداخته و آن‌ها را در دسته‌های هورمون‌ها، انتقال‌دهنده‌های عصبی، فاکتورهای بزاقی، گلوکوکورتیکوئیدها و فاکتورهای التهابی طبقه‌بندی نموده است. شرح تفصیلی این دسته‌بندی‌ها در ادامه ارائه شده و خلاصه‌ای از نشانگرهای زیستی مورد بحث در جدول ۱ قابل مشاهده است.

هورمون‌ها

ترشحاتی که از غدد درون ریز بدن تولید میشوند و عملکردهای تنظیمی دارند از سال ۱۹۰۵ به نام هورمون

¹ Social anxiety disorder

² Generalized anxiety disorder

³ Biomarkers

به اختلال در ریتم شبانه‌روزی و بی‌نظمی‌های خواب می‌شود. این اختلالات در تنظیم کورتیزول می‌تواند به مقاومت به گلوکوکورتیکواستروئید (GC) به دلیل حساسیت‌زدایی گیرنده‌های GC و عدم پاسخ مطلوب به کورتیزول منجر شود. در نتیجه، این فرضیه مطرح است که بیش‌فعالی محور HPA و مقاومت ناشی از آن به GC، ممکن است نمایانگر پیوند بین استرس مزمن و اختلال افسردگی اساسی باشد. افزون بر این، قرار گرفتن در معرض استرس مزمن، التهاب پایدار و حل‌ناپذیری را در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌کند، که می‌تواند در بروز علائم افسردگی نقش داشته باشد (۲۶، ۲۷). مطالعات بسیاری اهمیت کورتیزول خون، کورتیزول بزاقی و کورتیزول ادراری را به‌عنوان نشانگرهای زیستی استرس حاد مورد تایید قرار داده‌اند. علاوه بر این نشان داده شده است؛ هورمون کورتیزول در افرادی که در معرض عوامل استرس‌زا قرار می‌گیرند، افزایش می‌یابد. علاوه بر این افزایش سطح کورتیزول ادرار به‌عنوان یک عامل در بروز پاسخ‌های استرسی و اختلالات مرتبط شناخته می‌شود که در طولانی‌مدت باعث ایجاد اختلال اضطرابی و تشدید علائم این اختلالات گردد. محققان اظهار داشتند که با کاهش عامل استرس‌زا، سطح کورتیزول صبحگاهی در بزاق نیز کاهش می‌یابد (۲۸).

هورمون رشد (GH)

هورمون رشد انسانی^۴ (HGH)، همچنین به‌عنوان سوماتوتروپین شناخته می‌شود، یک پلی‌پپتید تک زنجیره‌ای ۱۹۱ اسید آمینه است که توسط سلول‌های سوماتوتروپیک در غده هیپوفیز قدامی تولید می‌شود (۲۹). مطالعات زیادی نشان داده است که اضطراب و افسردگی در کودکان و بزرگسالان مبتلا به کمبود هورمون رشد شیوع بیشتری دارد (۳۰-۳۴). بر اساس مطالعه‌ای که بر روی موش‌های دچار کمبود هورمون رشد انجام شد، مشخص گردید که این موش‌ها مستعد ابتلا به اختلالات روانپزشکی از جمله استرس، افسردگی و اضطراب هستند. به‌علاوه، نتایج نشان داد که اختلال در ترشح هورمون رشد با افزایش شیوع اختلالات اضطرابی و سایر بیماری‌های اعصاب و روان مرتبط است. سیگنال‌دهی گیرنده هورمون رشد (GHR) در آمیگدال مغز، با حافظه ترس که یکی از جنبه‌های اختلالات استرسی است، ارتباط دارد. نتایج این آزمایش نشان داد که حذف گیرنده هورمون رشد در نوروهای سوماتواستاتین، رفتار اضطرابی را در موش‌های نر افزایش می‌دهد، در حالی که این اثر در موش‌های

شناخته شده‌اند (۱۷). هورمون‌ها در کل بدن از جریان خون در حرکت‌اند تا پیام‌های بدن را منتقل کنند. بنابراین اختلال در عملکرد هورمون‌ها منجر به انواع بیماری‌ها از جمله سرطان‌ها، بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی و بیماری‌های روانپزشکی مانند اختلالات اضطرابی خواهند شد (۱۸). در ادامه این مطالعه، به بررسی نقش برخی از هورمون‌های موثر در اختلالات اضطرابی و زیرگروه‌های تشخیصی مرتبط با این اختلالات پرداخته می‌شود.

کورتیزول

کورتیزول هورمونی است که عمدتاً توسط قشر آدرنال تولید می‌شود، به این معنی که سطح کورتیزول سرم بین ساعت ۷ صبح تا ۸ صبح در بالاترین حد خود قرار دارد و در ریتم شبانه‌روزی، کورتیزول به‌عنوان یک الگوی تناوبی شناخته می‌شود (۱۹). تنظیم کورتیزول برای بهزیستی خوب جسمی و روانی، هماهنگی شبانه‌روزی ضروری است و اختلال در فعالیت شبانه‌روزی با پیامدهای مختلف فیزیولوژیکی، روانی مرتبط است (۲۰). کورتیزول به‌عنوان هورمون استرس شناخته شده است و هنگامی که فرد در معرض فشارهای روانی و عاطفی یا جسمی قرار می‌گیرد، غدد فوق کلیوی مقادیر بیشتری کورتیزول تولید می‌کنند (۲۱). کورتیزول یکی از اصلی‌ترین نشانگرهای زیستی مرتبط با اضطراب است (۲۲). شواهد پژوهشی حاکی از آن است که بیماران مبتلا به اختلالات اضطرابی عموماً سطوح بالاتری از هورمون کورتیزول را نشان می‌دهند. این افزایش در سطح کورتیزول می‌تواند منجر به تشدید علائم اضطراب و ایجاد تغییرات ساختاری در مناطق مغزی کلیدی نظیر هیپوکامپ و آمیگدال گردد. مطالعات متعددی به بررسی ارتباط بین استرس حاد و شدید با فعال‌سازی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) پرداخته‌اند (۲۳). علاوه بر این، تحقیقات نشان می‌دهند که کورتیزول در استرس مزمن، بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی و اختلالات روان‌پزشکی نقش دارد. استرس مزمن از دیرباز به‌عنوان یک عامل اساسی در بیماری‌های روان‌پزشکی مورد توجه بوده است، که این فرآیند با اختلال در محور HPA و متعاقباً افزایش بیش از حد سطوح کورتیزول همراه است. این وضعیت می‌تواند منجر به آغاز و پیشرفت استرس مزمن شده و زمینه‌ساز بروز بیماری‌های مزمن دیگر، از جمله میگرن با دردهای فزاینده، گردد (۲۴، ۲۵). مطالعات حاکی از آن است که استرس مزمن موجب آزادسازی مداوم کورتیزول در طول دوره بیماری می‌گردد، که به نوبه خود منجر

^۴ Human growth hormone

جدی مانند بی‌خوابی، اضطراب یا افسردگی می‌شود که بر کیفیت کلی زندگی بیمار تأثیر منفی می‌گذارد (۴۱). سروتونین در سیستم عصبی مرکزی به‌عنوان یک انتقال دهنده عصبی و تعدیل کننده عصبی مهم شناخته شده است که عملکردهای فیزیولوژیکی مختلف مانند احساس درد، شناخت و احساسات به ویژه اضطراب و افسردگی را تنظیم می‌کند (۴۲). یکی از گیرنده‌های سروتونین، گیرنده HT2-5 است که به‌عنوان گیرندهٔ این پیام‌رسان عصبی درون‌زا شناخته می‌شود. شواهد نشان می‌دهد که فعال شدن بیش از حد مسیرهای HT2-5 با اضطراب ارتباط دارد و در پیشرفت GAD نقش دارد. نشان داده شده است که داروهای ضد اضطراب در این سیستم عملکرد خود را کاهش می‌دهند و مطالعات تجربی غیر داوطلبانه نشان می‌دهد که مسدودکننده‌های HT2-5 و آگونیست‌های آن، اثرات پیش‌بینی شده‌ای بر اضطراب شرطی دارند (۴۳، ۴۲).

هورمون تیروئید

مشخص شده است که بین عملکرد مغز و سطح هورمون تیروئید رابطه وجود دارد (۴۴). گیرنده‌های درون‌جمجمه‌ای و واکنش‌های بیوشیمیایی مغزی، ارتباط تنگاتنگی با هورمون‌های تیروئیدی دارند؛ به گونه‌ای که ارتباط معنی‌داری بین سطح هورمون تیروئید و بروز علائم اضطراب و افسردگی در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید مشاهده می‌شود. بررسی‌ها نشان داده‌اند که شیوع اختلال اضطراب، افسردگی اساسی و سایکوز به ترتیب در حدود ۳۰ درصد، ۴۰ درصد و ۵ درصد از بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید گزارش شده است. همچنین، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد اختلال عملکرد تیروئید می‌تواند بر خلق و خو و سیر بالینی اختلالات خلقی اثرگذار باشد (۴۵، ۴۶). در یک مطالعه بر روی ۷۶ بیمار مبتلا به کم‌کاری تیروئید، از پرسشنامه‌های BDI^{۱۱} و BAI^{۱۲} به منظور ارزیابی میزان اضطراب و افسردگی استفاده شد. نتایج نشان داد که حداقل افسردگی خفیف در ۵۴/۵ درصد از گروه اول، ۴۱/۷ درصد در گروه دوم و ۳۳/۳ درصد از گروه سوم تشخیص داده شد. علاوه بر این نتایج آماری از تست‌های اختلال اضطرابی و افسردگی نشان داد که افراد مبتلا به کم‌کاری تیروئید دارای اختلالات اضطرابی و افسردگی بیشتری نسبت به گروه کنترل هستند (۴۷). اختلالات تیروئید به‌عنوان عوامل مؤثر بر سلامت روان شناخته شده‌اند و می‌توانند منجر به اختلال در عواطف و شناخت شوند. تغییرات در عملکرد تیروئید، چه به صورت افزایش (هیپرتیروئیدی) و

ماده مشاهده نمی‌شود (۳۵). پژوهش‌های دیگر نشان داده‌اند که مناطق مغزی شامل هیپوتالاموس، هیپوکامپ، آمیگدال و برخی هسته‌های مغزی، که از ساختارهای مرتبط با اختلالات روانپزشکی هستند، حاوی نورون‌هایی می‌باشند که به طور مستقیم با هورمون رشد (GH) مرتبط است (۳۶). نتایج حاصل از مطالعات انجام شده بر روی کودکان مبتلا به کمبود هورمون رشد^۵ (GHD) نشان داد که این کمبود می‌تواند منجر به بروز اختلال اضطراب فراگیر^۶ (GAD) و اختلال اضطراب اجتماعی^۷ (SAD) در این افراد شود. در این مطالعات مشخص گردید که کودکان مبتلا به GHD در مقایسه با افراد سالم، بار GAD و SAD بالاتری را نشان می‌دهند. با این حال، دریافت درمان‌هایی که سطح هورمون رشد را در این کودکان افزایش داد، منجر به کاهش چشمگیر GAD و SAD در این بیماران شد (۳۷، ۳۴). شایان ذکر است، در یک مطالعه که به بررسی بیماران مبتلا به آکرومگالی^۸ (شرایطی که در آن غده هیپوفیز مقادیر بالایی از هورمون رشد ترشح می‌کند) پرداخته بود، نتایج نشان داد که افزایش سطح هورمون رشد در این بیماران با افزایش اضطراب و افسردگی در مقایسه با بیماران مبتلا به اختلالات بدنی مزمن دیگر و گروه‌های کنترل غیر آکرومگالی با بیماری‌های مشابه همراه است. با این حال، پس از جراحی هیپوفیز که منجر به کاهش میزان هورمون رشد در بیماران آکرومگالی شد، بهبود قابل توجهی در وضعیت افسردگی آن‌ها مشاهده گردید (۳۸). بر اساس نتایج حاصل از این مطالعات، می‌توان استنباط نمود که اختلال در سطح بیان هورمون رشد (اعم از افزایش یا کاهش)، می‌تواند زمینه‌ساز بروز اضطراب گردد.

سروتونین

مطالعات متعددی در ۵ سال اخیر نشان داده‌اند که سروتونین (HT-۵) با اختلالات اضطرابی مرتبط است. به همین دلیل، داروهای خط اول درمان برای اغلب اختلالات اضطرابی، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین^۹ (SSRIs) هستند. افزایش سطح سروتونین می‌تواند منجر به بروز حملات پانیک و تشدید اختلالات اضطرابی گردد. یک مطالعه مروری نیز نشان داده است که بیان بیش از حد سروتونین با افزایش شیوع اختلال اضطراب اجتماعی و استرس همراه است (۳۹، ۴۰). درد مزمن دردی طولانی مدت است که اغلب در طول بیماری‌های مزمن یا پس از بهبودی از بیماری یا آسیب ادامه می‌یابد و اغلب باعث عوارض جانبی

⁵ Growth Hormone Deficiency

⁶ Generalized anxiety disorder

⁷ Social anxiety disorder

⁸ Acromegaly

⁹ Selective serotonin reuptake inhibitors

¹⁰ Beck Depression Inventory

¹¹ Beck Anxiety Inventory

درمان با مسدودکننده‌های گیرنده آندروژن (AR) در بیماران مبتلا به سرطان پروستات با افزایش سطح اضطراب همراه است که با قطع درمان، این سطح کاهش می‌یابد. در زنان نیز، کاهش سطح تستوسترون بزاقی با افزایش علائم اضطرابی در طول روز مرتبط است. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که تستوسترون از طریق گیرنده‌های آندروژن (AR) عملکردی، اثرات ضد اضطرابی در موش‌ها اعمال می‌کند (۵۴). تستوسترون (TRT) مهم‌ترین هورمون در سلامت مردان است. پیری با کمبود تستوسترون به دلیل کاهش سطح تستوسترون مرتبط با تولید کم بیضه، عوامل ژنتیکی، چاقی و بیماری مشخص می‌شود. درمان جایگزینی تستوسترون با بازبازی سطوح طبیعی تستوسترون سرم در مردان، منجر به افزایش میل جنسی و سطح انرژی، بهبود تراکم استخوان، افزایش قدرت و حجم عضلانی و همچنین اثرات محافظتی قلبی عروقی می‌گردد (۵۵). اختلال اضطراب اجتماعی (SAD) با شیوع ۱۳ درصدی در طول عمر، دومین اختلال اضطرابی شایع محسوب می‌شود. تستوسترون رفتارهای اجتماعی سازگانه را در موقعیت‌های چالش‌برانگیز اجتماعی، به ویژه در شرایطی که جایگاه اجتماعی فرد در معرض تهدید قرار می‌گیرد، تقویت می‌کند. در مقابل، اجتناب اجتماعی، که یکی از نشانه‌های اصلی اختلال اضطراب اجتماعی است، با سطوح پایین تستوسترون در این افراد مرتبط است (۵۶). در یک مطالعه بر روی ۵۵ فرد مبتلا به SAD، تجویز ۰/۵ گرم تستوسترون منجر به کاهش قابل توجه علائم اختلال پس از سه روز گردید. این اثر در افرادی که مدت زمان طولانی‌تری به اختلال مبتلا بودند، بارزتر بود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که تستوسترون می‌تواند به‌عنوان یک استراتژی تقویتی مؤثر در مواجهه درمانی اختلال اضطراب اجتماعی مورد استفاده قرار گیرد (۵۷، ۵۶).

فاکتورهای بزاقی

استرس روانی تعادل هومئوستاتیک بدن را در ابعاد گوناگون، از جمله سیستم ایمنی، بر هم می‌زند. شدت این اختلالات بسته به عواملی نظیر سن و جنسیت، متغیر است. از این رو، استفاده از نشانگرهای زیستی قابل دسترس، به منظور ارزیابی این تغییرات در گروه‌های آسیب‌پذیر، به ویژه کودکان، از اهمیت بسزایی برخوردار است. بزاق به‌عنوان یک محیط زیستی امیدبخش، در ارزیابی استرس‌های حاد و مزمن و اختلالات اضطرابی مورد توجه قرار گرفته است. چندین نشانگر زیستی ایمنی بزاقی، نظیر کورتیزول، آلفا آمیلاز بزاقی (SAA)، ایمونوگلوبولین A ترشحی (sIgA) و اوپیورفین (OPI)، به‌عنوان شاخص‌های حساس و قابل اعتماد برای ارزیابی استرس روانی در

چه کاهش (هیپوتیروئیدی)، می‌تواند باعث بروز اختلالات خلقی گردد. از این رو، توصیه می‌شود که پیش از تجویز هرگونه داروی ضد افسردگی، ارزیابی عملکرد تیروئید توسط پزشکان انجام شود، زیرا حتی کم‌کاری تیروئید خفیف نیز می‌تواند با علائم افسردگی همراه باشد (۴۸). یکی از رایج‌ترین اشتباهاتی که رخ می‌دهد این است که پزشکان مربوطه به دنبال هیچ‌گونه بیماری روانپزشکی در چنین بیمارانی نیستند، در صورتی که مطالعات نشان داده‌اند که سطوح T_4^{12} ، T_3^{12} و هورمون محرک تیروئید (TSH)^۴ در بیماران افسردگی به‌طور قابل توجهی به هم ریخته است (۴۹). اختلالات خلقی و اضطرابی در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید شیوع بیشتری دارد. در موارد کم‌کاری تیروئید حاد، اختلالات اضطرابی در حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد از بیماران رخ می‌دهد (۵۰). بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت بالینی، می‌توانند با اضطراب، تحریک پذیری، تمرکز ضعیف و یادگیری ضعیف در مقایسه با افراد عادی ظاهر شوند (۵۱). پرکاری تیروئید یکی از شایع‌ترین اختلالات تیروئید است. پرکاری تیروئید اغلب می‌تواند با علائمی مطابق با بیماری‌های اعصاب و روان ظاهر شود. به علاوه، برای افراد مبتلا به پرکاری تیروئید، رعایت معیارهای تشخیصی اختلالات روانپزشکی غیرمعمول نیست (۵۲). مطالعه‌ای در هند بر روی ۷۵ زن مبتلا به پرکاری تیروئید نشان داد که این افراد میزان بالایی از اختلالات روانپزشکی را تجربه می‌کنند. به طور خاص، ۶۰ درصد از شرکت‌کنندگان مبتلا به یکی از اختلالات اضطرابی (اجتماعی، آگورافوبیا، پانیک) بودند. نکته قابل توجه این بود که درمان پرکاری تیروئید با کاهش شیوع اختلالات روانپزشکی و همچنین کاهش خطر خودکشی همراه بود. بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید در مقایسه با گروه کنترل یوتیروئیدی، نمرات بالاتری در مقیاس اضطراب همیلتون (HAM-A) کسب کردند. پس از درمان پرکاری تیروئید، شیوع آگورافوبیا و حملات پانیک در گروه مبتلا به پرکاری تیروئید کاهش یافت (۵۳).

تستوسترون

اختلالات اضطرابی در طول عمر، تقریباً ۲۸ درصد از جمعیت را تحت تأثیر قرار می‌دهند. شیوع این اختلالات در زنان بیشتر از مردان است و این تفاوت جنسیتی از دوران بلوغ آغاز می‌شود که این امر نقش احتمالی هورمون‌های جنسی، به ویژه تستوسترون، در بروز اختلالات اضطرابی را مطرح می‌سازد (۳۴). مطالعات نشان می‌دهند که کاهش سطح تستوسترون با افزایش سن در مردان با بروز اختلالات اضطرابی مرتبط است. مردان مبتلا به هیپوگنادیسم نیز شیوع بیشتری از اختلالات اضطرابی را نشان می‌دهند که این علائم با تجویز تستوسترون آگزوژن بهبود می‌یابند. همچنین،

¹² Triiodothyronine

¹³ Thyroxine

¹⁴ Thyroid stimulating hormone

بزرگسالان مورد استفاده قرار می‌گیرند (۵۸). با توجه به محدودیت مطالعات در زمینه بررسی اثر عوامل بزاقی در اختلالات اضطرابی و با در نظر گرفتن نقش اساسی این فاکتورها در انواع استرس‌ها (که خارج از محدوده این پژوهش است)، در ادامه به نقش برخی از این فاکتورها در اختلالات اضطرابی پرداخته می‌شود (۶۱-۵۹).

ایمونوگلوبولین A (IgA)

IgA^{۱۵} یک گلیکوپروتئین ترشح شده، بخشی از سیستم ایمنی تطبیقی است که با سایر عوامل دفاعی موکوسی ارثی مانند آلفا آمیلاز، لاکتوفرین و لیزوزیم به صورت هم افزایی عمل می‌کند. به طور مشابه، مانند کورتیزول، IgA در صبح به اوج خود می‌رسد و سپس به تدریج تا عصر کاهش می‌یابد. استرس حاد آزادسازی IgA را افزایش می‌دهد، در حالی که استرس مزمن یک اثر بازدارنده دارد و بر توانایی سیستم ایمنی برای محافظت از بدن در برابر بیماری تأکید می‌کند. استرس می‌تواند سیستم ایمنی را تضعیف کرده و از تولید ایمونوگلوبولین‌ها جلوگیری کند (۵۸). IgA دسته‌ای از آنتی بادی‌های موجود در غشاهای مخاطی است که اولین عامل دفاعی بدن در تماس با یک پاتوژن عفونی یا یک آلرژن است. سطح IgA در بزاق نیز در پاسخ به عوامل روانشناختی، مانند خلق مثبت (افزایش) و منفی (کاهش) یا محرک‌های استرس‌زا (کاهش) تغییر می‌کند. مطالعات حیوانی نشان داده است که سطوح IgA پس از استرس طولانی مدت و حاد کاهش می‌یابد. در مطالعه سیستماتیک بررسی شده است که سطح IgA در پاسخ به استرس حاد و اختلالات اضطرابی افزایش می‌یابد (۶۲). ثابت شده است که استرس و اضطراب مزمن در انسان با فعال شدن محور HPA (که با افزایش غلظت کورتیزول بزاقی اندازه‌گیری می‌شود که با کاهش فعالیت سیستم ایمنی که با کاهش غلظت IgA و لیزوزیم بزاق اندازه‌گیری می‌شود مرتبط است حتی مطالعات محدودی به این نتیجه رسیده اند که بین استرس درک شده، علائم افسردگی و اضطراب با سطح پایین ایمونوگلوبولین A بزاقی رابطه قوی وجود دارد (۶۳).

فاکتور رشد فیبروبلاست ۲ (FGF-2)

فاکتور رشد فیبروبلاست ۲ (FGF2)^{۱۶} یک پروتئین نوروتروفیک است که به‌عنوان یک نشانگر زیستی برای اختلالات اضطرابی و استرس، که جزء مهمی از بار جهانی بیماری را تشکیل می‌دهند، دخیل است. فاکتور رشد فیبروبلاست ۲- یک عامل میتوزن برای انواع سلول‌های مختلف است که در غدد بزاقی وجود دارد و در تعدادی از فعالیت‌های فیزیولوژیکی مرتبط با ترمیم عصبی و تنظیم استرس دخالت دارد. این فاکتور به‌عنوان تنظیم کننده درون‌زا بیان ترس شناخته

شده است. در مطالعات که روی موش‌ها انجام شده است و نشان می‌دهند که FGF-2 یک نشانگر زیستی امیدوارکننده برای حساسیت به اختلالات اضطرابی می‌باشد (۶۳). همچنین در برخی از مطالعات که روی موش بررسی شده بود نشان دادند که استرس حاد منجر به افزایش FGF-2 در هیپوکامپ مغز موش‌ها شد؛ بنابراین FGF-2 می‌تواند به‌عنوان نشانگر زیستی استرس استفاده شود (۶۴). علاوه بر این مطالعات محدودی که بر انسان‌هایی که تحت استرس قرار گرفته بودند نشان داد که سطح FGF-2 در آن‌ها افزایش یافت. این یافته‌ها نشان می‌دهد که FGF-2 در پاسخ به استرس انسان نقش دارد و سطوح بالاتر و واکنش‌پذیری FGF-2 ممکن است با فرآیندهای شناختی محافظتی پس از قرار گرفتن در معرض استرس مرتبط باشد (۶۵).

اوپیورفین (OPI)

اوپیورفین^{۱۷} یک پپتید بزاقی با خواص ضد درد و ضد افسردگی است (۶۶). ارتباط HPA، سیستم عصبی خودکار و سیستم ایمنی، می‌تواند در درک بهتر مکانیسم‌های استرس مزمن، به ویژه در بیماران مبتلا به بی‌اشتهایی عصبی (Anorexia Nervosa)، نقش داشته باشد. در یک مطالعه که بر روی ۹۶ فرد مبتلا به بی‌اشتهایی عصبی انجام شد، مشخص گردید که سطح اوپیورفین در این بیماران کاهش می‌یابد (۶۶) در مطالعه دیگری نتایج نشان داد که اوپیورفین مهم ترین نشانگر زیستی بزاقی بود که در کودکانی که در معرض استرس قرار گرفته بودند، افزایش یافت. علاوه بر این اوپیورفین به‌عنوان یک پپتید ضد درد درون‌زا و مرتبط با استرس در بزرگسالان توصیف شده است. نتایج این مطالعه اظهار داشت که کودکان پیش از بلوغ (کمتر از ۱۲ سال) نیز ممکن است از طریق اوپیورفین پاسخ قابل اندازه‌گیری به استرس داشته باشند (۵۸).

انتقال دهنده‌های عصبی

انتقال دهنده‌های عصبی (نوروترانسمیترها) مولکول‌های پیام‌رسان شیمیایی هستند که سیگنال‌ها را از یک نورون (سلول عصبی) از طریق سیناپس به سلول هدف منتقل می‌کنند. این مواد نقش حیاتی در سطح دوپامین در نواحی مشخصی از مغز ممکن است منجر به تشدید علائم اضطراب گردد. این یافته‌ها در مدل‌های حیوانی و مطالعات انسانی به طور مستقل مورد تأیید قرار گرفته‌اند (۹۴، ۹۳). مطالعات حاکی از آن است که فعالیت دوپامینرژیک در مناطق مختلف مغز، به ویژه در هسته‌های دوپامینرژیک نظیر ناحیه تگمنتال و تنرال^{۱۸} و هسته اکومینس^{۱۹} در تعدیل پاسخ‌های اضطرابی نقش دارد. در حالی که افزایش فعالیت تقویت، تعدیل سیگنال‌های عصبی و حفظ عملکرد

¹⁵ ImmunoglobulinA

¹⁶ Fibroblast growth factor-2

¹⁷ Opiorphin

¹⁸ Ventral tegmental area

¹⁹ Nucleus accumbens

داروهای ضدافسردگی، ضدتشنج، ضداضطراب، آرام بخش، خواب آور و فراموش کننده می باشد. ازجمله این داروها می توان به بنزودیازپین ها اشاره کرد که با مدولاسیون آلوستریک گیرنده های گاما آمینو بوتیریک اسید نوع A (GABA_A) اثرات خود را ایجاد می کند (۸۶-۸۹).

کتکول آمین ها

کاتکول آمین ها دسته ای از هورمون ها هستند که توسط غدد فوق کلیوی تولید می شوند. این هورمون ها در پاسخ به استرس های فیزیکی یا هیجانی در بدن آزاد می شوند. مهم ترین کاتکول آمین ها شامل دوپامین، نوراپی نفرین (نورآدرنالین) و اپی نفرین (آدرنالین) هستند. به طور خلاصه، کاتکول آمین ها نقش مهمی در واکنش بدن به استرس ایفا می کنند (۹۰).

دوپامین

اختلالات اضطرابی به عنوان یکی از شایع ترین اختلالات روانپزشکی شناخته می شوند، با شیوعی متغیر بین ۲۴/۴۷ تا ۴۱/۱۲ درصد. دوپامین و سروتونین نقش مهمی در علت شناسی^{۲۱} و درمان اختلالات اضطرابی ایفا می کنند. یک مطالعه حیوانی که به بررسی بیان دوپامین در موش ها پرداخت، نشان داد که پروتئین های انتقال دهنده دوپامین (DAT) در موش های مبتلا به اختلال اضطراب اجتماعی افزایش یافته است. علاوه بر این، بررسی ها نشان داده اند که بیان همزمان دوپامین/ سروتونین در بیماران مبتلا به اختلال اضطراب اجتماعی در نواحی آمیگدال، هسته اکومبنس، دمی (Caudate)، پوتامن و تالاموس به طور معنی داری افزایش یافته است (۹۱). دوپامین در پاتوفیزیولوژی اضطراب و اختلال اجباری دخیل هستند به طوری که یک بررسی سیستماتیک نشان داد؛ بیماران مبتلا به اختلال مرتبط با اضطراب کاهش قابل توجهی در ناقل سروتونین و دوپامین در تالاموس، آمیگدال و هیپوکامپ، کاهش گیرنده های 1-HTA5 در قشر پیشانی، سینگولات، مغز میانی، هیپوکامپ، آمیگدال و اینسولا نشان دادند (۹۲). مطالعات متعددی نشان داده اند که عدم تعادل در سیستم دوپامینرژیک می تواند در پاتوژنز اختلالات اضطرابی نقش داشته باشد. به عنوان مثال، کاهش سیستم دوپامینرژیک ممکن است با کاهش نشانه های اضطراب همراه باشد، شواهدی نیز وجود دارد که سطوح بالای دوپامین می تواند با افزایش حساسیت به استرس و اضطراب مرتبط باشد. این یافته ها بر اهمیت تنظیم دقیق سطوح دوپامین در پیشگیری و درمان اختلالات اضطرابی تاکید می کنند و نشان می دهند که تعادل در فعالیت سیستم دوپامینرژیک برای حفظ حالت روانشناختی بهینه ضروری است (۹۵، ۹۶).

بهینه مغز ایفا می کنند (۶۷). اختلال در عملکرد این انتقال دهنده های عصبی می تواند منجر به اختلالات اضطرابی و دیگر اختلالات اعصاب و روان شود (۶۸، ۶۹). که این مطالعه به برخی از شایع ترین ناقل های عصبی در اختلالات اضطرابی می پردازد.

گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA)

گاما آمینو بوتیریک اسید^{۲۰} فرستنده مهاری اولیه در سیستم عصبی مرکزی است. تصور می شود که یک سوم از تمام نورون های سیستم عصبی مرکزی GABAergic هستند. GABA با غلظت نسبتاً بالایی در نخاع و در تمام نواحی مغز وجود دارد اما در نورون های خارج از CNS وجود ندارد (۷۰). نگرانی مفرط، غیرقابل کنترل و غالباً نامتناسب در مورد موضوعات مختلف، از مشخصه های اصلی یک وضعیت روانپزشکی و رفتاری تحت عنوان GAD است (۷۱). انتقال دهنده های عصبی و به ویژه نوع GABA، مدت هاست که از طریق اختلال در تنظیم فعالیت آمیگدال در مغز منجر به GAD می شوند (۷۲). GABA یک انتقال دهنده عصبی مهاری است. مطالعات متعدد نشان داده اند که اختلال در تنظیم سیستم GABA می تواند منجر به افزایش فعالیت آمیگدال در مغز شده و در نتیجه به بروز GAD منجر شود (۷۳). پس از آزاد شدن انتقال دهنده های عصبی ناشی از استرس، در شرایطی که کمبود GABA وجود دارد، بدن در دستیابی به حالت آرامش دچار اختلال می شود که این امر می تواند منجر به بروز افسردگی، بی خوابی و اختلالات خلقی گردد (۷۴، ۷۵). تغییرات در سیستم GABA با پاتوفیزیولوژی اختلالات اضطرابی مرتبط است. به طور گسترده پذیرفته شده است که بیماران مبتلا به اختلالات اضطرابی (به عنوان مثال، اختلال هراس و GAD) در مقایسه با گروه کنترل سالم، اتصال بنزودیازپین را در مناطق مختلف مغز کاهش داده اند (۷۶، ۷۷). مطالعات نشان دادند که بیماران مبتلا به اختلال هراس دارای سطوح مغزی GABA کمتری نسبت به کنترل های سالم هستند. مطالعات محدودی که غلظت GABA را در بیماران بستری مبتلا به اضطراب، در پلاسما و مایع مغزی نخاعی اندازه گیری کرده اند، نتایج متناقضی داشته اند، که این تناقض تا حدی به دلیل تفاوت ها در طراحی روش مطالعه، محل نمونه برداری بیولوژیکی و جمعیت بیمار است (۷۷، ۷۸). در مطالعات بسیاری نشان داده شده است که GABA در بسیاری از بیماری های تخریب کننده عصبی مانند آلزایمر و بیماری های روانپزشکی ازجمله اسکیزوفرنی نقش دارد علاوه بر این GABA در شدت علائم اختلالات اعصاب و روان مانند اختلالات اضطرابی، افسردگی، استرس پس از سانحه و استرس نیز موثر است (۸۵-۷۹). به همین علت این ناقل عصبی مورد هدف بسیاری از داروهای مانند

²⁰ Gamma-Aminobutyric acid

²¹ Etiology

آدرنالین و نورآدرنالین (اپی نفرین و نوراپی نفرین)

استرس و اضطراب به طور پیچیده‌ای با مکانیسم‌های آدرنرژیک در ارتباط هستند. انتشار سریع نوراپی نفرین (NE) و اپی نفرین (EPI) در پاسخ به استرس یا تروما، ارگانیسم را برای مقابله موثر با تهدیدات بالقوه آماده می‌کند. نوراپی نفرین نقش حیاتی در پاسخ بدن به رویدادهای آسیب‌زا ایفا می‌کند. اگرچه آزاد شدن NE در مغز و بدن در مواجهه با رویدادهای آسیب‌زا امری ضروری است، اختلال در عملکرد سیستم نورآدرنرژیک می‌تواند به اضطراب مزمن، حملات پانیک و اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) منجر شود (۹۷). نوراپی نفرین به‌عنوان یکی از واسطه‌های اصلی پاسخ پستانداران به استرس نقش مهمی ایفا می‌کند و مدت‌هاست در پاتوفیزیولوژی اختلالات اضطرابی و اختلال استرس نقش دارد. علاوه بر این، گیرنده‌های آدرنرژیک که نوراپی نفرین (و اپی نفرین) به آنها متصل می‌شوند، هدف درمان ضد اضطراب هستند و به دو نوع اصلی و گیرنده‌های آدرنرژیک تقسیم می‌شوند (۹۸). تعدادی پلی‌مورفیسم مرتبط در ژن‌های گیرنده‌های β آدرنرژیک وجود دارد که می‌تواند اثرات آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های β ، از جمله جهش در ژن گیرنده β_2 آدرنرژیک (ADRB2)، را تعدیل نماید. اگرچه این پلی‌مورفیسم‌ها به‌عنوان نشانگر زیستی در اختلالات اضطرابی کودکان یا بزرگسالان مورد بررسی گسترده قرار نگرفته‌اند، آگونیست‌های گیرنده β اثرات متغیر و ناهمگنی را در این اختلالات ایجاد می‌کنند. بنابراین، بررسی این موضوع که آیا این ناهمگونی در پاسخ به درمان را می‌توان بر اساس پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با عملکرد در ژن‌های کدکننده گیرنده‌های آلفا و بتا پیش‌بینی نمود، یک مسیر تحقیقاتی مهم را ارائه می‌دهد (۹۷). مطالعه‌ای که بر سطح اپی نفرین و نوراپی نفرین ادرار ۳۰ نفر از بیماران مبتلا به GABA انجام شد نشان داد که این بیماران دارای سطح بالایی از این کاتکول آمین‌ها هستند که با دارو درمانی و روش‌های درمانی با روانشناس این سطوح به طور قابل توجهی کاهش یافت و باعث بهبود اختلال اضطراب فراگیر در این افراد شد (۹۹).

فاکتورهای التهابی

شیوع هم‌زمانی اختلالات اضطرابی و افسردگی قابل

توجه است. مطالعات نشان می‌دهند که تقریباً ۷۴ درصد از بیماران مبتلا به افسردگی، علائم اضطرابی را نیز نشان می‌دهند، در حالی که حدود ۶۱ درصد از افراد مبتلا به اختلالات اضطرابی، علائم افسردگی را نیز تجربه می‌کنند (۱۰۰). در سال‌های اخیر، شواهد فزاینده‌ای حاکی از آن است که التهاب عصبی ناشی از استرس و تغییرات متعاقب آن در نواحی مغزی دخیل در تنظیم هیجان، نقش محوری در پاتوژنز بیماری‌های روانپزشکی از جمله افسردگی و اختلالات اضطرابی ایفا می‌کند. مطالعات متعددی به بررسی تاثیرات التهاب بر عملکرد آمیگدال و ارتباط بین التهاب، افسردگی و اختلالات اضطرابی مرتبط با استرس از جنبه‌های مولکولی و سلولی پرداخته‌اند (۱۰۵-۱۰۱). علاوه بر این، استرس و اضطراب هر دو به طور فزاینده‌ای با التهاب مرتبط هستند. در واقع، مشخص شده است که استرس حاد نشانگرهای التهابی (مانند سیتوکین‌های خون و بزاق) را در افراد سالم افزایش می‌دهد (۱۰۶). به طور مشابه، نشان داده شده است که استرس مزمن با افزایش نشانگرهای محیطی التهاب مانند اینترلوکین-۶ (IL-6) پلاسما همراه است. متآنالیزهای متعدد در زمینه اختلالات اضطرابی، افزایش سطوح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی محیطی نظیر اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتور نکروز تومور-آلفا ($\text{TNF-}\alpha$) را گزارش کرده‌اند. علاوه بر این، در افراد مبتلا به اختلالات خلقی و اضطرابی، سطوح بالاتری از IL-1، IL-6 و پروتئین واکنشی C (CRP) نیز مشاهده شده است (۱۰۷، ۱۰۸). به طور کلی، بیماران مبتلا به اختلالات اضطرابی (به جز آن‌هایی که بیماری مزمن جسمی دارند) غلظت بالاتری از نشانگرهای التهابی، به‌ویژه IL-1 β و $\text{TNF-}\alpha$ ، نسبت به افراد سالم دارند (۱۰۹). مطالعات تصویربرداری نشان داده‌اند که التهاب می‌تواند بر اتصالات در نواحی مختلف مغز، به ویژه در نواحی مرتبط با اضطراب مانند قشر کمربندی قدامی، آمیگدال و اینسولا، تأثیر بگذارد (۱۱۲-۱۱۰). در واقع افزایش بیان سیگنال‌های التهابی مانند سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها و پروتئین‌های التهابی سیستم عصبی مرکزی و محیطی در اختلالات اضطرابی مانند اختلال اضطراب فراگیر، اختلال هراس و انواع فوبیاها از جمله آگورافوبیا، هراس اجتماعی و غیره نشان داده شده است (۱۱۳).

دسته بندی	نشانگرهای زیستی	منبع	سال مطالعه	اختلالات اضطرابی	مدل انسانی	مدل حیوانی
هورمون ها	کورتیزول	(۲۲)	۲۰۲۱	اضطراب، فوبیاما	✓	
	هورمون رشد	(۳۴-۳۷)	۲۰۱۸	GAD SAD	✓	✓
	سروتونین	(۳۹، ۴۰)	۲۰۲۰ ۲۰۱۰	اختلالات اضطرابی، GAD	✓	
	هیپوتیروئیدیسم هورمون تیروئید	✓ ✓	(۴۷) (۵۳)	اختلالات اضطرابی که منجر به افسردگی می شود. ازدحام هراسی، حملات پنیک	✓ ✓	
	تستوسترون	(۵۶)	۲۰۲۱	SAD، اختلالات اضطرابی	✓	✓
	IgA	(۶۳)	۲۰۲۱	اختلال اضطرابی	✓	
فاکتورهای بزاقی	FGF-2	(۶۳)	۲۰۲۲	اختلال اضطرابی	✓	
	OPI	(۵۸)	۲۰۲۱	اختلال اضطرابی، استرس مزمن	✓	
انتقال دهنده عصبی	GABA	(۷۹-۸۵)	۲۰۲۱	اختلال اضطراب عمومی، SAD، GAD	✓	✓
	دوپامین	(۹۱)	۲۰۲۱	اختلال اضطراب	✓	✓
کاتکول آمین ها	آدرنالین	(۹۷)	۲۰۲۳	GAD، پنیک		✓
	نورآدرنالین	(۹۹)	۲۰۲۳	اختلال اضطراب عمومی، اضطراب مزمن	✓	
فاکتورهای التهابی	IL-1, IL-1-β, IL-6, TNF-a	(۱۰۹، ۱۱۳)	۲۰۱۹ ۲۰۲۳	SAD، GAD، ازدحام هراسی	✓	

منبع

نتیجه گیری

و اینترفرون گاما) می توانند به طور مستقیم با بروز، شدت و نوع در افراد مبتلا به انواع اختلالات اضطرابی ارتباط داشته و باعث پیشرفت اضطراب شوند؛ اگر چه در مطالعات بسیاری که بر نمونه های خون انسانی، موشی و در سطح سلولی انجام دادند ارتباطی نیافتند اما در سال های اخیر این چشم انداز که نشانگرهای زیستی بر علائم و اضطراب نقش دارند بسیار حائز اهمیت قرار گرفته است. بنابراین بررسی، اندازه گیری، شناخت و درک ما از نشانگرهای زیستی می تواند رویکردی جدید برای اهداف درمانی و تحقیقات تکمیلی تر در آینده شود. در این مطالعه که نگاهی به تاثیر نقش نشانگرهای زیستی بر اختلالات اضطرابی بود؛ تلاش شد که جنبه هایی از این تاثیرات را بررسی کنیم اما با توجه به وسعت مطالعات گذشته، اندازه گیری ها، مداخله گر ها، محدودیت ها نیاز بر این است که مطالعاتی در جهت تکمیل شدن این پژوهش در آینده انجام گردد. از طرف دیگر در بسیاری از مطالعات به خوبی ثابت شده است که هورمون ها، فاکتورهای التهابی، ناقل های عصبی و تمام مواد شیمیایی که برای انجام هدفی در جریان خون ترشح و تولید می شوند با یکدیگر در ارتباط هستند و برای تشخیص یک بیماری مانند سرطان یا بیماری های تخریب کننده عصبی نمی توان فقط یکی از این موارد را در نظر گرفت و باید ارتباط تمامی این فاکتورها و تاثیراتی که برهم می گذارند را مورد بررسی قرار داد. در بیماری های روانپزشکی نه تنها ارتباط و تاثیراتی که هورمون ها، التهاب مزمن، غدد، ناقل های شیمیایی و به طور کلی متابولیسم و کاتابولیسم های بدن را باید بررسی کرد بلکه باید رفتارها و چگونگی زندگی فرد بیمار را نیز در نظر گرفت. نکته حائز اهمیت این است که بیشتر داروهای روانپزشکی بر عملکرد و تنظیم

نزدیک به نیم میلیارد نفر در جهان از اختلالات روانی رنج می برند و بخش بزرگی از این بیماری را افراد مبتلا به اختلالات اضطرابی شامل می شوند. اضطراب یک تجربه هیجانی ناخوشایند است که باعث ایجاد علائم رفتاری در فرد مبتلا میشود، اختلالات اضطرابی با ترس بیش از حد و مداوم، نگرانی، اضطراب و اختلالات رفتاری مرتبط مشخص می شوند. اضطراب شامل پاسخ غیر عاطفی به یک تهدید است، خواه آن تهدید واقعی باشد یا غیرواقعی. انواع اختلالات اضطرابی عبارتند از: اختلال اضطراب فراگیر (GAD)، اختلال اضطراب اجتماعی و انواع فوبیها می باشد. اختلالات اضطرابی در بدن باعث تغییرات فیزیولوژیکی، بیولوژیکی در سطح سلولی و مولکولی می شود که می توان با اندازه گیری و شناخت مارکرهایی مانند: هورمون ها، مولکول ها، مدیاتورهایی التهابی دخیل در اختلالات اضطرابی باعث پیشگیری یا کمک به درمان در افراد مبتلا به اختلالات اضطرابی شود. ازجمله مهم ترین عواملی که به خوبی ثابت شده است که در اختلالات اضطرابی به سرعت دچار تغییرات و ایجاد تغییرات بعدی در طول این دسته از اختلالات می شوند، نشانگرهای زیستی هستند. نشانگرهای زیستی اهداف خاصی اند که برای اندازه گیری آنچه در یک سلول یا جاندار در یک لحظه خاص اتفاق می افتد، استفاده می شوند. در راستای مطالعات گذشته و مطابق با این مطالعه؛ نشان داده شد که نشانگرهای زیستی مانند هورمون ها (کورتیزول، هورمون رشد، سروتونین، تیروئید و تستوسترون)، نورترانسسمیترها (آمینوبوتیریک اسید و کاتکول آمین ها)، نشانگرهای زیستی بزاقی (ایمونوگلوبین A، فاکتور رشد فیبروبلاست-۲ و اوپیورفین) و فاکتورهای التهابی (اینترلوکین ها، سایتوکین ها، فاکتور نکروز تومور

داده می‌شود بر مسیرهای مختلف نشانگرهای زیستی تاثیر می‌گذارد؛ بنابراین شناخت مسیرهای نشانگرهای زیستی و همچنین تاثیراتی که این نشانگرها زیستی بر بیماری‌های اعصاب و روان می‌گذارند اهمیت دارد.

نشانگرهای زیستی تاثیر گذاشته و باعث بهبود این دسته از بیماری‌ها خواهند شد؛ همچنین در بسیاری از مطالعات نیز این موضوع به خوبی مورد بحث قرار گرفته است که داروهایی که به بیماران مبتلا به افسردگی، اختلالات اضطرابی، استرس پس از سانحه

منابع

- De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2018; 20 (1): 31-40
- Mishra AK, Varma AR, Varma A. A comprehensive review of the generalized anxiety disorder. *Cureus*. 2023 S; 15 (9).
- Wideburg S, Voss C, Ollmann TM, Kische H, Pieper L, Beesdo-Baum K. The DSM-5 panic attack specifier as a severity indicator in mental disorders—Findings from a cross-sectional epidemiological study among adolescents and young adults. *Journal of Affective Disorders Reports*. 2024; 15: 100696.
- Makoui RH, Fekri S, Ansari N, Makoui MH. Investigating the Co-Expression Rate of HER2 and HER3 Biomarkers in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 2024; 25 (9): 2979.
- Gao L, Fan J, He J, Che X, Wang X, Han C. Small Nucleolar RNAs as Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2024 23: 15330338241245939.
- Dawson D, Dominic P, Sheth A, Modi M. Prognostic value of cardiac biomarkers in COVID-19 infection: a meta-analysis. *Research square*. 2020: rs-3.
- Sheth A, Modi M, Dawson D, Dominic P. Prognostic value of cardiac biomarkers in COVID-19 infection. *Scientific reports*. 2021; 11 (1): 4930.
- Sánchez-Rosales AI, Guadarrama-Lopez AL, Gaona-Valle LS, Martinez-Carrillo BE, Valdes-Ramos R. The effect of dietary patterns on inflammatory biomarkers in adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2022; 14 (21): 4577.
- Kim KY, Shin KY, Chang KA. GFAP as a potential biomarker for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Cells*. 2023; 12 (9): 1309.
- Tidman MM, White DR, White TA. Impact of a keto diet on symptoms of Parkinson's disease, biomarkers, depression, anxiety and quality of life: a longitudinal study. *Neurodegenerative Disease Management*. 2024: 1-14.
- Reay WR, Kiltschewskij DJ, Geaghan MP, Atkins JR, Carr VJ, Green MJ, et al. Genetic estimates of correlation and causality between blood-based biomarkers and psychiatric disorders. *Science advances*. 2022;8(14):eabj8969.
- Strawn JR, Levine A. Treatment response biomarkers in anxiety disorders: From neuroimaging to neuronally-derived extracellular vesicles and beyond. *Biomarkers in neuropsychiatry*. 2020; 3: 100024.
- Łoś K, Waszkiewicz N. Biological markers in anxiety disorders. *Journal of clinical medicine*. 2021; 10(8): 1744.
- Szuhany KL, Simon NM. Anxiety disorders: a review. *Jama*. 2022; 328 (24): 2431-45.
- Hosseinpour H, Isazadegan A. Enhancing the Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy with Attentional Bias Modification to Reduce Worry and Emotion Regulation Difficulties in Women with Generalized Anxiety Disorder. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*.
- Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F, DeLorenzo C, Domschke K, Horga G, et al. Candidate biomarkers in psychiatric disorders: state of the field. *World Psychiatry*. 2023; 22 (2): 236-62.
- Tata JR. One hundred years of hormones: A new name sparked multidisciplinary research in endocrinology, which shed light on chemical communication in multicellular organisms. *EMBOreports*. 2005;6(6):490-6.
- Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The role of cortisol in chronic stress, neurodegenerative diseases, and psychological disorders. *Cells*. 2023; 12 (23): 2726.
- Mohd Azmi NA, Juliana N, Azmani S, Mohd Effendy N, Abu IF, Mohd Fahmi Teng NI, et al. Cortisol on circadian rhythm and its effect on cardiovascular system. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18 (2): 676.

20. Liu PY. Rhythms in cortisol mediate sleep and circadian impacts on health. *Sleep*. 2024; 47 (9): zsa151.
21. de Kloet ER, Joëls M. The cortisol switch between vulnerability and resilience. *Molecular psychiatry*. 2024; 29 (1): 20-34.
22. Elnazer HY, Baldwin DS. Investigation of cortisol levels in patients with anxiety disorders: a structured review. *Behavioral neurobiology of stress-related disorders*. 2014: 191-216.
23. Young ES, Doom JR, Farrell AK, Carlson EA, Englund MM, Miller GE, et al. Life stress and cortisol reactivity: An exploratory analysis of the effects of stress exposure across life on HPA-axis functioning. *Development and psychopathology*. 2021; 33 (1): 301-12.
24. Teo CH, Wong AC, Sivakumaran RN, Parhar I, Soga T. Gender differences in cortisol and cortisol receptors in depression: a narrative review. *International journal of molecular sciences*. 2023; 24 (8): 7129.
25. Osmani H, Jaber-Asl A, Rezapour R. Impact of Sleep Parameters on Job Stress Among Hospital Employees.
26. Hassamal S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories. *Frontiers in psychiatry*. 2023; 14: 1130989.
27. Esch T, Stefano GB, Frichione GL, Benson H. The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders. *Neuroendocrinology letters*. 2002; 23 (3): 199-208.
28. Iqbal T, Elahi A, Wijns W, Shahzad A. Cortisol detection methods for stress monitoring in connected health. *Health Sciences Review*. 2023; 6: 100079.
29. Brinkman JE, Tariq MA, Leavitt L, Sharma S. Physiology, growth hormone. In *StatPearls* [Internet]. 2023. StatPearls Publishing.
30. Ratku B, Sebestyén V, Erdei A, Nagy EV, Szabó Z, Somodi S. Effects of adult growth hormone deficiency and replacement therapy on the cardiometabolic risk profile. *Pituitary*. 2022; 25 (2): 211-28.
31. Martel-Duguech L, Jorgensen JO, Korbonits M, Johannsson G, Webb SM. ESE audit on management of adult growth hormone deficiency in clinical practice. *European journal of endocrinology*. 2021; 184 (2): 321-32.
32. van Bunderen CC, Olsson DS. Growth hormone deficiency and replacement therapy in adults: impact on survival. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2021; 22 (1): 125-33.
33. Yuen KC, Llahana S, Miller BS. Adult growth hormone deficiency: clinical advances and approaches to improve adherence. *Expert review of endocrinology & metabolism*. 2019; 14 (6): 419-36.
34. Akaltun İ, Çayır A, Kara T, Ayaydın H. Is growth hormone deficiency associated with anxiety disorder and depressive symptoms in children and adolescents?: A case-control study. *Growth Hormone & IGF Research*. 2018; 41: 23-7.
35. Dos Santos WO, Juliano VA, Chaves FM, Vieira HR, Frazao R, List EO, et al. Growth hormone action in somatostatin neurons regulates anxiety and fear memory. *Journal of Neuroscience*. 2023; 43 (40): 6816-29.
36. Zaffanello M, Pietrobelli A, Cavarzere P, Guzzo A, Antoniazzi F. Complex relationship between growth hormone and sleep in children: insights, discrepancies, and implications. *Frontiers in endocrinology*. 2024; 14: 1332114.
37. Nicholas LM, Tancer ME, Silva SG, Underwood LE, Stabler B. Short stature, growth hormone deficiency, and social anxiety. *Biopsychosocial Science and Medicine*. 1997; 59 (4): 372-5.
38. Algahtany M, Sharma S, Fahoum K, Jing R, Zhang S, Kovacs K, et al. The role of growth hormone in depression: A human model. *Frontiers in Neuroscience*. 2021; 15: 661819.
39. Kahn RS, Kalus O, Wetzler S, Van Praag HM. The role of serotonin in the regulation of anxiety. *Role of Serotonin In Psychiatric Disorders*. 2023: 129-60.
40. Zangrossi Junior H, Del-Ben CM, Graeff FG, Guimarães FS. Serotonin in panic and anxiety disorders. *Handbook of the behavioral neurobiology of serotonin*. 2020: 1042.
41. Bandelow B, Baldwin DS. Chapter 22. Pharmacotherapy for Panic Disorder. In *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Anxiety, Trauma, and OCD-Related Disorders 2020* (pp. 385-398).
42. Hao S, Shi W, Liu W, Chen QY, Zhuo M. Multiple modulatory roles of serotonin in chronic pain and injury-related anxiety. *Frontiers in synaptic neuroscience*. 2023; 15: 1122381.
43. Arora V, Campbell JN, Chung MK. Fight fire with fire:

Neurobiology of capsaicin-induced analgesia for chronic pain. *Pharmacology & therapeutics*. 2021; 220: 107743.

44. Nomoto S, Kinno R, Ochiai H, Kubota S, Mori Y, Futamura A, et al. The relationship between thyroid function and cerebral blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PloS one*. 2019; 14 (4): e0214676.

45. Zhao Y, Liu JC, Yu F, Yang LY, Kang CY, Yan LJ, et al. Gender differences in the association between anxiety symptoms and thyroid hormones in young patients with first-episode and drug naïve major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2023; 14: 1218551.

46. Jalilvand M, Souri R, Solimanitabar M. The effectiveness of yoga exercises on anxiety and depression in patients with psoriasis. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2021; 9 (2): 60-7.

47. Gunes NA. Evaluation of anxiety and depression in patients with thyroid function disorder. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020; 66 (7): 979-85.

48. Lekurwale V, Acharya S, Shukla S, Kumar S. Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Diseases. *Cureus*. 2023; 15 (1): e33987.

49. Medici M, Direk N, Visser WE, Korevaar TI, Hofman A, Visser TJ, et al. Thyroid function within the normal range and the risk of depression: a population-based cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014; 99 (4): 1213-9.

50. Hage MP, Azar ST. The link between thyroid function and depression. *Journal of thyroid research*. 2012; 2012 (1): 590648.

51. Fischer S, Ehlert U. Hypothalamic–pituitary–thyroid (HPT) axis functioning in anxiety disorders. A systematic review. *Depression and anxiety*. 2018; 35 (1): 98-110.

52. Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: a review. *Jama*. 2023; 330(15):1472-83.

53. Shoib S, Ahmad J, Wani MA, Ullah I, Tarfarosh SF, Masoodi SR, et al. Depression and anxiety among hyperthyroid female patients and impact of treatment. *Middle East Current Psychiatry*. 2021; 28 (1): 26.

54. Wojtas MN, Diaz-González M, Stavtseva N, Shoam Y, Verma P, Buberman A, et al. Interplay between hippocampal TACR3 and systemic testosterone in regulating anxiety-associated synaptic plasticity. *Molecular Psychiatry*. 2024; 29 (3): 686-703.

55. Barone B, Napolitano L, Abate M, Cirillo L, Reccia P, Passaro F, et al. The role of testosterone in the elderly: what do we know?. *International journal of molecular sciences*. 2022; 23 (7) :3535.

56. Hutschemaekers MH, de Kleine RA, Hendriks GJ, Kampman M, Roelofs K. The enhancing effects of testosterone in exposure treatment for social anxiety disorder: a randomized proof-of-concept trial. *Translational Psychiatry*. 2021; 11 (1): 432.

57. Hutschemaekers MH, de Kleine RA, Kampman M, Smits JA, Roelofs K. Social avoidance and testosterone enhanced exposure efficacy in women with social anxiety disorder: A pilot investigation. *Psychoneuroendocrinology*. 2023; 158: 106372.

58. Krahel A, Paszynska E, Otulakowska-Skrzynska J, Rzatowski S, Hernik A, Slopian A, et al. Salivary biomarkers (opiorphin, cortisol, amylase, and IgA) related to age, sex, and stress perception in a prospective cohort of healthy schoolchildren. *Mediators of Inflammation*. 2021; 2021 (1) : 3639441.

59. Szabo YZ, Slavish DC, Graham-Engeland JE. The effect of acute stress on salivary markers of inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity*. 2020; 88: 887-900.

60. Špiljak B, Vilibić M, Glavina A, Crnković M, Šešerko A, Lugović-Mihić L. A review of psychological stress among students and its assessment using salivary biomarkers. *Behavioral sciences*. 2022; 12 (10): 400.

61. Pearlmutter P, DeRose G, Samson C, Linehan N, Cen Y, Begdache L, et al. Sweat and saliva cortisol response to stress and nutrition factors. *Scientific reports*. 2020; 10 (1): 19050.

62. Castro-Quintas A, Palma-Gudiel H, San Martin-Gonzalez N, Caso JR, Leza JC, Fananas L. Salivary secretory immunoglobulin A as a potential biomarker of psychosocial stress response during the first stages of life: A systematic review. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2023: 101083.

63. Chojnowska S, Ptaszyńska-Sarosiek I, Kępka A, Knaś M, Waszkiewicz N. Salivary biomarkers of stress, anxiety and depression. *Journal of clinical medicine*. 2021; 10(3): 517.

64. Wang L, Li XX, Chen X, Qin XY, Kardami E, Cheng Y. Antidepressant-like effects of low-and high-molecular weight FGF-2 on chronic unpredictable mild stress mice. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2018; 11:377.

65. Bryant EM, Richardson R, Graham BM. The association between salivary FGF2 and physiological and psychological components of the human stress response. *Chronic Stress*. 2022; 6: 24705470221114787.
66. Paszynska E, Roszak M, Slopian A, Boucher Y, Dutkiewicz A, Tyszkiewicz-Nwafor M, et al. Is there a link between stress and immune biomarkers and salivary opiorphin in patients with a restrictive-type of anorexia nervosa?. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2020; 21 (3): 220-9.
67. Levite M. Neuro faces of beneficial T cells: essential in brain, impaired in aging and neurological diseases, and activated functionally by neurotransmitters and neuropeptides. *Neural Regeneration Research*. 2023; 18 (6) :1165-78.
68. de Bartolomeis A, De Simone G, De Prisco M, Barone A, Napoli R, Beguinot F, et al. Insulin effects on core neurotransmitter pathways involved in schizophrenia neurobiology: a meta-analysis of preclinical studies. Implications for the treatment. *Molecular Psychiatry*. 2023; 28 (7): 2811-25.
69. Mhanna A, Martini N, Hmaydoosh G, Hamwi G, Jarjanazi M, Zaifah G, et al. The correlation between gut microbiota and both neurotransmitters and mental disorders: A narrative review. *Medicine*. 2024;103 (5): e37114.
70. Liu X, Zhang Y, Wang Y, Qian T. Inflammatory response to spinal cord injury and its treatment. *World neurosurgery*. 2021; 155: 19-31.
71. Baldwin D, Stein MB, Hermann R. Generalized anxiety disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate. 2018.
72. Liu K. Study on the progress of three pathways in anxiety disorders. *Transactions on Materials, Biotechnology and Life Sciences*. 2024; 3: 539-47.
73. Arora I, Mal P, Arora P, Paul A, Kumar M. GABAergic implications in anxiety and related disorders. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2024;150218.
74. Savage K, Sarris J, Hughes M, Bousman CA, Rossell S, Scholey A, et al. Neuroimaging insights: Kava's (Piper methysticum) effect on dorsal anterior cingulate cortex GABA in generalized anxiety disorder. *Nutrients*. 2023; 15 (21): 4586.
75. Ren L, Fan Y, Wu W, Qian Y, He M, Li X, et al. Anxiety disorders: Treatments, models, and circuitry mechanisms. *European Journal of Pharmacology*. 2024: 176994.
76. Pallanti S, Zohar J, Kasper S, Möller HJ, Hollander E. Revisiting benzodiazepines (GABA Enhancers): a transdiagnostic and precision medicine approach. *Journal of Psychiatric Research*. 2024; 170: 65-72.
77. Lydiard RB. The role of GABA in anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003; 64: 21-7.
78. Phia WJ. The Role of GABA in Anxiety Disorders. *Journal of Science & Technology*. 2024; 5 (2): 21-7.
79. Guliás-Cañizo R, Ruíz-Leyja ED, Sánchez-Castillo H, Parodí J, Ochoa-de la Paz LD. The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous system, physiology, and pathophysiology. *Revista mexicana de neurociencia*. 2021; 22 (2): 67-76.
80. Lin J, Ling F, Huang P, Chen M, Song M, Lu K, et al. The development of GABAergic network in depression in recent 17 years: A visual analysis based on CiteSpace and VOSviewer. *Frontiers in Psychiatry*. 2022; 13: 874137.
81. Carello-Collar G, Bellaver B, Ferreira PC, Ferrari-Souza JP, Ramos VG, Theriault J, et al. The GABAergic system in Alzheimer's disease: a systematic review with meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. 2023; 28 (12): 5025-36.
82. Czapski GA, Strosznajder JB. Glutamate and GABA in microglia-neuron cross-talk in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (21): 11677.
83. Hepsomali P, Groeger JA, Nishihira J, Scholey A. Effects of oral gamma-aminobutyric acid (GABA) administration on stress and sleep in humans: A systematic review. *Frontiers in neuroscience*. 2020; 14: 559962.
84. Prévot T, Sibille E. Altered GABA-mediated information processing and cognitive dysfunctions in depression and other brain disorders. *Molecular psychiatry*. 2021; 26 (1): 151-67.
85. Sarawagi A, Soni ND, Patel AB. Glutamate and GABA homeostasis and neurometabolism in major depressive disorder. *Frontiers in psychiatry*. 2021; 12: 637863.
86. Hockenhull J, Amioka E, Black JC, Forber A, Haynes CM, Wood DM, et al. Non-medical use of benzodiazepines and GABA analogues in Europe. *British journal of clinical pharmacology*. 2021; 87 (4): 1684-94.
87. Goldschen-Ohm MP. Benzodiazepine modulation of GABAA receptors: A mechanistic perspective. *Biomolecules*. 2022; 12 (12): 1784.

88. Engin E. GABAA receptor subtypes and benzodiazepine use, misuse, and abuse. *Frontiers in Psychiatry*. 2023; 13: 1060949.
89. Nasir M, Trujillo D, Levine J, Dwyer JB, Rupp ZW, Bloch MH. Glutamate systems in DSM-5 anxiety disorders: their role and a review of glutamate and GABA psychopharmacology. *Frontiers in psychiatry*. 2020; 11: 548505.
90. Athanasiou N, Bogdanis GC, Mastorakos G. Endocrine responses of the stress system to different types of exercise. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2023; 24 (2): 251-66.
91. Hjorth OR, Frick A, Gingnell M, Hoppe JM, Faria V, Hultberg S, et al. Expression and co-expression of serotonin and dopamine transporters in social anxiety disorder: a multitracer positron emission tomography study. *Molecular psychiatry*. 2021; 26(8): 3970-9.
92. Dong MX, Chen GH, Hu L. Dopaminergic system alteration in anxiety and compulsive disorders: a systematic review of neuroimaging studies. *Frontiers in neuroscience*. 2020; 14: 608520.
93. Zarrindast MR, Khakpai F. The modulatory role of dopamine in anxiety-like behavior. *Archives of Iranian medicine*. 2015; 18(9).
94. Yang R, Ye S, Zhang S, Huang H, Zhang Y, Yang Y, et al. Serotonin and dopamine depletion in distinct brain regions may cause anxiety in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-treated mice as a model of early Parkinson's disease. *Neuroreport*. 2023; 34(11): 551-9.
95. Hjorth OR, Frick A, Gingnell M, Hoppe JM, Faria V, Hultberg S, et al. Expectancy effects on serotonin and dopamine transporters during SSRI treatment of social anxiety disorder: a randomized clinical trial. *Translational Psychiatry*. 2021; 11(1): 559.
96. Mata-Bermudez A, Trejo-Chávez R, Martínez-Vargas M, Pérez-Arredondo A, Martínez-Cardenas MD, Diaz-Ruiz A, et al. Dysregulation of the dopaminergic system secondary to traumatic brain injury: implications for mood and anxiety disorders. *Frontiers in Neuroscience*. 2024; 18: 1447688.
97. Theron V, Harvey BH, Botha T, Weinshenker D, Wolmarans DW. Life-threatening, high-intensity trauma-and context-dependent anxiety in zebrafish and its modulation by epinephrine. *Hormones and Behavior*. 2023; 153: 105376.
98. Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A, Morgan III CA, Arnsten A, Charney DS. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*. 1999; 46(9): 1192-204.
99. Hosseini E, Tadayon Z. The effectiveness of drug therapy, relaxation and compound therapy on anxiety reduction, level of epinephrine and norepinephrine among patients with generalized anxiety disorder. *Pars Journal of Medical Sciences*. 2022; 10(4): 61-8.
100. Yang W, Xiao L, Yuan Z, Huang H, Xiang Y, Liu Z, et al. Anxiety and depression in patients with physical diseases and associated factors: a large-scale field survey in general hospitals in China. *Frontiers in Psychiatry*. 2021; 12: 689787.
101. Hu P, Lu Y, Pan BX, Zhang WH. New insights into the pivotal role of the amygdala in inflammation-related depression and anxiety disorder. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(19): 11076.
102. Won E, Kim YK. Neuroinflammation-associated alterations of the brain as potential neural biomarkers in anxiety disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(18): 6546.
103. Kéri S, Kancsev A, Kelemen O. Algorithm-Based Modular Psychotherapy Alleviates Brain Inflammation in Generalized Anxiety Disorder. *Life*. 2024; 14(7): 887.
104. Ye Z, Kappelmann N, Moser S, Smith GD, Burgess S, Jones PB, et al. Role of inflammation in depression and anxiety: Tests for disorder specificity, linearity and potential causality of association in the UK Biobank. *EClinicalMedicine*. 2021; 38.
105. Sabet HS, Sabet FS, Shojaei K, Yaghoubi F, Jafarian M. Biomarkers in Traumatic Brain Injury. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2022; 11(1): 133-53.
106. Liu P, Liu Z, Wang J, Wang J, Gao M, Zhang Y, et al. Immunoregulatory role of the gut microbiota in inflammatory depression. *Nature communications*. 2024; 15(1): 3003.
107. Solmi M, Sharma MS, Osimo EF, Fornaro M, Bortolato B, Croatto G, et al. Peripheral levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-1 β across the mood spectrum in bipolar disorder: a meta-analysis of mean differences and variability. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2021; 97: 193-203.
108. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive

disorder. *Brain Behav Immun.* 2015; 49: 206-15.

109. Daviu N, Bruchas MR, Moghaddam B, Sandi C, Beyeler A. Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiology of stress.* 2019; 11: 100191.

110. Saccaro L, Schilliger Z, Dayer A, Perroud N, Piguet C. Inflammation, anxiety, and stress in bipolar disorder and borderline personality disorder: A narrative review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2021; 127: 184-92.

111. D'Alessio L, Korman GP, Sarudiansky M, Guelman LR, Scévola L, Pastore A, et al. Reducing allostatic load in depression and anxiety disorders: physical activity and yoga practice as add-on therapies. *Frontiers in Psychiatry.* 2020; 11: 520121.

112. Sepehrinezhad A, Momeni J, Gorji A, Sahab Negah S. Stress-induced immune dysfunction: implications for intrapersonal and interpersonal processes. *Neurosci J Shafaye Khatam.* 2020; 8: 93-106.

113. Goldsmith DR, Bekhbat M, Mehta ND, Felger JC. Inflammation-related functional and structural dysconnectivity as a pathway to psychopathology. *Biological psychiatry.* 2023; 93(5): 405-18.