

Review Paper

Effects of COVID-19 on Serotonin and Dopamine Levels: A Review Study



Mohammad Hashemzadeh<sup>1</sup>, \*Navid Jamali<sup>1</sup>

1. Department of Laboratory Sciences, Sirjan School of Medical Sciences, Sirjan, Iran.



**Citation** Hashemzadeh M, Jamali N. [Effects of COVID-19 on Serotonin and Dopamine Levels: A Review Study (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2022; 21(5):610-627. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.5.2834>

**doi** <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.5.2834>



## ABSTRACT

**Background and Objectives** Serotonin and dopamine are two main neurotransmitters in human body that play an important role in regulating many activities in the body. Studies have shown that SARS-CoV-2 may affect the levels and metabolism of these neurotransmitters in various ways. Therefore, the present study reviews the different mechanisms of the effect of COVID-19 on serotonin and dopamine levels and the complications caused by these changes.

**Subjects and Methods** In this review study, a search was conducted in Google Scholar, PubMed, Scopus and Web of Science databases to find related articles using the following keywords: "COVID-19", "SARS-CoV-2", "serotonin" and "dopamine".

**Results** COVID-19 can alter the serotonin and dopamine levels through various mechanisms, such as reducing the expression of angiotensin-converting enzyme 2, reducing the level of amino acids, increasing the level of inflammatory cytokines, reducing the level of vitamins, and binding to monoamine oxidase enzymes. The changes in the level of these neurotransmitters can play an important role in causing some COVID-19 related complications, such as gastrointestinal problems (diarrhea, nausea, and vomiting), mental disorders (anxiety, depression, and delirium), and increased inflammation. The use of some drugs that modulate serotonin and dopamine levels can be effective in improving some of the COVID-19 complications.

**Conclusion** Some of the complications of COVID-19 may be caused or exacerbated by changes in the levels of serotonin and dopamine. More studies are needed to determine the relationship between COVID-19 and these neurotransmitters.

**Keywords** COVID-19, Neurotransmitters, Serotonin, Dopamine, Complications

Received: 04 May 2022

Accepted: 17 Jul 2022

Available Online: 22 Nov 2022

\* **Corresponding Author:**

**Navid Jamali, PhD.**

**Address:** Department of Laboratory Sciences, Sirjan School of Medical Sciences, Sirjan, Iran.

**Tel:** +98 (936) 9105488

**E-Mail:** [jamali\\_navid@yahoo.com](mailto:jamali_navid@yahoo.com)

## Extended Abstract

### Introduction

**S**ARS-CoV-2 is an RNA virus belonging to the beta-coronavirus family, and is responsible for the COVID-19 disease, which was first reported in Wuhan, China in December 2019 and rapidly spread to other countries. COVID-19 is primarily a respiratory disease, but it can affect other body organs, including the digestive, nervous, and immune systems. The impact of COVID-19 on neurotransmitters and their complications is an important area of study. Serotonin and dopamine are two important neurotransmitters in the human body that play a vital role in regulating many activities in the digestive and immune systems, emotions, and sleep. Serotonin is stored in large amounts of platelets and is found in the digestive and central nervous systems. Serotonin can regulate vascular volume, homeostasis, and clot formation and has direct effects on the immune system function. Dopamine plays a role in motivation and reward-seeking. Dopamine imbalance has been seen in diseases such as Parkinson's, schizophrenia, and tumors such as neuroblastoma and pheochromocytoma. Some experiments have also shown that dopamine may affect some parts of the immune system. Disturbance of these neurotransmitters and existence of some lesions can be considered as the causes of COVID-19. Therefore, understanding how COVID-19 affects the levels of serotonin and dopamine is crucial for understanding the pathophysiology of COVID-19 and developing effective treatment methods. This review study aims to investigate the effect of COVID-19 on serotonin and dopamine levels.

### Methods

In this review study, a literature search was conducted in [Google Scholar](#), [PubMed](#), [Scopus](#), and [Web of Science](#) databases using the keywords "COVID-19," "SARS-CoV-2," "serotonin," and "dopamine."

### Results

COVID-19 can affect the levels of serotonin and dopamine and upset their balance different ways such as reduction in the expression of DOPA decarboxylase (DDC) enzyme and causing a deficiency in the levels of some amino acids such as tryptophan, phenylalanine, and tyrosine (which act as precursors of neurotransmitters), and in the levels of some vitamins, especially vitamin D (which is involved in the metabolic pathways of the monoaminergic system as a hormone that activates neurons). Creating

a cytokine storm by causing an increase in prolactin and inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- $\alpha$  (which have negative effects on dopamine homeostasis), binding the virus to monoamine oxidase (MAO) enzymes (which are responsible for the degradation of serotonin and dopamine) and reducing the affinity of these enzymes to their substrate, changes in intestinal microbiota, and induction of oxidative stress (which can damage neurons and affect the synthesis and release of neurotransmitters) are other possible mechanisms of the effect of COVID-19 on serotonin and dopamine levels.

Studies have shown that COVID-19 can cause dysbiosis, which refers to imbalance of microorganisms in the gut. Dysbiosis can affect the production and function of neurotransmitters. The changes in the level and function of serotonin and dopamine due to COVID-19 can lead to various physical and psychological complications. Psychological complications such as anxiety, depression, post-traumatic stress disorder, dizziness, restlessness, altered state of consciousness, addictive behaviors, and bipolar disorder are the most common complications. Gastrointestinal symptoms such as diarrhea, vomiting, and nausea are also observed in some cases. Furthermore, COVID-19 can induce hyperthermia and increased inflammation, which can lead to severe complications such as acute respiratory distress syndrome and multi-organ failure. Considering the relationship of COVID-19 and some of its symptoms with changes in the levels of serotonin and dopamine, there are some medications that can help adjust the levels of these neurotransmitters. These medications include antidepressants such as fluoxetine (which can increase serotonin levels) and serotonin receptor antagonists (which can modulate the function of serotonin receptors). Vitamin supplements, especially vitamin D and C, can compensate for the lack of amino acids and vitamins, and probiotic products can increase the production and function of neurotransmitters. There are also some herbal drugs such as curcumin that have been shown to modulate the levels of serotonin and dopamine. In addition to these drugs, exercise and music therapy can have a positive effect on the levels of serotonin and dopamine.

### Conclusion

COVID-19 can affect the levels of neurotransmitters, especially serotonin and dopamine in the following ways: Decrease in the expression of DDC enzyme, decrease in the levels of some amino acids including tryptophan, increase in inflammatory cytokines, and binding of the virus to MAO-A and MAO-B enzymes. These mechanisms cause changes in the levels of serotonin and dopamine by affecting the synthesis, release, reabsorption,

and activity of the receptors of these neurotransmitters. The decline in the functioning of serotonin and dopamine can lead to various physical and psychological complications, such as anxiety, depression, delirium, dizziness, restlessness, apathy, and sleep disorders. Gastrointestinal complications such as nausea, vomiting, diarrhea as well as hyperthermia and increased inflammation are among the most important physical consequences of COVID-19. It should be noted that the drugs that can modulate the amount or function of serotonin and dopamine are effective in improving or mitigating some of the complications of COVID-19. However, further research is needed to fully understand the relationship between COVID-19 and neurotransmitter levels and to develop more effective treatment methods.

## **Ethical Considerations**

### **Compliance with ethical guidelines**

This article is a review study with no human or animal sample.

### **Funding**

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### **Authors contributions**

Idea and design of the study and initial draft of the article: Mohammad Hashemzadeh; Supervision and revision of the article: Navid Jamali; Final version: All authors.

### **Conflicts of interest**

The authors declared no conflict of interest.

## مقاله مروری

## تأثیرات کووید-۱۹ بر سطح سروتونین و دوپامین: یک مطالعه مروری

محمد هاشمزاده<sup>۱</sup>، نوید جمالی<sup>۱</sup>

۱. گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پزشکی سیرجان، سیرجان، ایران.

Use your device to scan  
and read the article onlineCitation Hashemzadeh M, Jamali N. [Effects of COVID-19 on Serotonin and Dopamine Levels: A Review Study (Persian)]. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2022; 21(5):610-627. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.5.2834>doi <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.5.2834>

## چکیده



**مینه و هدف:** سروتونین و دوپامین، ۲ نوروترانسمیتر مهم در انسان هستند که در تنظیم بسیاری از فعالیت‌های بدن نقش مهمی بر عهده دارند. مطالعات نشان داده است که سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا-۲ ممکن است با مکانیسم‌های مختلفی بر سطح این نوروترانسمیترها و نیز متابولیسم آن‌ها تأثیر داشته باشد. از این رو مطالعه حاضر، به مرور و و عوارض ناشی از مکانیسم‌های مختلفی می‌پردازد که از طریق کووید-۱۹ بر سطوح سروتونین و دوپامین اثر می‌گذارد.

**روش بررسی:** پایگاه‌های اطلاعاتی اسکوپوس، پایمد، گوگل اسکالر، وب آو ساینس برای یافتن مقالات مرتبط با استفاده از این عبارات جست‌وجو شدند: کووید-۱۹، سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا-۲، سروتونین و دوپامین.

**یافته‌ها:** کووید-۱۹ می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مختلف همچون کاهش بیان آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲، کاهش سطح آمینواسیدها، افزایش سایتوکاین‌های التهابی، کاهش سطح ویتامین‌ها و اتصال به آنزیم‌های مونوآمین اکسیداز، سطوح سروتونین و دوپامین را تغییر دهد. تغییرات در سطح نوروترانسمیترها می‌تواند نقش مهمی در ایجاد برخی عوارض مرتبط با کووید-۱۹ همچون مشکلات گوارشی (اسهال، تهوع و استفراغ)، اختلالات روانی (اضطراب، افسردگی و هذیان) و افزایش التهاب داشته باشد. علاوه بر این، گزارش شده است که استفاده از برخی داروهای تعدیل‌کننده سطح سروتونین و دوپامین می‌تواند در بهبود برخی عوارض کووید-۱۹ مؤثر باشد.

**نتیجه‌گیری:** برخی از عوارض کووید-۱۹ ممکن است در نتیجه تغییر در سطح نوروترانسمیترهایی مانند سروتونین و دوپامین ایجاد و یا تشدید شوند. از این رو انجام مطالعات بیشتر به منظور تعیین ارتباط دقیق کووید-۱۹ با سطح نوروترانسمیترها (سروتونین و دوپامین) نیاز است.

**کلیدواژه‌ها:** کووید-۱۹، نوروترانسمیتر، سروتونین، دوپامین، عوارض

تاریخ دریافت: ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۱

تاریخ پذیرش: ۲۶ تیر ۱۴۰۱

تاریخ انتشار: ۰۱ آذر ۱۴۰۱

## \* نویسنده مسئول:

دکتر نوید جمالی

نشانی: سیرجان، دانشکده علوم پزشکی سیرجان، گروه علوم آزمایشگاهی.

تلفن: ۹۱۰۵۴۸۸ (۹۳۶) ۹۸+

رایانامه: [jamali\\_navid@yahoo.com](mailto:jamali_navid@yahoo.com)

## مقدمه

ایسکمیک، اختلالات شناختی (گاهی شدید)، و حتی آنسفالیت و نیز اختلالات روانی مانند افسردگی و روان‌پریشی را ایجاد کند [۱۱، ۱۰]. همچنین عفونت سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا-۲ می‌تواند باعث از بین رفتن نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه مغز و افزایش خطر پارکینسونیسم و یا تشدید علائم آن مانند ترمور، انجماد راه رفتن یا دیسکینزی شود [۱۲، ۱۳].

تاکنون برخی مطالعات به بررسی ارتباط کووید-۱۹ با سطح سروتونین و دوپامین و عوارض ناشی از آن پرداخته‌اند. القریشی و همکاران پیشنهاد کردند که ممکن است کووید-۱۹ از طریق افزایش سطح پرولاکتین، التهاب را افزایش دهد. همچنین در مطالعه دیگری مشخص شد که سطح سروتونین پلاسما در بیماران کووید-۱۹ که مشکلات گوارشی (اسهال) دارند، افزایش یافته است [۱۴، ۱۵]. علاوه بر این، عوارض روانی کووید-۱۹ ناشی از تأثیر این بیماری بر سطح سروتونین و دوپامین در برخی مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است [۹، ۱۵-۱۷].

مطالعه حاضر، مکانیسم‌های مختلفی را که از طریق کووید-۱۹ بر سطح سروتونین و دوپامین تأثیر می‌گذارد، بررسی خواهد کرد و به عوارض ناشی از تغییرات سطح نوروترانسمیترها اشاره خواهد داشت. همچنین در پایان به روش‌های درمانی و داروهای مناسب مرتبط با تغییرات به‌وجودآمده در سطح نوروترانسمیترها اشاره خواهد شد.

## سروتونین

سروتونین یا 5-Hydroxytryptamine که هورمون شادی نیز نامیده می‌شود، یک نوروترانسمیتر مونوآمین با فرمول شیمیایی  $C_{10}H_{12}N_2O$  است که ابتدا در دستگاه گوارش، پلاکت‌های خون و سیستم اعصاب مرکزی یافت شده است و به شخص احساس بهتری می‌دهد [۱۸]. سیستم عصبی سروتونین به‌صورت ده‌ها هزار جسم سلولی در هسته رافه<sup>۲</sup> در خط وسط ساقه مغز قرار دارد و آکسون‌های آن به طیف وسیعی از مناطق مغز از قشر مغزی گرفته تا طناب نخاع پخش می‌شود [۱۹] و به‌عنوان تعدیل‌کننده عناصر ذاتی زندگی مثل خلق‌وخو، ریتم‌های شبانه‌روزی، خواب، رفتار اجتماعی، یادگیری، اشتها و غیره نقش حیاتی بازی می‌کند [۲۰، ۲۱]. سروتونین همچنین با تأثیر بر روی قشر مغز، عملکردهای مختلفی مثل ایجاد احساس سرحالی هنگام بیدار شدن، فعال کردن بدن در هنگام صبح و سرکوب حساسیت به درد را انجام می‌دهد و هنگامی که سروتونین پایین باشد، این عملکردها دچار اختلال می‌شود.

درحالی‌که تمایل به توصیف سروتونین به‌عنوان یک محصول ساخته‌شده در مغز وجود دارد، ۹۵ درصد سروتونین در روده ساخته، ذخیره و رها می‌شود [۲۲، ۲۳]. پلاکت‌ها بزرگ‌ترین

سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا-۲ عامل بیماری کووید-۱۹ است که برای اولین بار در دسامبر ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین دیده شد و به‌سرعت در بیش از ۲۱۵ کشور و منطقه در سراسر جهان منتشر شد [۱، ۲]. این ویروس، متعلق به خانواده بتا کرونوویروس و یک ویروس پوشش‌دار با ژنوم RNA تک‌رشته‌ای است [۳]. از زمان اولین گزارش‌ها در ووهان در دسامبر ۲۰۱۹ تا تاریخ ۲۷ آوریل ۲۰۲۲، در سراسر جهان، بیش از ۵۰۲ میلیون نفر به بیماری کووید-۱۹ مبتلا شدند و بیش از ۶ میلیون نفر جان خود را بر اثر این بیماری از دست داده‌اند [۴]. اگرچه تاکنون بسیاری از مطالعات بر علائم و آثار تنفسی کووید-۱۹ متمرکز بوده‌اند، اما تأثیر این ویروس بر قسمت‌های دیگر بدن همچون سیستم عصبی، گوارش، ایمنی و غیره نیز آشکار شده است. در این میان، یکی از جنبه‌های مهم کووید-۱۹، بررسی تأثیر این ویروس بر متابولیسم نوروترانسمیترها و عوارض ناشی از آن است.

سروتونین و دوپامین، ۲ نوروترانسمیتر مهم در انسان هستند و در دسته نوروترانسمیترهای مونوآمینرژیک قرار می‌گیرند. این ۲ نوروترانسمیتر نه‌تنها در مغز، بلکه در کل بدن انسان یافت می‌شوند و در تنظیم بسیاری از فعالیت‌های بدن همچون حفظ هموستاز، احساسات، خواب، یادگیری، فعالیت سیستم ایمنی، فعالیت دستگاه گوارش و غیره نقش مهمی ایفا می‌کنند و عدم تعادل در میزان این نوروترانسمیترها عامل اصلی ایجاد تعدادی از بیماری‌های فیزیکی، روانی و نیز برخی از سرطان‌هاست [۵، ۶]. طبق مطالعات اخیر، لنفوسیت‌ها و سایر سلول‌های رده میلوئیدی نیز گیرنده‌های بسیاری را برای نوروترانسمیترها مانند سروتونین و دوپامین بیان می‌کنند [۷]. احساسات نیز نتیجه آمیختگی ۳ نوروترانسمیتر مونوآمینرژیک (سروتونین، دوپامین و نوراپی نفرین) هستند [۸].

سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا-۲ ممکن است با مکانیسم‌های مختلفی همچون تأثیر مستقیم ویروس بر سیستم اعصاب مرکزی<sup>۱</sup> یا نوروتروپیسیم، اختلالات فیزیولوژیکی، پاسخ التهابی و واکنش سیستم ایمنی، انزوای اجتماعی، مداخلات پزشکی، ناراحتی جسمی و غیره به‌صورت مستقل یا به‌صورت هم‌افزایی بر سطح نوروترانسمیترها از جمله سروتونین و دوپامین و هموستاز آن‌ها تأثیر داشته باشد [۹]. برای مثال سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا-۲ ممکن است از طریق پیاز بویایی جلوی مغز (که سرشار از نوروترانسمیتر دوپامین است و برای لذت، انگیزه و فعالیت مهم است) و یا از طریق خون به مغز دسترسی پیدا کند، سطح این نوروترانسمیترها را تغییر دهد و عوارضی مانند اختلال بویایی، التهاب چشایی، خستگی، بی‌قراری، سرگیجه، تشنج، حملات

1. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)  
2. Central Nervous System (CNS)

3. Raphe nuclei



بی‌ارزشی، خستگی، سستی، از دست دادن حافظه و افسردگی شود. همچنین محققان دریافته‌اند که سطح پایین دوپامین یا سیگنالینگ ضعیف آن برای طولانی‌مدت، می‌تواند باعث ایجاد اختلالاتی در حرکت ارادی مانند لرزش دست‌ها، کندی حرکت و حتی علائم قبل از بیماری پارکینسون شود [۱۸، ۲۰، ۳۲]. این در حالی است که افزایش بیش‌ازحد دوپامین سبب عوارضی از قبیل بی‌قراری، اضطراب، مانیا، بیش‌فعالی، بی‌خوابی، اختلال شناختی، فرسودگی، استرس و اسکیزوفرنی می‌شود [۳۳، ۳۲]؛ بنابراین تنظیم میزان دوپامین بدن به‌منظور کاهش اعتیاد، وسواس، اجبار، و طیفی از اختلال شخصیت‌ها الزامی است [۳۴]. آزمایشات اخیر حاکی از آن است که ممکن است دوپامین از طریق گیرنده‌های خود که توسط سلول‌های اپیتلیال آلوئولار، ماکروفاژهای ریه و اعصاب انتهایی ریه بیان می‌شوند، ایمنی ریه را شکل دهد [۳۵، ۳۶]. همچنین در بیماری‌های ویروسی مشخص شده است که آنزیم دوپا دکربوکسیلاز<sup>۴</sup> (آنزیم اصلی در مسیر سنتز دوپامین) باعث تنظیم منفی همانندسازی ویروس فلاری و پریده و ویروس هپاتیت C می‌شود [۳۷]. مطالعات اخیر نشان می‌دهد ارتباط بین روده و سیستم اعصاب مرکزی توسط دوپامین وساطت می‌شود که این مسئله یک موضوع داغ در ارتباط با بیماری پارکینسون است [۳۸].

### روش‌های تأثیر عفونت کووید-۱۹ بر سطح سروتونین و دوپامین

در ادامه به برخی از روش‌های احتمالی تأثیر عفونت کووید-۱۹ بر سطح سروتونین و دوپامین اشاره شده است.

#### کاهش آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۵۲

یکی از راه‌های تأثیر بر این نوروترانسمیترها به‌وسیله یک ارتباط مهم بین ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ و دوپامین دکربوکسیلاز است [۹]. آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ آنزیمی است که به‌عنوان گیرنده اصلی سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا-۲ برای ورود به سلول عمل می‌کند و دوپامین دکربوکسیلاز آنزیمی است که بیوسنتز سروتونین و دوپامین را کاتالیز می‌کند [۳۹]. تحقیقات و به‌ویژه ابزارهای تحت وب قوی که امکان ادغام و ترکیب روابط بین سطوح مختلف mRNA را در سراسر مجموعه ریزآرایه انسانی فراهم می‌کند، از نظر آماری بیشترین بیان و تنظیم مشترک در سلول‌های غیرعصبی را بین ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ و ژن دوپامین دکربوکسیلاز نشان می‌دهند [۴۰]. در همین راستا نشان داده شد گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ به مقدار زیادی در نورون‌های دوپامینرژیک بیان شده است و در بیماری پارکینسون که کمبود دوپامین وجود دارد، این گیرنده‌ها کاهش

مخزن سروتونین محیطی در غلظت‌های میلی‌مولار هستند. فعال شدن پلاکت‌ها به آزادسازی گرانول‌ها و افزایش سروتونین سیستمیک و موضعی منجر می‌شود. سروتونین نه‌تنها به تنظیم حجم عروقی، هموستاز و تشکیل لخته کمک می‌کند، بلکه اثرات مستقیم بر عملکرد سیستم ایمنی و تنظیم آن دارد [۲۴]. آندوتلیوم ریوی قادر به برداشتن و متابولیزه کردن سروتونینی است که توسط خون وریدی حمل می‌شود و در صورتی که در برداشت سروتونین توسط ریه اختلال ایجاد شود، می‌تواند سبب آسیب به ریه شود و عملکرد دفاعی ریه را مختل کند [۲۵، ۲۶]. در کنار این اثرات سروتونین، سایر فعالیت‌های محیطی مانند نقش در تنظیم هموستاز گلوکز، متابولیسم لیپید، تراکم استخوان و بیماری‌های مرتبط با سندرم متابولیک مثل چاقی و دیابت نوع ۲ نیز اخیراً در ارتباط با سروتونین عنوان شده‌اند [۲۷].

ترشح بیش‌ازحد سروتونین عامل اصلی سندرم کارسینوئید تیپیک با علائمی چون اسهال ترشچی و گرگرفتگی و همچنین واکنش‌های آلرژیک و برونکواسپاسم در سندرم کارسینوئید غیرتیپیک است [۲۵، ۲۸]. سروتونین بیش‌ازحد، همچنین مسئول فیبروز مزانتریک و فیبروز دریچه قلبی در ارتباط با بیماری پیشرفته کارسینوئید است [۲۹، ۳۰]. مطالعات فراوان نشان از نقش سروتونین در کووید-۱۹، از طریق گیرنده ۲ سروتونین (5-HT<sub>2A</sub>) و ناقل سروتونین دارد [۵]. جالب است که بعضی علائم کووید-۱۹ (خستگی، درد مفصل و قفسه سینه، سردرد، مشکلات شناختی، بثورات، افسردگی و بیماری ترومبوآمبولیتیک) در سندرم‌های مرتبط با سطح بالای غیرطبیعی سروتونین مانند سندرم کارسینوئید نیز دیده می‌شود [۵]. بنابراین پژوهشگران این فرضیه را مطرح کرده‌اند که سروتونین واسطه مولکولی احتمالی ارتباط با تظاهرات ریوی، گوارشی، قلبی، عصبی و دیگر تظاهرات سیستمیک است که مشخصه کووید-۱۹ شدید در افراد چاق و دیابتی هستند [۵].

### دوپامین

دوپامین با فرمول شیمیایی C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> با انگیزه و پاداش در ارتباط است و عدم تعادل این نوروترانسمیتر می‌تواند یک نشانگر زیستی برای شروع پیشرفت بیماری‌های مختلف مانند اسکیزوفرنی، پارکینسون و چندین سرطان مانند نوروبلاستوما و فئوکروموسیتوم باشد [۱۸، ۳۱]. دوپامین، همچنین با تمرکز، پرائزری بودن، انعطاف‌پذیری، شادی و شکل‌گیری عادت‌ها ارتباط داشته و به‌عنوان نوروترانسمیتر احساس لذت و پاداش شناخته شده است [۳۲]. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد افراد تمایل به تکرار کارهایی دارند که می‌تواند به آزادسازی دوپامین منجر شود [۳۲]. کاهش دوپامین می‌تواند توان فرد برای مدیریت استرس، تمرکز، انجام وظایف و حفظ انگیزه را خدشه‌دار کند و منجر به از دست دادن انرژی، ناامیدی، احساس

4. Dopa Decarboxylase (DDC)

5. Angiotensin-converting Enzyme 2 (ACE2)

## کمبود آمینواسیدها

یکی از تظاهرات بالینی شایع در عفونت سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا-۲، اختلال در عملکرد دستگاه گوارشی است [۵۲]. یکی از پیامدهای این اختلال، عدم جذب مواد مغذی است؛ به گونه‌ای که کاهش قابل توجهی در جذب مواد مغذی در بیماران کووید-۱۹ گزارش شده است [۵۳]. برخی از آمینو اسیدها همچون گلوتامین، گلوتامات، تریپتوفان، تیروزین و فنیل آلانین علاوه بر اینکه اجزای ساختاری پروتئین‌ها هستند، به‌عنوان پیش‌ساز نوروترانسمیترها (همچون سروتونین، دوپامین، گاما آمینو بوتیریک اسید یا گابا، نوراپی نفرین، اپی نفرین و ملاتونین) نیز عمل می‌کنند و بنابراین کمبود این مواد مغذی ممکن است به کاهش سطح نوروترانسمیترها مانند سروتونین و دوپامین منجر شود و در نتیجه افسردگی، استرس و تحریک علائم روان‌پزشکی را به دنبال داشته باشد [۵۳، ۵۴].

در توضیح مکانیسم کمبود آمینواسیدها در طی بیماری کووید-۱۹، فرض شده است که در عفونت سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا-۲، آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ که به‌عنوان عنصری کلیدی در فرایند جذب تریپتوفان عمل می‌کند، به‌دلیل استفاده ویروس از آن به‌عنوان گیرنده، ورود آمینواسید به سلول کاهش می‌یابد و منجر به کاهش جذب تریپتوفان از مواد غذایی می‌شود [۵۵]. همان‌طور که گفته شد کاهش تریپتوفان که به‌عنوان پیش‌ساز در سنتز سروتونین عمل می‌کند به کاهش سروتونین منجر می‌شود [۳۳، ۵۵]. جالب است که مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین<sup>۸</sup> در مواقعی که کمبود تریپتوفان وجود دارد نمی‌توانند به تصحیح مقدار سروتونین کمک کنند. در همین راستا، استفاده از مکمل‌های تریپتوفان احتمالاً یکی از گزینه‌های اصلی درمان کووید-۱۹ است [۵۵].

## طوفان سایتوکاینی

طبق مطالعات انجام‌شده، سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا-۲ به‌عنوان یک عامل افزایش شدید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین ۲، اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۸ عمل می‌کند که این پدیده، طوفان سایتوکاینی نامیده می‌شود [۵۶]. به‌دلیل آثار منفی سایتوکاین‌ها بر روی سنتز، بسته‌بندی، آزادسازی و بازجذب دوپامین، التهاب می‌تواند به تغییر در مسیر پیام‌رسانی دوپامین منجر شود [۵۷]. عوامل استرس‌زای مداوم مانند عفونت ممکن است به افزایش فعالیت میکروگلیاها، افزایش التهاب مرکزی و آسیب به هایپوکامپ منجر شوند که تا حدی می‌تواند افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک را در روان‌پریشی توضیح دهد [۳۳]. همچنین در ارتباط با نقش سایتوکاین‌ها در سنتز نوروترانسمیترها مشخص شده است که افزایش سایتوکاین‌ها ممکن است سبب افزایش کینورنیک اسید و در نتیجه کاهش عملکرد

یافته‌اند [۴۱]. بنابراین کاهش بیان ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ ناشی از عفونت سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا-۲ می‌تواند منجر به کاهش بیان ژن دوپامین دکربوکسیلاز شود و در نتیجه تغییر در سطح نوروترانسمیترها همچون سروتونین و دوپامین را در بیماران کووید-۱۹ به دنبال داشته باشد [۴۲]. هماهنگی بین آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ و دوپامین دکربوکسیلاز، ارتباط احتمالی بین سنتز آنژیوتانسین (۱-۷) و سنتز سروتونین و دوپامین را نشان می‌دهد [۴۰]. نتایج مطالعه پاولاک و همکاران حاکی از آن است که سطح دوپامین مغزی موش به دنبال تزریق آنژیوتانسین (۱-۷) به هیپوتالاموس موش افزایش می‌یابد [۴۳]. همچنین بندی و همکاران نشان دادند آنژیوتانسین (۱-۷) سنتز کلیوی دوپامین را تحریک می‌کند [۴۴]. موافق با این دیدگاه، سطح سروتونین خون و مغز در موش‌هایی که ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ در آن‌ها ناک شده بود کاهش یافت و این مسئله مؤید آن است که کاهش بیان ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲، می‌تواند سطح سروتونین مغز را نیز کاهش دهد [۴۵].

اطلس پروتئین انسان، بزرگ‌ترین اطلس بیان پروتئین در بافت‌های سالم انسانی در حال حاضر، نشان می‌دهد که آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ و دوپامین دکربوکسیلاز هر دو، به میزان زیادی در سلول‌های اپیتلیال روده بیان می‌شوند و بنابراین سلول‌های روده نقش مهمی در تبدیل ال دوپا به دوپامین و تنظیم سطح دوپامین خون دارند [۴۰]. با این حال تحقیقات بیشتری برای پی بردن به ارتباط دوپامین دکربوکسیلاز، آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ و سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا-۲ نیاز است.

مطالعات نشان داده‌اند که بین گیرنده‌های آنژیوتانسین و دوپامین در سلول‌های محتوای هر ۲ در بافت محیطی، تعامل وجود دارد [۴۶، ۴۷]؛ همچنین تنظیم متقابل این گیرنده‌ها در عقده‌های قاعده‌ای مانند جسم مخطط و جسم سیاه گزارش شده است [۴۸]. تعاملات ناشی از این گیرنده‌ها که به‌وسیله آنتاگونیست گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین<sup>۶</sup> و مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین<sup>۲</sup> ایجاد شده است، ممکن است مسئول نوسان پاسخ‌های رفتاری ناشی از دوپامین باشد [۴۹]. در مطالعه مرتنز و همکاران مشخص شد تحریک گیرنده نوع ۲ آنژیوتانسین ۲، سنتز دوپامین را در جسم مخطط موش کاهش می‌دهد [۵۰]. همچنین حیواناتی که در آن‌ها بیان ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ تغییر یافته است، الگوی متمایزی از فنوتیپ از قبیل اختلالات رفتاری، اختلال در سنتز سروتونین و اختلال در نوروزن را ایجاد می‌کنند [۵۱].

6. Angiotensin II receptor type 1 (AT1R)  
7. Angiotensin-converting enzyme (ACE)

8. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)

## اتصال ویروس به آنزیم‌های مونوآمین اکسیداز

سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا-۲ می‌تواند با اتصال به آنزیم‌های مونوآمین اکسیداز MAO-A و MAO-B که شبیه به گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ آن هستند، باعث کاهش میل آن‌ها به سوبسترای خود (از جمله سروتونین و دوپامین) و در نتیجه عدم تعادل در سیستم مونوآمینرژیک شود. مونوآمین اکسیدازها در پاک‌سازی و تنظیم سطح هورمون‌های مغز شامل نوروترانسمیترهای دوپامین و سروتونین نقش دارند [۶۵]. نتایج یک مطالعه شبیه‌سازی نشان داد که تشکیل کمپلکس بین پروتئین اسپایک واریانت غالب ویروس و آنزیم MAO، میل ترکیبی این آنزیم را نسبت به سوبستراهای فیزیولوژی خود کاهش می‌دهد و به تغییر در متابولیته شدن نوروترانسمیترها منجر می‌شود که کاملاً مطابق با نتایج آزمایش اندازه‌گیری فنیل اتیل آمین<sup>۱۲</sup> و دیگر متابولیت‌ها در بیماران با فرم‌های خفیف است [۱۶]. اما در ارتباط با واریانت آفریقای جنوبی ویروس<sup>۱۳</sup> تشکیل کمپلکس شدیدتر بوده است و پروتئین ویروس کمپلکس‌های پایدارتری با هر ۲ ایزوفرم MAO تشکیل می‌دهد که در مورد آنزیم MAO-B حتی از پایداری کمپلکس ویروس و گیرنده آن (آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲) نیز فراتر می‌رود [۱۶]. جالب است که این موضوع، افزایش میل MAO به سوبستراهای خود را به دنبال دارد و در نتیجه میزان بالاتری از متابولیته شدن رخ می‌دهد و کاهش سروتونین اتفاق می‌افتد که با اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی سروتونین و مشتقات آن هم‌خوانی دارد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت هر چقدر شدت کووید-۱۹ افزایش یابد، سطح سروتونین کاهش می‌یابد [۶۶]. آنزیم MAO-A مربوط به متابولیسم سروتونین و آنزیم MAO-B مربوط به متابولیسم دوپامین است (باتوجه به تمایل آن‌ها). تمایل MAO-B به دوپامین بیش از تمایل MAO-A به سروتونین است [۱۶]. بنابراین اختلالات در مسیر دوپامینرژیک نسبت به سروتونینرژیک پس از عفونت با سویه غالب ویروس بیشتر است [۱۶].

## استرس اکسیداتیو

یکی از پیامدهای کووید-۱۹، ایجاد استرس اکسیداتیو است [۶۷]. استرس اکسیداتیو نه تنها فراهمی زیستی نوروترانسمیترها را به دلیل افزایش تخریب، کاهش تشکیل و توزیع آن‌ها کاهش می‌دهد، بلکه باعث کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها می‌شود. مشخص شده است که ویتامین‌های B6، B12 و اسید فولیک نیز همراه با ویتامین C، از کوفاکتورهای آنزیمی مهم در سنتز سروتونین و دوپامین هستند که این موضوع مجدداً یادآور اهمیت ویتامین‌ها در مسیر سنتز مونوآمین‌ها نیز هست [۶۸].

گیرنده ان-متیل دی-آسپارتات<sup>۹</sup>، افزایش فعالیت مهاری هسته اکومبسنس، کاهش مهارکنندگی ناحیه تگمنتال شکمی و افزایش تولید دوپامین شوند [۵۶]. علاوه بر این مطالعات نشان می‌دهند افزایش سطح سایتوکاین‌های بدن مادر، مانند افزایش اینترلوکین ۸ (مثلاً به دلیل عفونت شدید)، خطر اختلالات طیف اسکیزوفرنی را در فرزندان بالغ افزایش می‌دهد [۵۸]. به‌طور مشابه افرادی که با سطح افزایش یافته سایتوکاین‌های ضدالتهابی مادری مانند اینترلوکین ۴، اینترلوکین ۵ و اینترلوکین ۱۳ مواجه شده بودند، به میزان قابل توجهی نسبت به روان‌پریشی در بزرگسالی کمتر مستعد بودند [۵۹]. علاوه بر این مشخص شده است که افزایش غلظت فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا<sup>۱۰</sup>، متابولیت‌های دوپامین و سروتونین را در هسته اکومبسنس بیماران اسکیزوفرنی افزایش می‌دهد [۶۰]. نتیجه مشابه در مورد دوپامین در مطالعه حیوانی نیز مشاهده شده است [۶۱].

## کمبود ویتامین‌ها

ویتامین D به‌عنوان هورمون فعال‌کننده نورون‌ها، در مسیرهای متابولیک سیستم مونوآمینرژیک شامل سروتونین و دوپامین دخیل است [۶۲]. نوسان میزان ویتامین D، سطح دوپامین و سروتونین مغز را تغییر می‌دهد [۵۴]. از آنجاکه در بیماران کووید-۱۹ شدید، سطح ویتامین D کاهش می‌یابد، بیماری کووید-۱۹ می‌تواند از این طریق نیز بر سطح سروتونین و دوپامین تأثیر بگذارد [۵۴]. همچنین، همان‌طور که قبلاً گفته شد، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از طریق پاسخ سیستم روانی عصبی غددی ایمنی<sup>۱۱</sup> (سیستم مرکزی متعادل‌کننده بدن) بر سیستم نوروترانسمیترها اثر منفی دارند و ویتامین D اثر مهاری بر التهاب دارد [۵۴]. علاوه بر این، سطح کاهش یافته کوفاکتورها مانند ویتامین C نیز ممکن است باعث اختلال در تبدیل آمینو اسیدها به نوروترانسمیترها و در نتیجه کاهش سطح سروتونین و دوپامین شود [۵۳].

## انزوای اجتماعی

مشاهده شده است که استرس و فشار انزوای اجتماعی در طول کووید-۱۹، سطح نوروترانسمیترها و حساسیت گیرنده‌ها را در مناطق زیادی از مغز تغییر می‌دهد. مطالعات نشان داده است که انزوای اجتماعی می‌تواند آزادسازی چندین نوروترانسمیتر از جمله دوپامین، سروتونین، آدرنالین، گابا و گلوتامات را مهار کند که این تغییرات، شادی را کاهش و ناراحتی و بیماری‌های روانی را در موش‌ها افزایش می‌دهد [۶۳]. اجرای برخی از برنامه‌ها مانند فاصله‌گذاری اجتماعی در طول همه‌گیری، ممکن است همراه با کاهش عملکرد دوپامین، پیامدهای رفتاری هشداردهنده‌ای را به دنبال داشته باشد [۶۴].

12. Phenylethylamine (PEA)  
13. South African (SA)

9. N-Methyl-D-aspartic Acid (NMDA)  
10. Tumour Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )  
11. Psycho Neuro Endocrin Immune (PNEI)



روان داشته باشد که از این عوارض می‌توان به ایجاد و یا تشدید اضطراب، افسردگی، اختلال استرس پس از حادثه<sup>۱۶</sup>، هذیان، سر گیجه، بی‌قراری، تغییر هوشیاری، رفتارهای اعتیادآور، اختلال دوقطبی، اسکیزوفرنی و حتی افکار خودکشی اشاره کرد [۹، ۱۵، ۶۴، ۷۵]. سروتونین و دوپامین در کنار برخی از نوروترانسمیترهای دیگر (مانند نور اپی نفرین و گابا) در ایجاد افسردگی، اضطراب و استرس تروماتیک نقش اساسی دارند [۹، ۲۱].

مطالعات زیادی در زمینه مشکلات روانی ناشی از بیماری کووید-۱۹ در سراسر جهان صورت گرفته است. به‌عنوان مثال در مطالعه فو و همکاران که به‌منظور بررسی واکنش‌های روانی ساکنان ووهان به کووید-۱۹ انجام شد، نشان داده شد که در میان افراد مورد بررسی، ۲۷/۵ درصد اضطراب، ۲۹/۳ درصد افسردگی، ۳۰ درصد اختلال خواب و ۲۹/۸ درصد پاسخ منفعل به کووید-۱۹ داشتند [۷۶]. در مطالعه صورت‌گرفته توسط نادژدا و همکاران، تظاهرات روانی کووید-۱۹ به ۳ مرحله تقسیم شد: ۱. واکنش حاد به استرس؛ ۲. مرحله انتقال؛ ۳. اختلال استرس پس از حادثه [۷۷].

در مرحله اول، حساسیت گیرنده‌های گابا نسبت به گابا به‌دلیل بار بیش از حد، کاهش پیدا می‌کند. سپس عملکرد همه سیستم‌های مونوآمینرژیک تغییر می‌کند که متعاقباً اختلال عملکرد سروتونین، دوپامین و نورآدرنالین را به دنبال دارد و غلظت کورتیزول در پلاسمای خون به‌دلیل تأثیر فیدبک منفی بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه<sup>۱۷</sup> کاهش می‌یابد [۷۷]. مطالعات نشان داده‌اند که نقص عملکرد نوروترانسمیترها و کاهش سنتز آن‌ها که به‌دلیل شرایط استرس طولانی ایجاد می‌شود، می‌تواند اختلالات مرکزی و محیطی مانند اضطراب، افسردگی، وسواس اجباری و غیره را ایجاد کند؛ اختلالاتی که در دوران بیماری کووید-۱۹ گزارش شده است [۷۸-۸۱]. همچنین این فرضیه وجود دارد که عدم توازن در آزادسازی، سنتز و تخریب مونوآمین‌هایی مثل سروتونین و دوپامین با پیشرفت هذیان به‌عنوان یکی از عوارض روانی احتمالی کووید-۱۹ ارتباط دارد [۸۲].

#### علائم گوارشی

یکی از شایع‌ترین نوروترانسمیترهای دخیل در ایجاد حالت تهوع و استفراغ در بیماری کووید-۱۹، سروتونین است [۸۳]. همچنین تحقیقات نشان داده است که یکی از مکانیسم‌های ایجاد اسهال در بیماران کووید-۱۹ تغییر در متابولیسم سروتونین است [۸۴]. در همین راستا مشخص شده است که سطح سروتونین پلازما در بیماران مبتلا به اسهال افزایش می‌یابد [۱۴، ۵- هیدروکسی

#### تغییرات میکروبیوتای روده

نشان داده شده است که کووید-۱۹ همچنین باعث تغییرات گسترده در میکروبیوتای روده به‌ویژه در بیماران مسن می‌شود [۶۹]. در مورد وجود محور مغز-روده، کم‌وبیش توافق وجود دارد. زمانی که یک ماده توسط باکتری روده تولید می‌شود می‌تواند از سد خونی مغزی عبور کند و باعث تعدیل گیرنده ان-متیل دی-آسپاراتات گلوتامات شود که به نوبه خود باعث فعال شدن سیستم دوپامینرژیک می‌شود [۷۰]. همچنین تحقیقات نشان داده است که کلستریدیوم به‌عنوان یک باکتری روده، نوروتوکسین‌های مختلفی از جمله پی-کرسول<sup>۱۴</sup> تولید می‌کند که از سد خونی مغز عبور می‌کند و با مهار دوپامین بتا هیدروکسیلاز، بر گیرنده‌های دوپامین در سراسر مغز تأثیر می‌گذارد [۷۱]. بنابراین این امکان وجود دارد که بین تغییرات میکروبیوتای القاشده توسط کووید-۱۹ و نقص در فعالیت نوروترانسمیترها، ارتباط مستقیم وجود داشته باشد [۷۰].

#### عوارض تغییرات سطح سروتونین و دوپامین

اختلالات سیستم نوروترانسمیترها در درازمدت می‌تواند اثرات مضر مستقیم و غیرمستقیم مرکزی و محیطی به همراه داشته باشد [۷۳، ۷۲]. برای مثال، مشخص شده است که کاهش سطح دوپامین به بی‌تفاوتی، بی‌لذتی، اختلال در توجه، نقص حرکتی شدید و حتی ضعف ایمنولوژیک بدن منجر می‌شود و سطح بالای دوپامین موجب علائم روان‌پریشی و بی‌قراری می‌شود [۹، ۶۴]. از طرفی، کاهش سطح سروتونین می‌تواند اختلال بویایی، اختلال چشایی و اختلال در حساسیت شیمیایی را در بیماری کووید-۱۹ توجیه کند؛ زیرا سروتونین یک تعدیل‌کننده عصبی مهم است و در نورون‌های بویایی، سلول‌های گیرنده چشایی و کانال‌های بالقوه گیرنده گذرا<sup>۱۵</sup> که در حساسیت شیمیایی دخیل‌اند، ایفای نقش می‌کند [۷۴، ۵۵]. همچنین افزایش سطح سروتونین در بیماران کووید-۱۹ که اسهال داشته‌اند و نیز در بیماران با علائم شدید کووید-۱۹ مشاهده شده است [۱۴]. علاوه بر این موارد، تغییرات این نوروترانسمیترها می‌تواند در ایجاد اختلالات روانی و رفتاری بسیار مؤثر باشد [۱۰، ۱۱] که در ادامه به برخی عوارض تغییر سروتونین و دوپامین در نتیجه عفونت با ویروس سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا-۲ اشاره شده است.

#### عوارض روانی

باتوجه به نقش و اهمیت سروتونین و دوپامین در حفظ سلامت روان، اخیراً گزارش شده است که عفونت کووید-۱۹ ممکن است به‌صورت مستقیم و یا غیرمستقیم، از طریق تغییر در سطح این نوروترانسمیترها، تأثیرات کوتاه‌مدت و یا بلندمدتی بر سلامت

16. Post-traumatic stress disorder (PTSD)  
17. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis

14. P-cresol  
15. Transient Receptor Potential Channels

بازجذب سروتونین<sup>۱۹</sup>، آنتاگونیست سروتونین و مهارکننده‌های بازجذب<sup>۲۰</sup>، مهارکننده‌های بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین<sup>۲۱</sup> و ضدافسردگی‌های ۳ حلقه‌ای<sup>۲۲</sup> هستند که همگی بر روی متابولیسم نوروترانسمیترهای مونوآمین به‌ویژه سروتونین و نوراپی نفرین و گیرنده‌های آن‌ها کار می‌کنند [۸۷]. در این میان، مهارکننده‌های بازجذب سروتونین، به‌ویژه فلوکستین، به‌دلیل آثار ضدالتهابی، ایمنی و ضدویروسی در درمان بیماری کووید-۱۹ از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند و می‌توانند در درمان این بیماری بسیار امیدوارکننده باشند [۸۸]. یافته‌های اخیر حاکی از آن است که استفاده از مهارکننده‌های بازجذب سروتونین به‌عنوان یک داروی ضدافسردگی با کاهش خطر لوله‌گذاری یا حتی مرگ در بیماران بستری کووید-۱۹ ارتباط دارد [۸۹].

### آنتاگونیست گیرنده‌های سروتونین

گیرنده A2 سروتونین در سطح پلاکت‌ها و سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی بیان می‌شود و به‌عنوان محرک التهاب مزمن در مدل‌های حیوانی بیماری‌های اتوایمیون گزارش شده است [۹۰-۹۳]. در واقع عفونت سندرم حاد تنفسی و ویروس کرونا-۲ موجب ایجاد التهاب و طوفان سایتوکاینی می‌شود. این التهاب ایجادشده، توان انعقاد را افزایش می‌دهد و سروتونین آزادشده از پلاکت‌ها، نفوذ نوتروفیل را در محل آسیب افزایش می‌دهد. فرایندی که به‌عنوان یک عامل اصلی در عفونت شدید کووید-۱۹ شناخته می‌شود [۹۴]. در مطالعه انجام‌شده توسط زمینگ و همکاران مشخص شد که عدم استفاده از داروهای حاوی آنتاگونیست گیرنده A2 سروتونین در بیماران کووید-۱۹ با افزایش خطر مرگ در ارتباط است [۹۴]. در واقع در بیماران کووید-۱۹ وابسته به ونتیلاتور که به‌منظور کنترل بی‌قراری و هذیان، داروهای آنتاگونیست گیرنده A2 سروتونین را دریافت کردند، یک ارتباط مثبت آشکار بین استفاده از این داروها و افزایش تعداد مطلق لنفوسیت‌ها و کاهش نسبت نوتروفیل به لنفوسیت مشاهده شد [۹۴].

به نظر می‌رسد آنتاگونیست 5HT-2، انقباض عروق ریوی ناشی از سروتونین را مهار می‌کند، به دام افتادن پلاکت‌ها در ریه را کاهش می‌دهد، فعال شدن و تجمع آن‌ها را مهار می‌کند و حرکات طبیعی تنفس را افزایش می‌دهد. مکانیسم عمل این دارو همچنان ناشناخته است، اما ممکن است تنظیم‌کننده عملکرد سیستم ایمنی باشد [۵]. همچنین تزریق داروهای آنتاگونیست گیرنده 5-HT6، می‌تواند نقص حافظه تشخیصی، شناخت و یادگیری در موش‌های پرورش‌یافته در شرایط انزوای اجتماعی را با افزایش بیان گلوتامین و سروتونین در مناطق قشری و هیپوکامپ مغز به حالت اول برگرداند [۹۵]. علاوه بر این،

ایندول استیک اسید<sup>۱۸</sup> محصول تجزیه سروتونین است و مشخص شده است که در بیماران کووید-۱۹ که علائم گوارشی و اسهال داشته‌اند، سطح سروتونین افزایش یافته و نسبت ۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید به سروتونین در این افراد نسبت به افراد سالم یا بیماران کووید-۱۹ بدون علائم گوارشی و اسهال، کمتر بوده است [۱۱۴]. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که ممکن است در بعضی از بیماران کووید-۱۹، سروتونین به ۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید متابولیزه نشود و سطح آن برای مدت‌زمان طولانی‌تری بدون تغییر باقی بماند که به علائم گوارشی مانند اسهال منجر می‌شود [۸۴]. بنابراین تنظیم سطح سروتونین ممکن است به‌عنوان یک روش درمانی برای بیماران کووید-۱۹ که علائم گوارشی دارند، مطرح شود [۸۴].

### افزایش التهاب

دوپامین از طریق گیرنده خود آزادسازی پرولاکتین را مهار می‌کند [۸۵]. در طی بیماری کووید-۱۹، با توجه به کاهش بیان آنزیم میدل آنژیوتانسین ۲ و آنزیم دوپا دکربوکسیلاز، سطح دوپامین نیز کاهش می‌یابد که این می‌تواند سبب افزایش پرولاکتین و هیپرپرولاکتینمی شود. افزایش پرولاکتین می‌تواند سبب افزایش التهاب از طریق افزایش آزادسازی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و تشدید بیماری شود [۱۱۷].

### هایپرترمی

دز بالای آگونیست‌های آلفا آدرنژیک در بیماری کووید-۱۹ ممکن است فرد را مستعد هیپرپیرکسی (تب بالای بسیار شدید) کند [۸۶]. در این خصوص مطالعات پیشین نشان داده‌اند که دکسمتومیدین به‌عنوان آگونیست گیرنده مرکزی آلفا-۲ ممکن است در دز بالا از طریق انسداد سیستم دوپامینرژیک، هایپرترمی را القا کند. باین‌حال، مطالعات بیشتر به‌منظور شفاف‌سازی این مکانیسم نیاز است [۸۶].

### درمان‌های کووید-۱۹ در ارتباط با سروتونین و دوپامین

براساس مطالعات پیشین، یکی از ویژگی‌های مولکول‌های درمانی ضدکووید-۱۹ باید در راستای جلوگیری از تغییر سطح نوروترانسمیترها مثل دوپامین و سروتونین باشد [۱۲۲]. در ادامه، به برخی از داروها و روش‌های درمانی بیماری کووید-۱۹ که با متابولیسم سروتونین و دوپامین در ارتباط‌اند، اشاره شده است:

### داروهای ضدافسردگی

داروهای ضدافسردگی قابل‌استفاده در تعدیل برخی عوارض روانی بیماری کووید-۱۹ شامل مهارکننده‌های

19. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)  
20. Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitors (SARIs)  
21. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs)  
22. Tricyclic Antidepressants (TCAs)

18. Hydroxy Indole Acetic Acid (HIAA)

سروتونین و حفظ سطح آن و افزایش تمایز نورون‌های دوپامینرژیک و تولید دوپامین، در برابر افسردگی و بیماری‌های روانی به‌ویژه ناشی از کووید-۱۹، نقش حفاظتی داشته باشد [۱۰۳].

### ویتامین C

ویتامین C به‌عنوان یک کوفاکتور آنزیمی در سنتز سروتونین و دوپامین نقش مهمی دارد و ممکن است در درمان خستگی پس از بیماری طولانی کووید-۱۹ مؤثر باشد [۶۸]. خستگی، درد، اختلال شناختی و علائم شبه‌افسردگی، به‌عنوان علائم نقص ویتامین C شناخته شده‌اند [۶۸].

### غذاهای غنی از پروتئین

غذاهای حاوی پروتئین با کیفیت بالا مثل گوشت، شیر، تخم‌مرغ و غیره می‌توانند عملکرد مغز و سلامت روانی را با تولید نوروترانسمیترهایی مثل دوپامین و سروتونین از طریق تأمین آمینو اسیدهای تریپتوفان و تیروزین بهبود بخشند [۱۰۴]. مطالعه موسکوجری و همکاران نشان داد استفاده از غذاهای سرشار از پروتئین مثل شیر، حبوبات و آجیل یک منبع مناسب تریپتوفان (به‌عنوان یک آمینو اسید پیش‌ساز سروتونین) در طول دوره قرنطینه کووید-۱۹ برای مدیریت سلامت روان است [۱۰۵]. همچنین در ارتباط با رژیم غذایی گیاهی، کوئرتستین، یک ترکیب گیاهی شیمیایی پلی‌فنولی است که منحصراً در غذاهای گیاهی یافت می‌شود و به‌عنوان یک مهارکننده غذایی مونوآمین اکسیداز عمل می‌کند و از تخریب نوروترانسمیترهای مونوآمینی مانند سروتونین و دوپامین جلوگیری می‌کند [۱۰۶-۱۰۸]. رژیم غذایی گیاهی همچنین سرشار از تریپتوفان است که پیش‌ساز سروتونین است. سروتونین، عنصر کلیدی عملکرد مغز در حفظ سلامت روان است [۱۰۹، ۱۱۰] و به کاهش اضطراب و افسردگی کمک کند. سروتونین نمی‌تواند از سد خونی مغزی عبور کند و سنتز آن در سیستم اعصاب مرکزی را می‌توان با رژیم غذایی سرشار از تریپتوفان کنترل کرد [۱۱۱]. لوبیا، چغندر، تخم کدو، مارچوبه، موز و کلم بروکلی به روش‌های مختلف از تولید سروتونین در مغز حمایت می‌کنند [۱۱۸].

### رفتاردرمانی

ورزش کردن با تحریک آزادسازی دوپامین و سروتونین می‌تواند روحیه افراد را تحریک و باعث احساس خوشحالی شود [۷۶، ۱۱۲]. نتایج مطالعه حیوانی نیز تأییدکننده این موضوع است [۱۱۳]. دوچرخه‌درمانی و گوش دادن به موسیقی همراه با آن می‌تواند با ترشح نوروترانسمیترهایی همچون سروتونین و دوپامین و فعال‌سازی مسیر پاداش در سیستم لیمبیک مغز که مسئول احساسات است مشکلات روانی پس از کووید-۱۹ مانند اضطراب، افسردگی، استرس، ناامیدی و بی‌حوصلگی را کاهش دهد [۱۱۴، ۱۱۵].

آنتاگونیست‌های دوپامین سروتونین می‌توانند به‌عنوان مهارکننده آزادسازی سایتوکاین از سلول‌های ایمنی و همچنین مهارکننده آنزیم دی‌هیدرو اورتات دهیدروژناز<sup>۲۳</sup> باشند که آنزیم کلیدی برای سنتز پیریمیدین‌های ویروس است [۹۶].

### میکروارگانیزم‌ها

بسیاری از میکروارگانیزم‌ها مانند استریتوکوکوس ترموفیلوس، بیفیدو باکتریوم انیمالیس، لاکتوباسیلوس بولگاریکوس، کلاستریدیوم بوتیدیکوم و غیره به‌عنوان عامل بالقوه محرک اعصاب پیشنهاد شده‌اند [۹۷-۹۹]. بلع مقادیر کافی از این باکتری‌ها به تولید مواد فعال‌کننده سیستم عصبی، مانند دوپامین و سروتونین کمک می‌کند [۹۷].

### ترکیبات گیاهی

نتایج مطالعه پیشین حاکی از آن است که داروی گیاهی Uwhangchungsimwon می‌تواند سطح دوپامین و سروتونین را در موش‌هایی که به‌وسیله انزوای اجتماعی، افسردگی در آن‌ها القا شده بود، افزایش دهد. چنان‌که آثار بهبودی رفتاری پس از گذشت ۱۷ روز از مصرف دارو مشاهده شد [۱۰۰]. همچنین مشخص شده است که گیاه گودوچی منجر به نرمال‌سازی استرس ناشی از تغییر بیوشیمیایی در نوراپی نفرین، دوپامین و سروتونین می‌شود و عصاره اتانولی ریشه این گیاه، سطح 5-HIAA را به‌عنوان متابولیت سروتونین در موش‌های آزمایشگاهی بهبود می‌بخشد [۱۰۱]. ضدافسردگی‌های ایجادشده از این گیاه به‌عنوان مهارکننده بازجذب و تجزیه این آمین‌ها و افزایش‌دهنده سطح آن‌ها در گیرنده‌های پس‌سیناپسی عمل می‌کنند [۱۰۱]. در مجموع، همان‌طور که گفته شد یکی از دلایل افسردگی به‌ویژه در دوران کووید-۱۹ کاهش سطح مونوآمین‌ها مانند سروتونین و دوپامین است؛ بنابراین این داروها با افزایش سطح این نوروترانسمیترها، جلوگیری از اکسید شدن آن‌ها توسط مونوآمین اکسیداز، مهار بازجذب این نوروترانسمیترها، افزایش حساسیت و اتصال گیرنده‌ها و تعدیل سیستم درون‌ریز عصبی می‌توانند به بهبود افسردگی کمک کنند [۱۰۲].

### ویتامین‌ها

### ویتامین D

ویتامین دی یا کلسی‌تریول ممکن است با مکانیسم‌های محافظت از نورون‌های دوپامینرژیک در برابر گونه‌های فعال اکسیژن با داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی؛ القای تریپتوفان هیدروکسیلاز<sup>۲۴</sup>، آنزیم مسئول سنتز و افزایش سطح سروتونین؛ جلوگیری از بازجذب

23. Dihydroorotate Dehydrogenase (DHODH)

24. Tryptophan Hydroxylase 2 (TPH2)

## خنده درمانی

یکی از راه‌های کاهش استرس‌های کوتاه‌مدت و بلندمدت، خنده درمانی است که در دوران همه‌گیری کووید-۱۹ می‌تواند یک مداخله غیرتهاجمی، بدون هزینه و به راحتی قابل اجرا برای کاهش شدت بیماری‌های روانی باشد [۶]. خنده، فعالیت سروتونین و دوپامین را افزایش می‌دهد [۱۱۶]. بسیاری از مطالعات گزارش کرده‌اند که مونوآمین‌ها نقش اصلی را در احساسات از جمله خنده بازی می‌کنند [۱۱۷-۱۱۹].

## مهربانی

به عنوان روشی برای کاهش افسردگی و کمک به سلامت روان نشان داده شده است که اعمال مهربانانه و شکرگزاری می‌توانند هورمون‌هایی چون سروتونین و دوپامین ترشح کنند که احساس شادی و رفاه و بهبود عملکرد مغز را به دنبال دارند [۱۲۰].

## مدیتیشن و یوگا

مدیتیشن باعث افزایش سطح سروتونین می‌شود و به کاهش اضطراب کمک می‌کند [۱۲۱]. یوگا که حرکت ریتمیک تنفس است، فعالیت عصبی سروتونین را در وضعیت بیداری افزایش می‌دهد [۱۱۳].

## نتیجه‌گیری

به طور کلی نتایج مطالعات اخیر حاکی از آن است که بیماری کووید-۱۹ به تغییر در سطح برخی نوروترانسمیترها از جمله سروتونین و دوپامین می‌شود. کاهش بیان آنزیم دوپادکربوکسیلاز، کاهش در سطح برخی آمینواسیدها از جمله تریپتوفان، افزایش شدید سایتوکاین‌های التهابی و اتصال ویروس به آنزیم‌های MAO-A و MAO-B از جمله مهم‌ترین مکانیسم‌های تأثیرگذاری کووید-۱۹ بر سطح سروتونین و دوپامین هستند. این مکانیسم‌ها از طریق تأثیر بر سنتز، آزادسازی، بازجذب و یا تأثیر بر فعالیت گیرنده‌های این نوروترانسمیترها، به ایجاد تغییرات در سطح آن‌ها و یا اختلال در عملکرد آن‌ها منجر می‌شوند. این اختلال در عملکرد سروتونین و دوپامین می‌تواند عوارض مختلف جسمانی و روانی را به دنبال داشته باشد. اختلالاتی همچون اضطراب، افسردگی، هذیان، سرگیجه، بی‌قراری، بی‌لذتی و اختلالات خواب از جمله پیامدهای روانی هستند که با تغییرات سطح سروتونین و دوپامین و یا تغییر عملکرد گیرنده‌های آن‌ها ارتباط مستقیم دارند و ممکن است کوتاه‌مدت یا بلندمدت باشند. عوارض گوارشی از جمله تهوع، استفراغ و اسهال. همچنین هایپرترمی و افزایش التهاب نیز از مهم‌ترین پیامدهای جسمانی کووید-۱۹ هستند. در همین راستا، برخی از روش‌های درمانی که با تعدیل میزان و یا عملکرد سروتونین و دوپامین در ارتباط هستند، در بهبود یا تخفیف برخی عوارض کووید-۱۹ مؤثر واقع شدند.

از جمله این روش‌های درمانی می‌توان به استفاده از داروهای ضدافسردگی و آنتاگونیست‌های گیرنده A2 سروتونین، مصرف برخی میکروارگانیزم‌ها و داروهای گیاهی، مصرف غذاهای غنی از پروتئین و ویتامین درمانی به‌ویژه ویتامین D و C به‌منظور جبران کمبود آمینواسیدها و ویتامین‌ها و نیز رفتارهایی همچون ورزش و موسیقی اشاره کرد. با توجه به نتایج این مطالعه، مطالعات آینده می‌توانند با تمرکز بیشتر بر روی تعیین دقیق ارتباط متقابل بیماری‌های مختلف و سطح نوروترانسمیترها به‌ویژه سروتونین و دوپامین و عوارض ناشی از آن، راه را برای یافتن درمان‌های کارآمدتر هموار کنند.

## ملاحظات اخلاقی

## پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله حاصل یک مطالعه مروری است و دارای هیچ نمونه انسانی یا حیوانی نبوده است و کد اخلاق برای آن قابل تعریف نیست.

## حامی مالی

این پژوهش هیچ‌گونه کمک مالی از سازمانی‌های دولتی، خصوصی و غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

## مشارکت نویسندگان

ایده و طراحی مطالعه و پیش‌نویس اولیه مقاله: محمد هاشم‌زاده؛ نظارت و بازنگری مقاله: نوید جمالی؛ نسخه نهایی: هر دو نویسنده.

## تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.



**References**

- [1] Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020; 395(10223):470-3. [DOI:10.1016/S0140-6736(20)30185-9] [PMID]
- [2] Jamali N, Soureshjani EH, Mobini GR, Samare-Najaf M, Clark CCT, Saffari-Chaleshtori J. Medicinal plant compounds as promising inhibitors of coronavirus (COVID-19) main protease: An in silico study. *J Biomol Struct Dyn*. 2022; 40(17):8073-84. [DOI:10.1080/07391102.2021.1906749] [PMID]
- [3] Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224):565-74. [DOI:10.1016/S0140-6736(20)30251-8] [PMID]
- [4] pdates and monthly operational updates. Geneva: WHO; 2023. [Link]
- [5] Santos AP, Couto CF, Pereira SS, Monteiro MP. Is serotonin the missing link between covid-19 course of severity in patients with diabetes and obesity? *Neuroendocrinology*. 2022; 112(11):1039-45. [DOI:10.1159/000522115] [PMID] [PMCID]
- [6] Akimbekov NS, Razzaque MS. Laughter therapy: A humor-induced hormonal intervention to reduce stress and anxiety. *Curr Res Physiol*. 2021; 4:135-8. [DOI:10.1016/j.crrphys.2021.04.002] [PMID] [PMCID]
- [7] Franco R, Rivas-Santisteban R, Lillo J, Camps J, Navarro G, Reyes-Resina I. 5-hydroxytryptamine, glutamate, and ATP: Much more than neurotransmitters. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9:667815. [DOI:10.3389/fcell.2021.667815] [PMID] [PMCID]
- [8] Wang F, Yang J, Pan F, Ho RC, Huang JH. Neurotransmitters and emotions. *Front. Psychol*. 2020; 11:21. [Link]
- [9] Attademo L, Bernardini F. Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology? *Eur J Psychiatry*. 2021; 35(1):62-3. [DOI:10.1016/j.ejpsy.2020.10.004] [PMID] [PMCID]
- [10] Rudroff T, Fietsam AC, Deters JR, Bryant AD, Kamholz J. Post-COVID-19 Fatigue: Potential contributing factors. *Brain Sci*. 2020; 10(12):1012. [DOI:10.3390/brainsci10121012] [PMID] [PMCID]
- [11] Nobile B, Durand M, Oliè E, Guillaume S, Molès JP, Haffen E, et al. Clomipramine could be useful in preventing neurological complications of SARS-CoV-2 infection. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020; 15(3):347-8. [DOI:10.1007/s11481-020-09939-2] [PMID] [PMCID]
- [12] Gromova OA, Torshin IY, Semenov VA, Putilina MV, Chuchalin AG. [Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19 (Russian)]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2020; 120(11):11-21. [DOI:10.17116/jnevro202012011111] [PMID]
- [13] Yavarpour-Bali H, Ghasemi-Kasman M. Update on neurological manifestations of COVID-19. *Life Sci*. 2020; 257:118063. [DOI:10.1016/j.lfs.2020.118063] [PMID] [PMCID]
- [14] Ha S, Jin B, Clemmensen B, Park P, Mahboob S, Gladwill V, et al. Serotonin is elevated in COVID-19-associated diarrhoea. *Gut*. 2021; 70(10):2015-7. [DOI:10.1136/gutjnl-2020-323542] [PMID] [PMCID]
- [15] Woolley B. The COVID-19 conundrum: Where both the virus and treatment contribute to delirium. *Geriatr Nurs*. 2021; 42(4):955-8. [DOI:10.1016/j.gerinurse.2021.04.018] [PMID] [PMCID]
- [16] Hok L, Rimac H, Mavri J, Vianello R. Relationship between COVID-19 infection and neurodegeneration: Computational insight into interactions between the SARS-CoV-2 spike protein and the monoamine oxidase enzymes. *bioRxiv*. 2021; 1-19. [Unpublished]. [DOI:10.1101/2021.08.30.458208]
- [17] Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Butnariu M, Batiha GE. The crucial role of prolactin-lactogenic hormone in Covid-19. *Mol Cell Biochem*. 2022; 477(5):1381-92. [DOI:10.1007/s11010-022-04381-9] [PMID] [PMCID]
- [18] Oladi AV, Valan MF. Natural phyto-based alternative medicine to combat depression amidst covid-19 pandemic. *The Pharma Innovation Journal*. 2021; 10(3):628-31. [Link]
- [19] Kato A, Shaw R. Yoga and stress management during and post COVID-19 urban lifestyle in Japan. *Asian J Complement Altern Med*. 2020; 8(3):48-54. [Link]
- [20] Goodchild JH, Donaldson M. The intersection between stress and drug-induced bruxism. *Gen Dent*. 2021; 69(2):12-5. [PMID]
- [21] Wendra S, Setianingsih H, Nefertiti EP. Isolates depression is associated with the result RT-PCR Diagnostic of COVID-19. *Sys Rev Pharm*. 2020; 11(12):2192-5. [Link]
- [22] Gershon MD, Drakontides AB, Ross LL. Serotonin: Synthesis and release from the myenteric plexus of the mouse intestine. *Science*. 1965; 149(3680):197-9. [DOI:10.1126/science.149.3680.197] [PMID]
- [23] Costedio MM, Hyman N, Mawe GM. Serotonin and its role in Colonic function and in gastrointestinal disorders. *Dis Colon Rectum*. 2007; 50(3):376-88. [DOI:10.1007/s10350-006-0763-3] [PMID]
- [24] Schoenichen C, Bode C, Duerschmied D. Role of platelet serotonin in innate immune cell recruitment. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019; 24(3):514-526. [DOI:10.2741/4732] [PMID]
- [25] Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev*. 2004; 25(3):458-511. [DOI:10.1210/er.2003-0014] [PMID]
- [26] Dawson CA, Linehan JH, Rickaby DA, Bronikowski TA. Kinetics of serotonin uptake in the intact lung. *Ann Biomed Eng*. 1987; 15(2):217-27. [DOI:10.1007/BF02364056] [PMID]
- [27] Martin AM, Young RL, Leong L, Rogers GB, Spencer NJ, Jessup CF, et al. The diverse metabolic roles of peripheral serotonin. *Endocrinology*. 2017; 158(5):1049-63. [DOI:10.1210/en.2016-1839] [PMID]
- [28] Torniai M, Scortichini L, Tronconi F, Rubini C, Morgese F, Rinaldi S, et al. Systemic treatment for lung carcinoids: From bench to bedside. *Clin Transl Med*. 2019; 8(1):22. [DOI:10.1186/s40169-019-0238-5] [PMID] [PMCID]
- [29] Laskaratos FM, Rombouts K, Caplin M, Toumpanakis C, Thirlwell C, Mandair D. Neuroendocrine tumors and fibrosis: An unsolved mystery? *Cancer*. 2017; 123(24):4770-90. [DOI:10.1002/ncr.31079] [PMID]



- [30] Clement D, Ramage J, Srirajaskanthan R. Update on pathophysiology, treatment, and complications of carcinoid syndrome. *J Oncol.* 2020; 2020:8341426. [DOI:10.1155/2020/8341426] [PMID] [PMCID]
- [31] Hwang MT, Park I, Heiranian M, Taqieddin A, You S, Faramarzi V, et al. Ultrasensitive detection of dopamine, IL-6 and SARS-CoV-2 proteins on crumpled graphene FET biosensor. *Adv Mater Technol.* 2021; 6(11):2100712. [DOI:10.1002/admt.202100712] [PMID] [PMCID]
- [32] Dolan SL, Brykman KM. The use of dopamine to enhance resilience in a post covid-19 era. *European Business Review.* 2022; 1-14. [Link]
- [33] Jansen van Vuren E, Steyn SF, Brink CB, Möller M, Viljoen FP, Harvey BH. The neuropsychiatric manifestations of COVID-19: Interactions with psychiatric illness and pharmacological treatment. *Biomed Pharmacother.* 2021; 135:111200. [DOI:10.1016/j.biopha.2020.111200] [PMID] [PMCID]
- [34] Downs BW, Blum K, Bagchi D, Kushner S, Bagchi M, Galvin JM, et al. Molecular neuro-biological and systemic health benefits of achieving dopamine homeostasis in the face of a catastrophic pandemic (COVID- 19): A mechanistic exploration. *J Syst Integr Neurosci.* 2020; 7:10.15761. [PMID]
- [35] Bone NB, Liu Z, Pittet JF, Zmijewski JW. Frontline science: D1 dopaminergic receptor signaling activates the AMPK-bioenergetic pathway in macrophages and alveolar epithelial cells and reduces endotoxin-induced ALI. *J Leukoc Biol.* 2017; 101(2):357-65. [DOI:10.1189/jlb.3H10216-068RR] [PMID] [PMCID]
- [36] Wang W, Cohen JA, Wallrapp A, Trieu KG, Barrios J, Shao F, et al. Age-related dopaminergic innervation augments T helper 2-type allergic inflammation in the postnatal lung. *Immunity.* 2019; 51(6):1102-18.e7. [DOI:10.1016/j.immuni.2019.10.002] [PMID] [PMCID]
- [37] Frakolaki E, Kalliampakou KI, Kaimou P, Moraiti M, Kolaitis N, Boleti H, et al. Emerging role of l-dopa decarboxylase in flaviviridae virus infections. *Cells.* 2019; 8(8):837. [DOI:10.3390/cells8080837] [PMID] [PMCID]
- [38] Franco R, Reyes-Resina I, Navarro G. Dopamine in health and disease: Much more than a neurotransmitter. *Biomedicines.* 2021; 9(2):109. [DOI:10.3390/biomedicines9020109] [PMID] [PMCID]
- [39] Okechukwu C. The downregulation of angiotensin-converting enzyme 2 expression may be associated with depression and anxiety among patients with severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2. *Current Medical Issues.* 2021; 19(3):218-9. [Link]
- [40] Nataf S. An alteration of the dopamine synthetic pathway is possibly involved in the pathophysiology of COVID-19. *J Med Virol.* 2020; 92(10):1743-4. [DOI:10.1002/jmv.25826] [PMID] [PMCID]
- [41] Antonini A, Leta V, Teo J, Chaudhuri KR. Outcome of parkinson's disease patients affected by covid-19. *Mov Disord.* 2020; 35(6):905-8. [DOI:10.1002/mds.28104] [PMID] [PMCID]
- [42] Morbelli S, Ekmeckioglu O, Barthel H, Albert NL, Boellaard R, Cecchin D, et al. COVID-19 and the brain: Impact on nuclear medicine in neurology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020; 47(11):2487-92. [DOI:10.1007/s00259-020-04965-x] [PMID] [PMCID]
- [43] Pawlak R, Napiorkowska-Pawlak D, Takada Y, Urano T, Nagai N, Ihara H, et al. The differential effect of angiotensin II and angiotensin 1-7 on norepinephrine, epinephrine, and dopamine concentrations in rat hypothalamus: The involvement of angiotensin receptors. *Brain Res Bull.* 2001; 54(6):689-94. [DOI:10.1016/S0361-9230(01)00489-0] [PMID]
- [44] Banday AA, Diaz AD, Lokhandwala M. Kidney dopamine D<sub>1</sub>-like receptors and angiotensin 1-7 interaction inhibits renal Na<sup>+</sup> transporters. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019; 317(4):F949-56. [DOI:10.1152/ajprenal.00135.2019] [PMID] [PMCID]
- [45] Klempin F, Mosienko V, Matthes S, Villela DC, Todiras M, Penninger JM, et al. Depletion of angiotensin-converting enzyme 2 reduces brain serotonin and impairs the running-induced neurogenic response. *Cell Mol Life Sci.* 2018; 75(19):3625-34. [DOI:10.1007/s00018-018-2815-y] [PMID] [PMCID]
- [46] Garrido-Gil P, Rodriguez-Perez AI, Dominguez-Mejide A, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. Bidirectional neural interaction between central dopaminergic and gut lesions in parkinson's disease models. *Mol Neurobiol.* 2018; 55(9):7297-316. [DOI:10.1007/s12035-018-0937-8] [PMID]
- [47] Campos J, Pacheco R. Involvement of dopaminergic signaling in the cross talk between the renin-angiotensin system and inflammation. *Semin Immunopathol.* 2020; 42(6):681-96. [DOI:10.1007/s00281-020-00819-8] [PMID] [PMCID]
- [48] Villar-Cheda B, Dominguez-Mejide A, Valenzuela R, Granado N, Moratalla R, Labandeira-Garcia JL. Aging-related dysregulation of dopamine and angiotensin receptor interaction. *Neurobiol Aging.* 2014; 35(7):1726-38. [DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.017] [PMID]
- [49] Brown DC, Steward LJ, Ge J, Barnes NM. Ability of angiotensin II to modulate striatal dopamine release via the AT1 receptor in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol.* 1996; 118(2):414-20. [DOI:10.1111/j.1476-5381.1996.tb15418.x] [PMID] [PMCID]
- [50] Mertens B, Vanderheyden P, Michotte Y, Sarre S. Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation decreases dopamine synthesis in the rat striatum. *Neuropharmacology.* 2010; 58(7):1038-44. [DOI:10.1016/j.neuropharm.2010.01.009] [PMID]
- [51] Alenina N, Bader M. ACE2 in brain physiology and pathophysiology: Evidence from transgenic animal models. *Neurochem Res.* 2019; 44(6):1323-9. [DOI:10.1007/s11064-018-2679-4] [PMID] [PMCID]
- [52] Soni VK, Mehta A, Ratre YK, Tiwari AK, Amit A, Singh RP, et al. Curcumin, a traditional spice component, can hold the promise against COVID-19? *Eur J Pharmacol.* 2020; 886:173551. [DOI:10.1016/j.ejphar.2020.173551] [PMID] [PMCID]
- [53] Soni VK, Sharma K, Mehta A, Ratre YK, Kumar S, Shukla D, et al. A physiological link for psychiatric symptoms in COVID-19: Role of amino acid deficiency. *Asian J Psychiatr.* 2020; 53:102426. [DOI:10.1016/j.ajp.2020.102426] [PMID] [PMCID]
- [54] Mehta A, Soni VK, Sharma K, Ratre YK, Shukla D, Singh AK, et al. Finding Horcrux of psychiatric symptoms in COVID-19: Deficiencies of amino acids and vitamin D. *Asian J Psychiatr.* 2021; 55:102523. [DOI:10.1016/j.ajp.2020.102523] [PMID] [PMCID]

- [55] Sen A. Does serotonin deficiency lead to anosmia, ageusia, dysfunctional chemesthesis and increased severity of illness in COVID-19? *Med Hypotheses*. 2021; 153:110627. [DOI:10.1016/j.mehy.2021.110627] [PMID]
- [56] Grover S, Rani S, Kohat K, Kathiravan S, Patel G, Sahoo S, et al. First episode psychosis following receipt of first dose of COVID-19 vaccine: A case report. *Schizophr Res*. 2022; 241:70-1. [DOI:10.1016/j.schres.2022.01.025] [PMID]
- [57] Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: The subcortical source of inflammatory malaise. *Front Neuroendo-crinol*. 2012; 33(3):315-27. [DOI:10.1016/j.yfrne.2012.09.003] [PMID]
- [58] Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(5):889-95. [DOI:10.1176/appi.ajp.161.5.889] [PMID]
- [59] Allswede DM, Buka SL, Yolken RH, Torrey EF, Cannon TD. Elevated maternal cytokine levels at birth and risk for psychosis in adult offspring. *Schizophr Res*. 2016; 172(1-3):41-5. [DOI:10.1016/j.schres.2016.02.022] [PMID]
- [60] Petrulli JR, Kalish B, Nabulsi NB, Huang Y, Hannestad J, Morris ED. Systemic inflammation enhances stimulant-induced striatal dopamine elevation. *Transl Psychiatry*. 2017; 7(3):e1076-e. [DOI:10.1038/tp.2017.18] [PMID]
- [61] Aguilar-Valles A, Flores C, Luheshi GN. Prenatal inflammation-induced hypoferrmia alters dopamine function in the adult offspring in rat: Relevance for schizophrenia. *Plos One*. 2010; 5(6):e10967. [DOI:10.1371/journal.pone.0010967] [PMID]
- [62] Di Nicola M, Dattoli L, Moccia L, Pepe M, Janiri D, Fiorillo A, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and psychological distress symptoms in patients with affective disorders during the COVID-19 pandemic. *Psychoneuroendocrinology*. 2020; 122:104869. [DOI:10.1016/j.psyneuen.2020.104869] [PMID]
- [63] Wang L, Nabi G, Zhang T, Wu Y, Li D. Potential neurochemical and neuroendocrine effects of social distancing amidst the covid-19 pandemic. *Front Endo-crinol (Lausanne)*. 2020; 11:582288. [DOI:10.3389/fendo.2020.582288] [PMID]
- [64] Blum K, Cadet JL, Baron D, Badgaiyan RD, Brewer R, Modestino EJ, et al. Putative covid-19 induction of reward deficiency syndrome (rds) and associated behavioral addictions with potential concomitant dopamine depletion: Is covid-19 social distancing a double edged sword? *Subst Use Misuse*. 2020; 55(14):2438-42. [DOI:10.1080/10826084.2020.1817086] [PMID]
- [65] Tipton KF. 90 years of monoamine oxidase: Some progress and some confusion. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018; 125(11):1519-51. [DOI:10.1007/s00702-018-1881-5] [PMID]
- [66] Sen B, Yi X, Sun Y, Bi X, Du J, Zhang C, et al. Proteomic and metabolomic characterization of covid-19 patient sera. *Cell*. 2020; 182(1):59-72.e15. [DOI:10.1016/j.cell.2020.05.032] [PMID]
- [67] Schönrich G, Raftery MJ, Samstag Y. Devilishly radical NET-work in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul*. 2020; 77:100741. [DOI:10.1016/j.jbior.2020.100741] [PMID]
- [68] Vollbracht C, Kraft K. Feasibility of vitamin C in the treatment of post viral fatigue with focus on long covid, based on a systematic review of IV Vitamin C on fatigue. *Nutrients*. 2021; 13(4):1154. [DOI:10.3390/nu13041154] [PMID]
- [69] Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(10):2669-78. [DOI:10.1093/cid/ciaa709] [PMID]
- [70] Tevzadze G, Zhuravliova E, Mikeladze D. The link between covid-19-induced mental health complications and microbiota can exist. *J Ment Health Clin Psychol*. 2021; 5(3). [DOI:10.29245/2578-2959/2021/3.1237]
- [71] Tevzadze G, Zhuravliova E, Barbakadze T, Shanshiashvili L, Dzneldze D, Nanobashvili Z, et al. Gut neurotoxin p-cresol induces differential expression of GLUN2B and GLUN2A subunits of the NMDA receptor in the hippocampus and nucleus accumbens in healthy and audiogenic seizure-prone rats. *AIMS Neurosci*. 2020; 7(1):30-42. [DOI:10.3934/Neuroscience.2020003] [PMID]
- [72] Nobile B, Durand M, Olié E, Guillaume S, Molès JP, Haffen E, et al. The Anti-inflammatory effect of the tricyclic antidepressant clomipramine and its high penetration in the brain might be useful to prevent the psychiatric consequences of sars-cov-2 infection. *Front Pharmacol*. 2021; 12:615695. [DOI:10.3389/fphar.2021.615695] [PMID]
- [73] Rasheed N. Inclination toward herbal remedies as immunity boosters and anti-stress agents during COVID-19 pandemic: A short report. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2021; 15(4):1-3. [PMID]
- [74] Vázquez J, Redolar-Ripoli D. Delirium in severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 infection: A point of view. *J Clin Immunol Immunother*. 2020; 6:039. [Link] [DOI:10.24966/CIIT-8844/1000039]
- [75] Bauer ME, Teixeira AL. Inflammation in psychiatric disorders: What comes first? *Ann N Y Acad Sci*. 2019; 1437(1):57-67. [DOI:10.1111/nyas.13712] [PMID]
- [76] Fu W, Wang C, Zou L, Guo Y, Lu Z, Yan S, et al. Psychological health, sleep quality, and coping styles to stress facing the COVID-19 in Wuhan, China. *Transl Psychiatry*. 2020; 10(1):225. [DOI:10.1038/s41398-020-00913-3] [PMID]
- [77] Soloveva NV, Makarova EV, Kichuk IV. Coronavirus syndrome: COVID-19 psychotrauma. *Eur J Transl Myol*. 2021; 30(4):9302. [DOI:10.4081/ejtm.2020.9302] [PMID]
- [78] Kalia M. Neurobiological basis of depression: An update. *Metabolism*. 2005; 54(5 Suppl 1):24-7. [DOI:10.1016/j.metabol.2005.01.009] [PMID]
- [79] Mora F, Segovia G, Del Arco A, de Blas M, Garrido P. Stress, neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration. *Brain Res*. 2012; 1476:71-85. [DOI:10.1016/j.brainres.2011.12.049] [PMID]
- [80] Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020; 19(9):767-83. [DOI:10.1016/S1474-4422(20)30221-0] [PMID]

- [81] Li HF, Hao HJ, Chen XJ. Provisional case definitions for COVID-19-associated neurological disease. *Lancet Neurol.* 2020; 19(11):890-1. [DOI:10.1016/S1474-4422(20)30373-2] [PMID]
- [82] Ali S, Patel M, Jabeen S, Bailey RK, Patel T, Shahid M, et al. Insight into delirium. *Innov Clin Neurosci.* 2011; 8(10):25-34. [PMID]
- [83] Rakhsha A, Azghandi S, Taghizadeh-Hesary F. Decision on chemotherapy amidst covid-19 pandemic: A review and a practical approach from Iran. *Infect Chemother.* 2020; 52(4):496-502. [DOI:10.3947/ic.2020.52.4.496] [PMID] [PMCID]
- [84] Jin B, Singh R, Ha SE, Zogg H, Park PJ, Ro S. Pathophysiological mechanisms underlying gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(19):2341-52. [DOI:10.3748/wjg.v27.i19.2341] [PMID] [PMCID]
- [85] Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Awad MS, Alrifai SB. Assessment of serum prolactin levels in acute myocardial infarction: The role of pharmacotherapy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016; 20(1):72-9. [DOI:10.4103/2230-8210.172240] [PMID] [PMCID]
- [86] Czepiel KS, Lucas AT, Whalen MJ, Mojica JE. Dexmedetomidine-associated hyperpyrexia in three critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020; 2(9):e0213. [DOI:10.1097/CCE.000000000000213] [PMID] [PMCID]
- [87] Abdel-Bakky MS, Amin E, Faris TM, Abdellatif AAH. Mental depression: Relation to different disease status, newer treatments and its association with COVID-19 pandemic (Review). *Mol Med Rep.* 2021; 24(6):839. [DOI:10.3892/mmr.2021.12479] [PMID] [PMCID]
- [88] Pashaei Y. Drug repurposing of selective serotonin reuptake inhibitors: Could these drugs help fight COVID-19 and save lives? *J Clin Neurosci.* 2021; 88:163-72. [DOI:10.1016/j.jocn.2021.03.010] [PMID] [PMCID]
- [89] Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, Beeker N, Jannot AS, Neuraz A, et al. Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: Results from an observational study. *Mol Psychiatry.* 2021; 26(9):5199-212. [DOI:10.1038/s41380-021-01021-4] [PMID]
- [90] Herr N, Bode C, Duerschmied D. The effects of serotonin in immune cells. *Front Cardiovasc Med.* 2017; 4:48. [DOI:10.3389/fcvm.2017.00048] [PMID] [PMCID]
- [91] Wan M, Ding L, Wang D, Han J, Gao P. Serotonin: A potent immune cell modulator in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2020; 11:186. [DOI:10.3389/fimmu.2020.00186] [PMID] [PMCID]
- [92] Almishri W, Shaheen AA, Sharkey KA, Swain MG. The antidepressant mirtazapine inhibits hepatic innate immune networks to attenuate immune-mediated liver injury in mice. *Front Immunol.* 2019; 10:803. [DOI:10.3389/fimmu.2019.00803] [PMID] [PMCID]
- [93] Xiao J, Shao L, Shen J, Jiang W, Feng Y, Zheng P, et al. Effects of ketanserin on experimental colitis in mice and macrophage function. *Int J Mol Med.* 2016; 37(3):659-68. [DOI:10.3892/ijmm.2016.2486] [PMID] [PMCID]
- [94] Zimering MB, Razzaki T, Tsang T, Shin JJ. Inverse association between serotonin 2A receptor antagonist medication use and mortality in severe covid-19 infection. *Endocrinol Diabetes Metab J.* 2020; 4(4):1-5. [PMID]
- [95] Taherizadeh Z, Rahmani Sh, Alidadi F, Esmailpour K. Cognitive consequences of social isolation during covid-19: Side effects and treatments. *Int J Clin Pract.* 2021; 00:e14949. [Link]
- [96] Berber B, Doluca O. A comprehensive drug repurposing study for COVID19 treatment: Novel putative dihydroorotate dehydrogenase inhibitors show association to serotonin-dopamine receptors. *Brief Bioinform.* 2021; 22(2):1023-37. [DOI:10.1093/bib/bba379] [PMID] [PMCID]
- [97] Cheng LH, Liu YW, Wu CC, Wang S, Tsai YC. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal.* 2019; 27(3):632-48. [DOI:10.1016/j.jfda.2019.01.002] [PMID] [PMCID]
- [98] Gualtieri P, Marchetti M, Cioccoloni G, De Lorenzo A, Romano L, Cammarano A, et al. Psychobiotics regulate the anxiety symptoms in carriers of allele A of IL-1 $\beta$  Gene: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020:2346126. [DOI:10.1155/2020/2346126] [PMID] [PMCID]
- [99] Vaghef-Mehrabany E, Maleki V, Behrooz M, Ranjbar F, Ebrahimi-Mameghani M. Can psychobiotics «mood» ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Clin Nutr.* 2020; 39(5):1395-410. [DOI:10.1016/j.clnu.2019.06.004] [PMID]
- [100] Oh HM, Lee JS, Kim SW, Oh YT, Kim WY, Lee SB, et al. Uwhangchungsimwon, A standardized herbal drug, exerts an anti-depressive effect in a social isolation stress-induced mouse model. *Front Pharmacol.* 2020; 10:1674. [DOI:10.3389/fphar.2019.01674] [PMID] [PMCID]
- [101] Thorat V, Tamboli FA, Jadhav A, Gaikwad R, Rangari D. Role of *tinospora cordifolia* as immune booster current covid-19 pandemic. *In J Pharmacogn.* 2021; 8(8):307-5. [Link]
- [102] Deore MB. Increasing depression due to covid-19 and different techniques to overcome from depression. *World J Pharm Res.* 2021; 11(1):540-8. [Link]
- [103] Ahmed N, Araf Y, Ullah A. Prospects of vitamin D in the treatment of COVID-19 patient and improving maternal and child health during pandemic. *Journal of Advanced Biotechnology and Experimental Therapeutics.* 2021; 4(2):133-48. [DOI:10.5455/jabet.2021.d114]
- [104] van de Rest O, van der Zwaluw NL, de Groot LC. Literature review on the role of dietary protein and amino acids in cognitive functioning and cognitive decline. *Amino Acids.* 2013; 45(5):1035-45. [PMID]
- [105] Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine. *Eur J Clin Nutr.* 2020; 74(6):850-1. [DOI:10.1038/s41430-020-0635-2] [PMID] [PMCID]

- [106] Tungmunnithum D, Thongboonyou A, Pholboon A, Yangsabai A. Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects: An overview. *Medicines*. 2018; 5(3):93. [DOI:10.3390/medicines5030093] [PMID] [PMCID]
- [107] Anand David AV, Arulmoli R, Parasuraman S. Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacogn Rev*. 2016; 10(20):84-9. [DOI:10.4103/0973-7847.194044] [PMID] [PMCID]
- [108] Dixon Clarke SE, Ramsay RR. Dietary inhibitors of monoamine oxidase A. *J Neural Transm (Vienna)*. 2011; 118(7):1031-41. [DOI:10.1007/s00702-010-0537-x] [PMID]
- [109] Marx W, Lane M, Hockey M, Aslam H, Berk M, Walder K, et al. Diet and depression: Exploring the biological mechanisms of action. *Mol Psychiatry*. 2021; 26(1):134-50. [DOI:10.1038/s41380-020-00925-x] [PMID]
- [110] Strasser B, Gostner JM, Fuchs D. Mood, food, and cognition: Role of tryptophan and serotonin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016; 19(1):55-61. [DOI:10.1097/MCO.000000000000237] [PMID]
- [111] Storz MA. Lifestyle adjustments in long-covid management: Potential benefits of plant-based diets. *Curr Nutr Rep*. 2021; 10(4):352-63. [DOI:10.1007/s13668-021-00369-x] [PMID] [PMCID]
- [112] Faulkner G, Rhodes RE, Vanderloo LM, Chulak-Bozer T, O'Reilly N, Ferguson L, et al. Physical activity as a coping strategy for mental health due to the covid-19 virus: A potential disconnect among canadian adults? *Front Commun*. 2020; 5:1-5. [DOI:10.3389/fcomm.2020.571833]
- [113] Sohail M, Hossain M, Hasan M, Haque A, Islam MS, Hossain MS, et al. Management of mental health during COVID 19 pandemic: Possible strategies. *J Adv Biotechnol Exp Ther*. 2021; 4(3):276-89. [DOI:10.5455/jabet.2021.d128]
- [114] Situmorang DDB, Ildil I, Wati CLS, Mamahit HC, Papu YM. Cycling therapy for reducing psychological problems of patients with covid-19: As an alternative treatment after recovery. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)*. 2021; 29(6):e490. [DOI:10.1097/IPC.0000000000001061] [PMID] [PMCID]
- [115] Meyers K, Kapadia N, Sengupta M. A preliminary study connecting covid-19 and the influence of psychoacoustic therapies. *Xplore Xavier's Res J*. 2021;12(2):1-13. [Link]
- [116] Yim J. Therapeutic benefits of laughter in mental health: A theoretical review. *Tohoku J Exp Med*. 2016; 239(3):243-9. [DOI:10.1620/tjem.239.243] [PMID]
- [117] Gu S, Gao M, Yan Y, Wang F, Tang YY, Huang JH. The neural mechanism underlying cognitive and emotional processes in creativity. *Front Psychol*. 2018; 9:1924. [DOI:10.3389/fpsyg.2018.01924] [PMID] [PMCID]
- [118] Gu S, Wang W, Wang F, Huang JH. Neuromodulator and emotion biomarker for stress induced mental disorders. *Neural Plast*. 2016; 2016:2609128. [DOI:10.1155/2016/2609128] [PMID] [PMCID]
- [119] Wang F, Yang J, Pan F, Ho RC, Huang JH. Editorial: Neurotransmitters and emotions. *Front Psychol*. 2020; 11:21. [DOI:10.3389/fpsyg.2020.00021] [PMID] [PMCID]
- [120] Wei H, Wei TL. The power of self-care: An ENERGY model to combat clinician burnout. *Am Nurse J*. 2020; 15(10):28-31. [Link]
- [121] Krishnakumar D, Hamblin MR, Lakshmanan S. Meditation and yoga can modulate brain mechanisms that affect behavior and anxiety-A modern scientific perspective. *Anc Sci*. 2015; 2(1):13-9. [DOI:10.14259/as.v2i1.171] [PMID] [PMCID]

This Page Intentionally Left Blank