بررسی اثر عصاره ریشه گیاه آدمک (چله داغ) و سیستم دوپامینرژیک بر کاتاتونی ناشی از پرفنازین در موش کوچک آزمایشگاهی

اعظم دهقان‌زاده ثانی‌آبادی[۱]، شهرزاد خاکپور[*۲]، مریم بنانج[۳]

۱. کارشناس ارشد زیست شناسی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال
۲. استادیار فیزیولوژی دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران
۳. استادیار فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال

مکان انجام تحقیق: مرکز تحقیقات علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران
تلفن: ۰۲۱۲۲۰۰۶۶۶ نمابر: ۰۲۱۲۲۶۰۰۷۱۴
مسؤول مکاتبات: تهران، خیابان دکتر شریعتی، زرگنده دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، کد پستی:۰۱۹۱۶۸۹۳۱۳
پست الکترونیکی: shahrzad_khakpour@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۹/۴/۱۵ تاریخ پذیرش: ۸۹/۷/۲۰

چکیده

بیماری پارکینسون حاصل دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه ناحیه نیگرواستریاتال مغز و کاتاتونی یکی از مهم‌ترین علائم بیماری پارکینسون است. لوودوپا از مؤثرترین داروها برای درمان این بیماری است. به علت عوارض جانبی این دارو و رویکرد جهانی به سمت مصرف گیاهان دارویی، در مطالعه حاضر اثرات محافظتی عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک یا چله داغ با نام علمی *Biebersteinia multifida DC* و لوودوپا بر کاتاتونی ناشی از پرفنازین مورد بررسی و مقایسه قرار گرفته است. گروه‌هایی از حیوانات تحت تیمار عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک با دوزهای ۱۰، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و نیز گروهی تحت تیمار لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم به مدت دو هفته به صورت خوراکی، قرار گرفتند. گروه کنترل نیز در طی دو هفته آب مقطر دریافت نمود. یک ساعت پس از تجویز آخرین دوز به منظور ایجاد کاتاتونی، داروی پرفنازین (۵ mg /kg) به صورت داخل‌صفاقی تزریق شد و پیشرفت کاتاتونی بر اساس روش Morpurgo محاسبه گردید. طی دو هفته دیگر، گروهی تحت تیمار همزمان عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک با دوز ۲۵ میلی‌گرم برکیلوگرم و لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و نیز گروهی تحت تیمار همزمان عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک با دوز ۵۰ میلی گرم برکیلوگرم و لوودوپا ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم قرار گرفتند و پس از تزریق پرفنازین کاتاتونی بر اساس روش Morpurgo مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که دوزهای ۱۰ میلی گرم برکیلوگرم و ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک با گذشت زمان، سختی عضلانی را در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش دادند، ولی عصاره هیدورالکلی ریشه گیاه آدمک با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و نیز لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری موجب کاهش کاتاتونی شدند. عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مؤثرترین دوز مشخص شد و نیز در گروه تحت تیمار همزمان عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و لوودوپا ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در زمان‌های ۶۰ ،۹۰ ،۱۲۰و ۱۵۰ دقیقه، به‌طور معنی‌داری سختی عضلانی کاهش یافت. نتایج مؤید این مطلب است که عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک یا چله‌داغ به صورت وابسته به دوز با تاثیر بر سیستم دوپامینرژیک قادر به رفع علائم کاتاتونی است.

واژه‌های کلیدی: سیستم دوپامینرژیک، کاتاتونی، پرفنازین، گیاه آدمک، چله داغ

مقدمه

بیماری پارکینسون (Parkinson's disease) یک اختلال مزمن و التهابی پیش‌رونده عصبی حاصل دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه ناحیه نیگرواستریاتال مغز است که منجر به بروز اختلالاتی نظیر سختی عضلانی، کندی غیرطبیعی حرکات، لرزش و ناپایداری وضعیتی می‌شود. این علائم ممکن است با علائمی دیگر نظیر افزایش ترشح بزاق، یبوست، برافروختگی، تعریق، اختلال در چرخهٔ بیولوژیک، اختلالات روانی، اختلال در حافظه، اختلال در اعمال سیستم عصبی خودمختار، اختلال در نوشتن، بروز چهره بی‌روح و در بعضی موارد با جنون همراه باشد. اکثر تغییرات ظاهری که در بیماری پارکینسون مشاهده می‌شود مربوط به آسیب‌های وارده به بخش متراکم جسم سیاه است (۱) .

در بیماری پارکینسون میزان دوپامین در هسته‌های قاعده‌ای مغز کاهش می‌یابد و هدف درمان معطوف به این نکته است که فعالیت دوپامینرژیک این مناطق را با تجویز لوودوپا و آگونیست‌های دوپامین جبران نماید (۲، ۳).

Karl ludwing kahlabm در سال ۱۸۷۴ برای اولین بار کاتاتونی را تشریح نمود. عامل اصلی ایجاد کاتاتونی مشخص نشده است، اما فرضیات متعددی در این زمینه ارائه شده است. طبق نظر Northoff در سال ۲۰۰۲، کمبود گابا در عقده‌های قاعده‌ای مغز که یک بازدارنده عصبی است، می‌تواند عامل بروز کاتاتونی باشد و یا ترشح زیاد گلوتامات که انتقال‌دهندهٔ عصبی تحریکی است، باعث خدشه در عملکرد شیمیایی سیستم عصبی می‌شود (۴).

Khurasani و Osman (۱۹۹۴) اظهار کردند که کاتاتونی به دلیل کاهش ناگهانی شدید دوپامین به‌وجود می‌آید. پس این عارضه می‌تواند به دنبال پارکینسونیسم نیز ایجاد شود. شاید به همین دلیل است که داروهای آنتی‌سایکوتیک با تشدید کمبود دوپامین موجب تسریع در وخامت حال فرد می‌شوند (۴).

از مشخصات بالینی کاتاتونی می‌توان به بهت‌زدگی، تکان‌نخوردن، انعطاف‌پذیری مومی، پژواک‌کرداری، هیجان‌زدگی، ناهنجاری‌های تکلمی، تیرگی شعور و بی‌ثباتی سیستم عصبی خودمختار اشاره کرد (۴).

دوپامین نیمی از ذخایر کاتکول‌آمین مغز را تشکیل می‌دهد و قسمت اعظم آن در عقده‌های قاعده‌ای به خصوص هسته دمدار، هسته اکومبنس، توبرکول‌های بویایی، هسته مرکزی آمیگدال، برجستگی‌های میانی و مناطق محدودی از قشر مغز متمرکز شده‌اند. دوپامین نقش مهمی در بروز یا درمان بیماری‌های مغزی مانند پارکینسون و شیزوفرنی دارد (۵). گیرنده‌های دوپامینی متعلق به دو زیر خانواده شبه D_1، شامل D_1 و D_5 و شبه D_2 شامل D_2 D_3 و D_4 است و از طریق G-پروتئین عملکرد خود را انجام می‌دهند (۶، ۷).

مسیرهای دوپامینرژیک مغز شامل سه مسیر اصلی است: ۱) مسیر مزولیمبیک مزوکورتیکال ۲) مسیر توبروراینفاندیبولار و ۳) مسیر نیگرواستریاتال. مسیر نیگرواستریاتال حاوی ۷۵ درصد دوپامین مغز است. جسم سلولی نورون‌های دوپامینرژیک در نیگرواستریاتال و آکسون آن‌ها به عقده‌های قاعده‌ای می‌روند (۸، ۹).

دلایل متداول ابتلا به بیماری پارکینسون شامل ایدیوپاتیک، انسفالیت متالرژیک، پارکینسونیسم خانوادگی، پارکینسونیسم ناشی از مصرف دارو یا توکسین و پارکینسونیسم همراه با سایر اختلالات است (۱۰).

داروهای روان‌گردان علی‌رغم اثرات مفید درمانی، عوارض جانبی نیز دارند که مهم‌ترین آن‌ها عوارض اکستراپیرامیدال ناشی از مهار گیرنده‌های دوپامینی به‌خصوص گیرنده‌های D_2 پس‌سیناپسی در عقده‌های قاعده‌ای مغز است. این عوارض شامل دیستونی حاد، پارکینسونیسم، سندروم نورولپتیک بدخیم و تاردیو دیسکینزی است و یکی از مواردی که به پارکینسونیسم دارویی منجر می‌شود، استفاده از پرفنازین است. در این تحقیق برای ایجاد کاتاتونی از پرفنازین به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی استفاده شده است.

از مدت‌ها پیش بیان شده که آسیب اکسیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد خصوصاً گونه‌های رادیکال فعال اکسیژنی و نیتریک اکساید، باعث از بین‌رفتن سلول‌های عصبی مغز شده و در برخی بیماری‌ها مثل پارکینسون و آلزایمر، این مساله به عنوان یکی از دلایل بروز بیماری مطرح شده است. به همین دلیل کاربرد آنتی‌اکسیدان‌ها مثل ویتامین‌های C و E باعث بهبود حافظه و هوش و کاهش رخوت عضلانی در بیماری پارکینسون و همین‌طور باعث جلوگیری از دژنراسیون سلول‌های عصبی هم در مدل‌های حیوانی و هم در انسان می‌شود. مصرف ویتامین E باعث می‌شود که میتوکندری‌ها در برابر استرس‌های اکسیداتیو محافظت شوند و از بروز بیماری پارکینسون جلوگیری به عمل آید (۱۱، ۱۲).

گیاه آدمک با نام علمی *Biebersteinia DC. multifida* از تیره شمعدانی (Geraniaceae) است (۱۳). آدمک از گیاهان بومی ایران است، در طب سنتی جوشانده آن برای درمان اختلالات عضلانی و تقویت قوای جسمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. طبق گزارش‌های علمی منتشر شده، اثرات ضدالتهابی، ضددردی و ضدافسردگی عصاره ریشه گیاه آدمک تاکنون مورد بررسی آکادمیک قرار گرفته است (۱۴، ۱۵). استخراج آلکالوئید Vasicinone و ترکیبات پلی‌ساکاریدی و پلی‌پپتیدی از این گیاه به عنوان مواد مؤثره، گزارش شده است. وجود فلاونوییدهایی نظیر ۷ ـ گلوکوزید و ۷ ـ روتینوزید در گیاه *Biebersteinia multifida DC.* مورد شناسایی قرار گرفته است (۱۶).

وجود چربی‌های ضروری و فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی این چربی‌ها در عصاره متانولی برگ، میوه و ریشه گیاه چله‌داغ مورد بررسی قرار گرفته است .در طی آنالیز GC – MC ماهیت ۳۶ ترکیب روغنی مشخص شده است و فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن‌ها با استفاده از DPPH و بتاکاروتن ـ اسید لینولئیک مورد تایید است (۱۷).

در تحقیق حاضر اثر عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک (چله داغ) و تداخل آن با سیستم دوپامینرژیک بر کاتاتونی ناشی از پرفنازین با استفاده از تست مورپورگو در موش‌های کوچک آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری و شناسایی گیاه

ریشه گیاه آدمک یا چله‌داغ (*Biebersteinia multifida DC.*) از منطقه زنجان در غرب ایران جمع‌آوری و توسط بخش گیاه‌شناسی دانشگاه تهران، از نظر تاکسونومی شناسایی گردید. ریشه گیاه پس از خشک شدن پودر شده و پودر خشک تا زمان آزمایش در فریزر نگهداری شد.

آماده‌سازی عصاره

برای تهیه عصاره گیاه با استفاده از روش پرکولاسیون مواد مؤثره با فشار زیاد از دستگاه پرکولاتور استخراج گردید. ۵۰ گرم از پودر خشک-شده ریشه گیاه آدمک با ۱۰۰ cc اتانول ۸۰ درجه به مدت دو روز مخلوط و سپس عصاره حاصل در دمای اتاق دور از میکروب خشک گردید.

حیوانات آزمایشگاهی

برای انجام این تحقیق از موش‌های آزمایشگاهی کوچک نر بالغ با محدوده وزنی ۲۵ ـ ۲۰ گرم در گروه‌های ۵تایی استفاده شد. سیکل نوری به صورت ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و دمای محیط نگهداری حیوانات ۲ ± ۲۳ درجه سانتی‌گراد بود و جهت تغذیه حیوانات از غذای فشرده‌شده و آب تصفیه‌شده شهری غیر از زمان آزمون استفاده شد. برای سازگاری با محیط، حیوانات ۳ روز قبل از شروع آزمایش به حیوان‌خانه منتقل شدند.

تیمار حیوانات

عصاره گیاه به وسیله سرنگ‌های مخصوص گاواژ موش کوچک آزمایشگاهی، در غلظت‌های ۱۰۰، ۵۰، ۲۵، ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت دو هفته تجویز شد. گروهی از حیوانات تحت تیمار خوراکی داروی لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر

کیلوگرم وزن بدن به مدت دو هفته قرار گرفتند. حجم ماده تیمار شده در همه گروه‌ها ۰/۲ میلی‌لیتر بود.

گروه‌هایی که در طی دو هفته اول گاواژ شدند عبارتند از:

گروه A یا کنترل آب مقطر دریافت کردند.

گروه B: عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند.

گروه C : عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند.

گروه D : عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند.

گروه E : عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند.

گروه F : لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند.

گروه‌هایی که در طی دو هفته به صورت خوراکی تحت تیمار دوزهای مؤثر عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک همراه با داروی لوودوپا قرار گرفتند عبارتند از:

گروه G: لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هم‌زمان با عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند.

گروه H: لوودوپا با دوز۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هم‌زمان با عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند.

داروها

۱ـ لوودوپا (شرکت sinoment– کشور سوئیس) به عنوان آگونیست گیرنده‌های دوپامینی.

۲ـ عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک.

۳ـ پرفنازین (شرکت داروپخش– کشور ایران) به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی.

برای تهیه لوودوپا با دوز ۱۰میلی‌گرم بر کیلوگرم و پرفنازین با دوز ۵ میلی‌گرم برکیلوگرم و عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک با دوزهای ۱۰، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از آب مقطر به عنوان حلال استفاده شده است.

ایجاد کاتاتونی و اندازه‌گیری آن

برای ایجاد کاتاتونی (سختی عضلانی) روز چهاردهم یک ساعت پس از تجویز خوراکی آخرین دارو، پرفنازین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان به صورت داخل‌صفاقی به گروه‌های آزمایشی تزریق گردید.

میزان سختی عضلات بر اساس روش مورپورگو مورد سنجش قرار گرفت. پیشرفت کاتاتونی از طریق مشاهده حرکات حیوان و اختصاص دادن امتیازات زیر به صورت کمی محاسبه گردید (۱۸).

مرحله ۱ـ زمانی که حیوان آزادانه به حرکت خود بر روی میز کار ادامه می‌دهد (امتیاز صفر).

مرحله ۲ـ زمانی که حیوان به دنبال تحریک و تماس و یا هل‌دادن حرکت می‌کند (امتیاز ۰/۵).

مرحله ۳ـ حیوان روی میز کار گذاشته می‌شود، در حالی که پای جلویی راست آن روی یک قطعه شیشه‌ای به ارتفاع یک سانتی‌متر قرار دارد. عدم توانایی حیوان در تصحیح این وضعیت در طی ۱۰ ثانیه معادل ۰/۵ امتیاز در نظر گرفته می‌شود. برای پای جلویی چپ نیز همین آزمایش تکرار شده و امتیازدهی انجام می‌پذیرد.

مرحله ۴ـ در صورت عدم توانایی حیوان در تصحیح وضعیت پای جلویی راست در طی ۱۰ ثانیه که روی قطعه‌ای شیشه‌ای به ارتفاع ۳ سانتی‌متر قرار دارد، امتیاز ۱ در نظر گرفته می‌شود و همین آزمایش بر روی پای جلویی چپ نیز صورت می‌گیرد. بنابراین، حداکثر امتیاز برای یک حیوان در ۴ مرحله ذکر شده که بیانگر کاتاتونی کامل است، معادل امتیاز ۳/۵ است. امتیاز پایین‌تر، نمایانگر درجه کاتاتونی یا سختی عضلانی کمتر حیوان است.

این تست در زمان‌های ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰، ۱۸۰ و ۲۱۰ دقیقه پس از تزریق پرفنازین انجام گرفت.

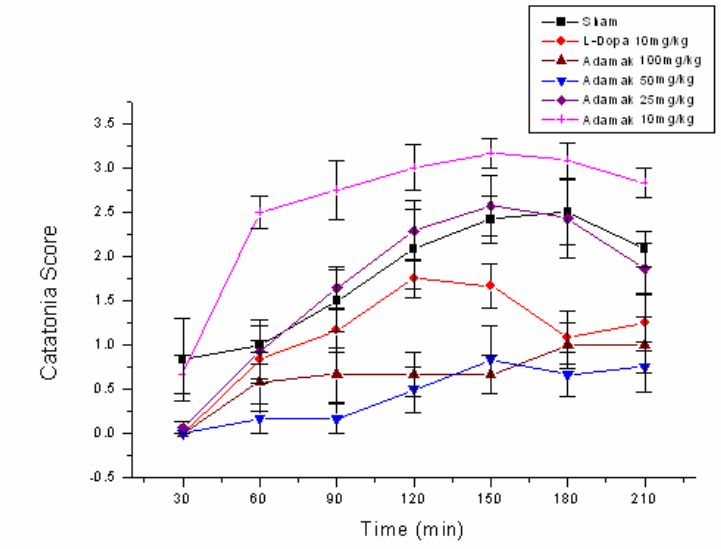
تجزیه و تحلیل داده‌ها

تمام داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف از معیار بیان شده‌اند. تحلیل آماری از طریق آزمون آنالیز واریانس یک طرفه با استفاده از – ANOVA

one – way و میانگین گروه‌های متفاوت با P^{*} <۰/۰۵ و P^{**} <۰/۰۱ مورد بررسی قرار گرفت و جهت بررسی‌های مذکور از نرم‌افزار آماری SPSS استفاده گردید. تعداد حیوانات مورد آزمایش در هر گروه ۵ سر است.

نتایج

در گروه دریافت کننده عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک با دوز ۱۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن، کاتاتونی ناشی از پرفنازین در زمان‌های ۶۰ و ۹۰ ،۱۲۰، ۱۵۰، ۱۸۰ و ۲۱۰ دقیقه کاهش نیافت (نمودار ۱) .

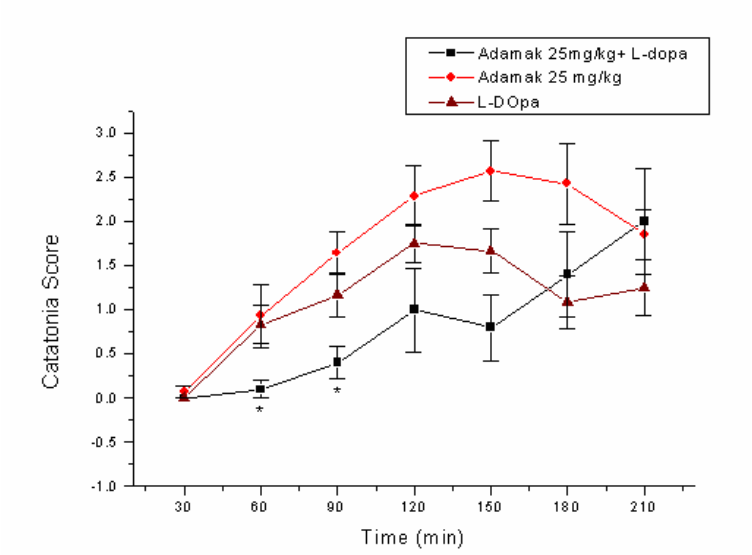


نمودار ۱ـ مقایسه سختی عضلانی ناشی از پرفنازین در گروه‌های تحت تیمار با دوزهای ۱۰، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک و گروه تحت تیمار با لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم با گروه کنترل. هر ستون Mean ± SEM را نشان می‌دهد. تعداد در هر گروه ۵ سر است. $P^{**}<0.01$ ، $P^{*}<0/05$ $(n=5)$.

گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن بدن، در مقایسه با گروه کنترل، در زمان ۳۰ دقیقه با اختلاف معنی‌دار P <۰/۰۵ کاتاتونی پس از تزریق پرفنازین کاهش یافت، ولی در بقیه زمان‌ها در کاتاتونی ناشی از پرفنازین تغییری مشاهده نشد (نمودار ۱). گروه دریافت کننده عصاره با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، در مقایسه با گروه کنترل، کاتاتونی ناشی از پرفنازین در زمان‌های ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰، ۱۸۰ و ۲۱۰ دقیقه با اختلاف معنی‌دار P <۰/۰۵ و P< ۰/۰۱ کاهش یافت (نمودار ۱) و گروه دریافت کننده عصاره با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، در مقایسه با گروه کنترل، کاتاتونی ناشی از پرفنازین در زمان‌های ۱۲۰، ۱۵۰ ۱۸۰ و ۲۱۰ دقیقه با اختلاف معنی‌دار P <۰/۰۵ و P< ۰/۰۱ کاهش یافت (نمودار ۱) .

در گروه دریافت‌کننده لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، در مقایسه با گروه کنترل، کاتاتونی ناشی از پرفنازین پس از ۳۰، ۱۵۰، ۱۸۰ و ۲۱۰ دقیقه با اختلاف معنی‌دار P <۰/۰۵ و P< ۰/۰۱ کاهش یافت (نمودار ۱) .

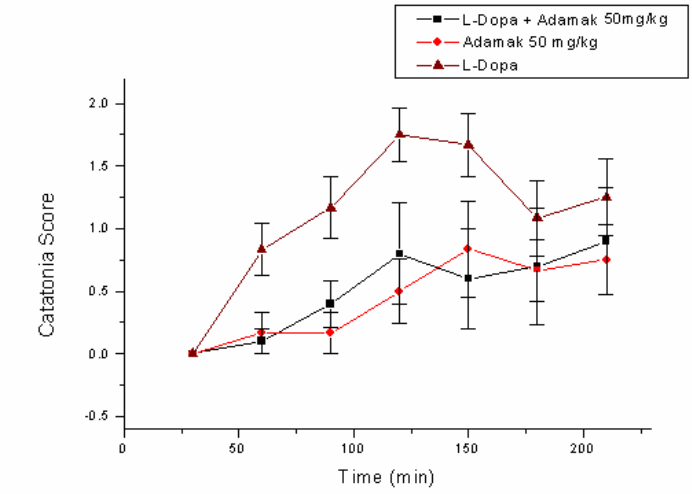
در گروه دریافت‌کننده همزمان عصاره با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم در مقایسه با گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به تنهایی و یا لوودوپا با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم کاتاتونی ناشی از پرفنازین در زمان‌های ۶۰ و ۹۰ و ۱۲۰ و ۱۵۰ دقیقه با اختلاف معنی‌دار P <۰/۰۵ مشاهده شد (نمودار ۲) .



نمودار ۲ ـ مقایسه سختی عضلانی ناشی از پرفنازین در گروه تحت تیمار با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک به همراه لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم با گروه تحت تیمار با دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک گروه تحت تیمار با لوودوپا با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم. هر ستون Mean ± S. E. M. را نشان می‌دهد. تعداد در هر گروه ۵ سر است.

$(n=5)$ $^{*}P<0/05$ ، $^{**}P<0.01$

کاتاتونی ناشی از پرفنازین در گروه دریافت‌کننده همزمان عصاره با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه دریافت کننده عصاره با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به تنهایی و یا گروه دریافت کننده لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به تنهایی در زمان ۱۵۰ دقیقه با اختلاف معنی‌دار P <۰/۰۵ کاهش یافت (نمودار ۳) .



نمودار ۳ ـ مقایسه سختی عضلانی ناشی از پرفنازین در گروه تحت تیمار با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن بدن عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک به همراه لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم با گروه تحت تیمار با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک و گروه تحت تیمار با لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، هر ستون Mean ± S. E. M. را نشان می‌دهد. تعداد در هر گروه ۵ سر است. $^{*}P<0/05$ ، $^{**}P<0.01$ $(n=5)$.

بحث

بیماری پارکینسون بعد از بیماری آلزایمر، دومین بیماری زوال سیستم عصبی است که یک اختلال نورولوژیکی کندجنبشی پیش‌رونده است (۱۹). فقدان و زوال نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه، یعنی نورون‌هایی که به هسته‌های دمدار و پوتامن عقده‌های قاعده‌ای مغز رفته و کار این هسته‌ها را تنظیم می‌کنند، موجب بروز این بیماری می‌شود (۱۹، ۲۰). بسیاری از تحقیقات نشان می‌دهند که عملکرد میتوکندری‌ها در تقویت بیماری پارکینسون نقش دارد. میتوکندری مرکز تولید انرژی در سلول و نیز منبع عمده مولکول‌های رادیکال آزاد است. رادیکال‌های آزاد باعث صدمه‌زدن به غشای سلول، پروتئین‌ها، DNA و بقیه اجزای سلول می‌شوند (۲۱).

یکی از مهم‌ترین دلایل تولید کم انرژی، تغییر در ساختمان غشای سلول‌های عصبی است. البته استرس‌های اکسیداتیو نیز باعث دژنره‌شدن نورون‌های دوپامینرژیک می‌شوند که این استرس بر اثر عواملی مانند جلوگیری از تنفس میتوکندریایی، تجمع هیدروکسیل‌ها و رادیکال‌های اکسیدهای نیتروژن و نیز کاهش مکانیسم عمل رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌شود (۲۱).

معمولاً در بیماری پارکینسون ترکیبات اکسیدان باعث اکسیداسیون دوپامین و کاهش میزان آن در مغز می‌شوند. بهترین درمان را امروزه در تأمین دوپامین مغزی از طریق تجویز داروی لوودوپا می‌دانند که به خوبی از سد خونی مغزی می‌گذرد و در مغز تبدیل به دوپامین می‌شود (۵).

در مطالعه حاضر، اثر داروی لوودوپا بر سختی عضلانی ناشی از پرفنازین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی در مقایسه با گروه کنترل بیانگر کاهش کاتاتونی است.

با توجه به نتایج به‌دست آمده به نظر می‌رسد عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک با دوزهای ۱۰ و ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بر روی گیرنده‌های D_2 پس‌سیناپسی تأثیری نداشته است و احتمالاً بر گیرنده‌های D_2 پیش‌سیناپسی اثر گذاشته و باعث بازجذب دوپامین از فضای سیناپسی به درون نورون‌های دوپامینرژیک شده و تشدید بیشتر کاتاتونی شده است.

استفاده از عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه آدمک با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر کاتاتونی ناشی از پرفنازین مؤثرترین دوز بود و علائم کاتاتونی را به طور معنی‌داری کاهش داد. به نظر می‌رسد که به علت وجود ترکیبات آلکالوییدی عصاره گیاه به عنوان آگونیست نسبی گیرنده دوپامینی پس‌سیناپسی واقع بر نورون‌های گابائرژیک هسته‌های دمدار و پوتامن توانسته است سختی عضلات را به طور مؤثری کاهش دهد و نیز احتمالاً عصاره گیاه آدمک نقش آنتی-اکسیدانی داشته مانع اکسیداسیون دوپامین می‌شود و بدین ترتیب میزان دوپامین مغزی افزایش یافته و متعاقب آن سختی عضلانی یا کاتاتونی کاهش می‌یابد و یا به دلیل داشتن ترکیبات فلاونوئیدی شبیه بنزودیازپاین‌ها عمل کرده و با تسهیل در عمل مهاری گابا، سختی عضلات را کاهش می‌دهد.

در گروه دریافت کننده لوودوپا با دوز ۱۰ میلی-گرم بر کیلوگرم همزمان با عصاره با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثر تقویتی این عصاره بر لوودوپا به خوبی در نمودار ۲ مشخص است و نشان می‌دهد که کاتاتونی را در زمان‌های ۶۰، ۹۰، ۱۲۰ و ۱۵۰ دقیقه کاهش داده است. احتمالاً عصاره گیاه آدمک میزان جذب لوودوپا از دستگاه گوارش را افزایش داده است و افزایش دوپامین در مغز باعث کاهش میزان استیل‌کولین می‌شود که متعاقب آن سختی عضلانی کاهش می‌یابد (۱).

در گروه دریافت‌کننده همزمان لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم همزمان با عصاره با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثر تقویتی این عصاره بر لوودوپا در نمودار ۳ مشخص است و نشان می‌دهد که کاتاتونی پس از تزریق پرفنازین در زمان ۱۵۰ دقیقه کاهش یافته است. ولی عصاره با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مؤثرتر از تجویز عصاره با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بوده است. احتمالاً در گروه دریافت‌کننده هم‌زمان لوودوپا با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هم زمان با عصاره با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم

حساسیت گیرندهای D_2 پس‌سیناپسی هسته‌های دمدار و پوتامن کاهش یافته است.

با توجه به نتایج حاضر می‌توان چنین استنباط نمود که عصاره گیاه آدمک به صورت وابسته به دوز، با تأثیر بر سیستم دوپامینرژیک قادر به رفع علائم کاتاتونی است.

تشکر و قدردانی

از زحمات بی‌دریغ مسئولین و کارکنان مرکز تحقیقات علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی به جهت همکاری و هماهنگی‌ها قدردانی و تشکر می‌نماییم.

منابع مورد استفاده

۱. افشار، م. ۱۳۸۴ . عوامل خطرساز بیماری پارکینسون در خراسان جنوبی، مجله علمی پژوهشی دانشگاه پزشکی اردبیل، دوره پنجم، شماره اول بهار، ص ۷۰ تا ۷۴ .

2. Braak, H., Rub, U., Schultz, c., 2006. Vulnerabilihty of cortical neurons to Alzheimers and Parkinsons diseas. J of Alzeimers disease 9: 35 – 44 .
3. Katzung, B., 2004. Basic & clinical Pharmacology, other, Mc Graw Hill , Chap 28: 447 – 460.
4. Akaike, A., katsaki, H., Kume, T., 2002. Role of L – dopa and nitric oxide in survival and death of neurons. NiPPON yakurigaku Zasshi 119: 15-20.
5. Rajagopal, S., 2007. Catatonia. Advances in Psy Chiatlic Treatment 78: 57–56.
6. Arzi, A., Zahedi, S., Paymani, G. H., 2005. Effects of Darvash in prevention of pseudo parkinsonism Induced by perphenazine in rat. Med Toxicol Int Con 23: 12-16.
7. Javrie, K. R., Caron, M. G., 1993. Heterogenity of dopamine receptors. Adv Neurol 60: 325 – 333.
8. Sugamaori, K. S., Demchyshyn, L. L., Chung, M., 1994. D_{1A}, D_{1B} and D_{1C} dopamine receptors from Xenopus Laevis. Proc Natl Acadsic USA 91: 10539-10540.
9. Civelli, O., Bunzow, J. R., Gvandy, D. K., 1993. Molecular diversity of the dopamine receptors, Ahhu Rev Pharmacol Toxicol 33: 281-307.
10. Sibley, D. R., Monsma, F. Y., 1992. Molecular biology of dopamine receptors. Trends Pharmacol Sci 13: 61-62.
11. Etminan, M., Gill, S. S., Samii, A., 2005. Intake of Vitamin E, Vitamin C and carotenoida and the risk of Parkinson's disease: ameta – analysis. The Lancel Neurology 4: 362-365.
12. Fariss, M., Ganyzhary, J., 2003. Vitamin E, therapy in Parkinson's disease. Toxicology 89: 129-146.
13. Arifkhodzhaer, A. O., Rakhimov, D. A., 1986. Isolation and characterization of Polysaccharides from *Biebersteinia multifida*. Khimspriv Soedin 16: 755-757.
14. Farsam, H., Amanlou, M., Dehpour, A. R., 2000. Anti – inflammatory and analgesic activity *of Biebersteinia multifida DC*. Root extract. J Ethnopharmacol 17: 443-447.
15. Hadipour, M., Khakpour, S. H., 2008. Commiphora Mukul Resin Extract Increases Physical Stamina in male Rat. J medsci Islamic Azad Uni 18: 149-153.
16. Greenha, J., Vassiliades, D., Dionyssios, D., Jeffrey, B., Christine A., Williams, J., Eagles, S., Reneey, J., Grayer, B., Nigel, C., 2001. A distinctive flavonoid chemistry for the anomalous genus *Biebersteinia.* Phytochemistry 56: 87-91.
17. Tan, K., zogiou, D. , Roussis, V., 1997. *Bieberesteinia orphanidis* (Geraniaceae) from Southern Greece. Ann Bot Fennicl 34: 41-45.
18. Morpurgo, C., 1962. Effect of antiparkinson drug on phenothiazine induced Catatonia reaction. Arch Int Pharma Co Dyn 137: 48-90.
19. Mehamara, J. O., Augustine, G. Y., Purres, D., Hall, W. C., Williams, M., Fitzpatrick, D., 2004. NeuroScience book, Sunder Lond , Mass a chusetts , Chapter 17: 427-430.
20. Hurley, M. J., Jehner, P., 2006. What has been learnt from study of dopamine receptors in Parkinson's disease? Pharmacol Ther 111: 715-728.
21. Qureshi, G. A., Syed, S. A., Parvez, S. H., Qureshi, A. A., 2007. Coexistence of neurotransmitters in Parkinsons disease. J Neuko Sci 28: 85-91.