مقاله تحقیقی

بررسی اثر عصاره بهار نارنج و نقش سیستم کولینرژیک نیکوتینی بر کاتاتونی ناشی از پرفنازین در موش نر کوچک آزمایشگاهی

شهرزاد خاکپور [*،۱] مریم خسروی [۲]، گلناز تجدد [۳]، فهیمه نوری [۴]

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

مکان انجام تحقیق: مرکز تحقیقات علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی، تهران

*** مسؤول مکاتبات:** شهرزاد خاکپور، تهران، خیابان دکتر شریعتی، زرگنده، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی، تهران، کدپستی: ۱۹۱۶۸۹۳۱۳، تلفن: ۰۲۱۲۲۰۰۶۶۶۰، نمابر: ۰۲۱۲۲۶۰۰۷۱۴ shahrzad_khakpour@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۹/۷/۲۰ تاریخ پذیرش: ۸۹/۱۱/۱۷

چکیده

بیماری پارکینسون یکی از بیماری‌های دژنراتیو سیستم عصبی است که به دلیل تخریب نورون‌های حاوی نورومالنین در ساقه مغز، به خصوص در بخش متراکم هسته جسم سیاه و لوکوس سرولئوس ایجاد می‌شود. در این بررسی، اثر عصاره بهار نارنج و نقش سیستم کولینرژیک نیکوتینی بر شدت کاتاتونی که یکی از علایم اصلی بیماری پارکینسون است، مورد مطالعه و آزمایش قرار گرفته است. در این تحقیق، از هفت گروه و در هر گروه، از هفت سر موش استفاده شد. گروه‌های تجربی به مدت دو هفته غلظت های ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، عصاره بهار نارنج را به صورت خوراکی دریافت کردند. گروه کنترل نیز در این مدت با آب مقطر تحت تیمار قرار گرفت. در روز چهاردهم، هم‌زمان با دریافت آخرین غلظت عصاره بهار نارنج، گروه دیگری از حیوانات، انتخاب شدند و تحت تیمار برچسب (Patch) نیکوتین با دوز ۰/۱۵ mg قرار گرفتند. پس از گذشت یک ساعت، داروی پرفنازین با غلظت ۵ mg/kg به صورت داخل‌صفاقی، به همه حیوانات تزریق گردید و میزان کاتاتونی بر اساس روش Morpurgo مورد سنجش قرار گرفت. پس از انجام آزمایش‌های فوق، گروه دیگری از حیوانات، به مدت دو هفته، موثرترین غلظت عصاره بهار نارنج (۱۰۰ mg/kg) را به صورت خوراکی (گاواژ) دریافت کردند و به مدت یک ساعت، تحت تیمار نیکوتین با غلظت ۰/۱۵ mg قرار گرفتند. در این گروه نیز پس از تزریق داخل‌صفاقی پرفنازین، کاتاتونی بر اساس روش Morpurgo مورد بررسی قرار گرفت. نتایج تحقیق نشان داد که غلظت ۰/۱۵ mg نیکوتین، به‌طور معنی‌داری باعث افزایش کاتاتونی در زمان‌های ۶۰ و ۹۰ دقیقه می‌شود. همچنین از میان مقادیر متفاوت عصاره بهار نارنج، غلظت ۱۰۰ mg/kg، بهترین اثر را در جلوگیری از بروز علایم کاتاتونی داشت. نتایج حاصل از تیمار همزمان و توام عصاره بهار نارنج و نیکوتین نیز کاهش کاتاتونی در مقایسه با گروه دریافت‌کننده نیکوتین به تنهایی را نشان می‌دهد. یافته‌های حاصل از این تحقیق نشان‌دهنده آن است که عصاره بهار نارنج، احتمالا بر کاهش کاتاتونی از طریق مسیرهای کولینرژیک نیکوتینی، موثر است. بر این اساس، شاید بتوان بهار نارنج را به عنوان دارویی موثرتر با عوارض کمتر نسبت به داروهای شیمیایی برای درمان کاتاتونی که از علایم اصلی بیماری پارکینسون است، مورد استفاده قرار داد.

واژه‌های کلیدی: سیستم کولینرژیک نیکوتینی، کاتاتونی، پرفنازین، بهار نارنج

مقدمه

بیماری پارکینسون یکی از بیماری‌های دژنراتیو سیستم عصبی است که به دلیل آسیب بخش متراکم هسته جسم سیاه (Substantia nigra pars compacta, SNC) ایجاد می‌شود. این آسیب با دپیگمانته‌شدن SNC به خصوص در ناحیه شکمی– جانبی، همراه است که از دژنره‌شدن نورون‌های دوپامینرژیک حاوی نورومِلانین ناشی می‌شود. در این بیماری، سایر هسته‌های پیگمانته ساقه مغزی، مانند لوکوس سرولئوس و هسته واگی پشتی نیز دچار آسیب می‌شوند. ضایعاتی نیز در مرکز هسته آمیگدالوئید دیده می‌شود. این ضایعات، در هسته-هایی که انشعاباتی به کورتکس مخچه می‌فرستند و یا هسته‌هایی که غده‌های درون‌ریز یا دستگاه اتونوم را کنترل می‌کنند، نیز مشاهده می‌شوند (۱). فرضیه-هایی نظیر اختلال در عملکرد میتوکندری‌ها یا افزایش تولید رادیکال‌های آزاد به عنوان عامل بروز بیماری پارکینسون بیان شده است. همچنین، فاکتورهای ژنتیکی نیز در بروز این بیماری دخیل دانسته شده‌اند و کوشش برای یافتن ژن یا ژن‌هایی که باعث پیشرفت بیماری پارکینسون می‌شوند، همچنان ادامه دارد. از جمله علایم این بیماری می-توان به قامت خمیده، سختی عضلانی، کندی و کاهش حرکات، ثابت‌بودن حالت چهره، صدای یکنواخت، عدم وجود حرکات خودبه‌خودی به منظور انطباق وضعیت، لرزش ریتمیک اندام‌ها، افسردگی، فراموشی و همچنین کاتاتونی که یکی از علایم اصلی این بیماری است، اشاره کرد (۲). البته کاتاتونی در اصل به عنوان یک بیماری مستقل شناخته شده و با اختلالات عمیق روانی – حرکتی، نظیر بی‌حرکتی، انعطاف‌پذیری مومی، تمایل به مخالفت، احساس نفرت، حرکات قالبی، حفظ کردن حرکات، هیجان-زدگی و ناهنجاری‌های تکلمی همراه است. امروزه این بیماری، یکی از زیرشاخه‌های بیماری شیزوفرنی در نظر گرفته می‌شود (۳،۴). هر چند عامل اصلی ایجاد کاتاتونی، مشخص نشده، اما در این ارتباط، فرضیاتی مطرح شده است. طبق نظر Rajapogal کمبود میانجی عصبی گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) در عقده‌های قاعده‌ای مغز، عامل اصلی علایم حرکتی کاتاتونی است (۴). Alvarenga و Rigonatti بیان کرده‌اند که کاتاتونی به دلیل افت شدید و ناگهانی دوپامین به وجود می‌آید (۳). بنا به نظر Dolzal، کاتاتونی مزمن، با اختلالات واضح تکلمی همراه است و می‌توان با پرتونگاری پوزیترونی (PET)، ناهنجاری‌هایی را در متابولیسم بدن، تالاموس و بخش جلویی مغز شناسایی کرد (۶). در ضمن، طبق نظر Dolzal کاتاتونی که با قطع مصرف کلوزاپین (از دسته دارویی آنتی‌سایکوتیک، از مشتقات دی بنزاپین) ایجاد می‌شود، این فرضیه را قوت می‌بخشد که این بیماری بر اثر فعالیت زیاد سیستم کولینرژیک و سروتونرژیک بوجود آمده باشد (۶). استیل‌کولین، در پایانه‌های اعصاب کولینرژیک به وسیله آنزیم استیل‌کولین‌ترانسفراز (Choline acetyl transferase) ساخته شده و در وزیکول-های سیناپسی ذخیره می‌شود (۵،۶). هنگامی که پتانسیل عمل به انتهای اکسون می‌رسد، کانال‌های کلسیمی دریچه‌دار وابسته به ولتاژ، باز می‌شوند و به دنبال آن، یون کلسیم وارد پایانه‌های عصبی می‌شود. کلسیم وارد شده به وزیکول‌های حاوی استیل‌کولین، متصل شده و موجب اگزوسیتوز استیل‌کولین به شکاف سیناپسی می‌شود. بخشی از استیل‌کولین، در فضای سیناپسی توسط آنزیم استیل‌کولین‌استراز تجزیه می‌شود (۷). به‌طور کلی، گیرنده‌های کولینرژیک دو نوع هستند: گروه اول، گیرنده‌های کولینرژیک متابوتروپیک که گیرنده‌های موسکارینی را در بر می‌گیرند. این گیرنده‌ها علاوه بر استیل-کولین، توسط موسکارین نیز تحریک می‌شوند (۸). گروه دوم، گیرنده‌های کولینرژیک یونوتروپیک هستند که گیرنده‌های نیکوتینی، به این گروه تعلق دارند. این گیرنده‌ها علاوه بر استیل‌کولین، به نیکوتین نیز حساسند (۹). نیکوتین، آلکالوئید اصلی برگ‌های گیاه تنباکو (*Nicotiona tabacum*) است و از معدود آلکالوئیدهای طبیعی است که به علت نداشتن اکسیژن در ساختمان خود، به‌صورت مایع است (۱۰). گیرنده‌های نیکوتینی، کانال‌های یونی دریچه‌دار وابسته به لیگاند هستند که فعال-شدن آن‌ها منجر به ورود یون‌های با بار مثبت و

دپلاریزاسیون غشای پس‌سیناپسی می‌شود (۹). گیرنده‌های نیکوتینی (nAchR) به دو نوع ماهیچه-ای و نورونی تقسیم می‌شوند. nAchRهای ماهیچه-ای، در محل تماس عصب و عضله اسکلتی یافت می-شوند و در انتقال پیام عصبی- عضلانی نقش دارند (۱۱). امروزه بهترین درمان برای بیماری پارکینسون، تجویز داروهای شیمیایی از جمله لوودوپا است. این نوع درمان البته با محدودیت‌هایی رو به رو است که از عوارض جانبی داروها ناشی می‌شود (۱۲). بنابراین، یافتن داروهای موثر با عوارض کمتر که عمدتا در میان مکمل‌های غذایی و گیاهان دارویی یافت می-شوند، از اهمیت بسیاری برخوردار است. برخی از تحقیقات اخیر، موثر بودن آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین‌های C و E را به همراه تیروزین در کاهش دادن سختی عضلانی ناشی از پرفنازین گزارش نموده‌اند (۱۳). همچنین، گیاهان دارویی نظیر گیاه آدمک (*Biebersteinia multifida* DC) نیز نقش مهمی در کاهش کاتاتونی ناشی از پرفنازین دارند (۱۴).

در مطالعه حاضر، اثر عصاره بهار نارنج (*Citrus aurantium*) و نقش سیستم کولینرژیک نیکوتینی بر کاتاتونی که یکی از علایم بیماری پارکینسون است، مورد مطالعه قرار گرفت. *Citrus aurantium* که اغلب Sour orange، Seville orange یا Bitter orange نامیده می‌شود، متعلق به تیره Rutaceae و جنس Citrus است (۱۵،۱۶) و در مناطق معتدل، گرمسیری و نیمه‌گرمسیری و بیشتر در آفریقای جنوبی و استرالیا توزیع شده (۱۶،۱۷) و در ایران نیز در شمال، جنوب و بخش-های جنوب شرقی یافت می‌شود (۱۸).

C. aurantium در واقع درخت کوچکی در حدود ۵ متر ارتفاع با گل‌های سفید یا سفید مایل به زرد معطر (بهار نارنج) است (۱۵،۱۶). از پوست، گل، برگ و میوه این گیاه در طب مدرن و سنتی چینی استفاده می‌شود و معمولا به عنوان مکمل رژیم غذایی، کاهش‌دهنده ناراحتی معده، محرک اشتها، کمک به رفع بی‌خوابی خفیف و درمان عفونت‌های قارچی از قبیل عفونت‌های قارچی پای ورزشکاران، درمان التهاب پلک، کبودی پوست و درد عضلانی به کار می‌رود. نارنج تلخ معمولا به عنوان داروی مکمل کاهش وزن و احتقان‌زدایی بینی به بازار عرضه می-شود (۱۹). روغن استخراج شده از گل‌های *C.aurantium*، نرولی (neroli) نامیده می‌شود که علاوه بر کاربرد در عطرسازی، به عنوان عامل ضدافسردگی و ضدباکتری نیز استفاده می‌شود (۱۵،۱۸).

مواد و روش‌ها

حیوانات

برای انجام این تحقیق، از موش‌های آزمایشگاهی کوچک سوری نر بالغ نژاد Balb/c با محدوده وزنی ۲۵ـ۲۰ گرم در ۷ گروه ۷ تایی استفاده شد. حیوانات از موسسه حصارک رازی، واقع در کرج، خریداری و در اتاق حیوانات، نگهداری شدند. سیکل نوری به صورت ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت، روشنایی و دمای محیط نگهداری ۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد بود. جهت تغذیه حیوانات، از غذای فشرده و آب تصفیه‌شده شهری استفاده گردید.

ماده گیاهی

گیاه بهار نارنج (*Citrus aurantium*) از نواحی شمالی و جنوبی ایران (به طور عمده از استان‌های گیلان، مازندران و فارس) جمع‌آوری و توسط بخش گیاه‌شناسی دانشگاه تهران، شناسایی تاکسونومیکی گردید. گیاه پس از خشک‌شدن، با آسیاب برقی به صورت پودر در آمد و پودر خشک، تا زمان استفاده در فریزر نگهداری شد. جهت تهیه عصاره گیاه بهار نارنج، از روش پرکولاسیون استفاده شد که در این روش با استفاده از دستگاه پرکولاتور با فشار زیاد، مواد موثره استخراج می‌شوند.

روش تجربی

پس از تهیه عصاره، غلظت‌های ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، به مدت دو هفته به حیوانات توسط گاواژ تجویز گردید. سپس برای مطالعه اثر عصاره بهار نارنج بر کاتاتونی ایجاد شده در موش‌های کوچک آزمایشگاهی، در روز چهاردهم، یک ساعت

پس از تجویز آخرین غلظت عصاره گیاه، داروی پرفنازین با دوز mg/kg ۵ به صورت داخل‌صفاقی، به همه حیوانات تزریق گردید و میزان کاتاتونی ناشی از این دارو، پس از دوره‌های زمانی ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰، ۱۸۰ و ۲۱۰ دقیقه، بر اساس روش Morpurgo (۱۹۶۲) مورد سنجش قرار گرفت (۲۰). میزان پیشرفت کاتاتونی، از طریق مشاهده حرکات حیوان و اختصاص‌دادن امتیازات زیر به صورت کمی، محاسبه گردید:

مرحله ۱ـ زمانی که حیوان، آزادانه به حرکت خود روی میز کار ادامه می‌دهد: امتیاز صفر

مرحله ۲ـ زمانی که حیوان به دنبال تحریک و تماس و یا هل دادن، حرکت می‌کند: امتیاز ۰/۵

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

مرحله ۴ـ در صورت عدم توانایی حیوان در تصحیح وضعیت پای جلویی در طی ۱۰ ثانیه که روی قطعه‌ای شیشه‌ای به ارتفاع ۳ سانتی‌متر قرار دارد، امتیاز ۱ در نظر گرفته می‌شود و دقیقاً همین آزمایش بر روی پای جلویی دیگر نیز تکرار و ثبت می‌گردد.

بنابراین، حداکثر امتیاز برای یک حیوان، در ۴ مرحله ذکر شده که بیانگر کاتاتونی کامل است، معادل ۳/۵ امتیاز است. امتیاز پایین‌تر، نمایانگر درجه کاتاتونی یا سختی عضلانی کمتر حیوان است.

برای گروه تجربی دریافت‌کننده داروی نیکوتین، از برچسب (Patch) نیکوتین استفاده شد. هر برچسب ۱۵ میلی‌گرمی (با مساحت cm^2 ۱۲/۶) ۱۵ میلی‌گرم نیکوتین ظرف مدت ۱۶ ساعت آزاد می‌کند که پس از تراشیدن موهای پشت حیوان از قطعات cm^2 ۲/۱ در پشت حیوان به مدت یک ساعت استفاده شد. سپس اثر نیکوتین بر کاتاتونی ایجاد شده در موش سوری در زمان‌های ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰، ۱۸۰ و ۲۱۰ دقیقه پس از تزریق داخل‌صفاقی پرفنازین با دوز mg/kg ۵ از طریق روش Morpurgo مورد بررسی قرار گرفت.

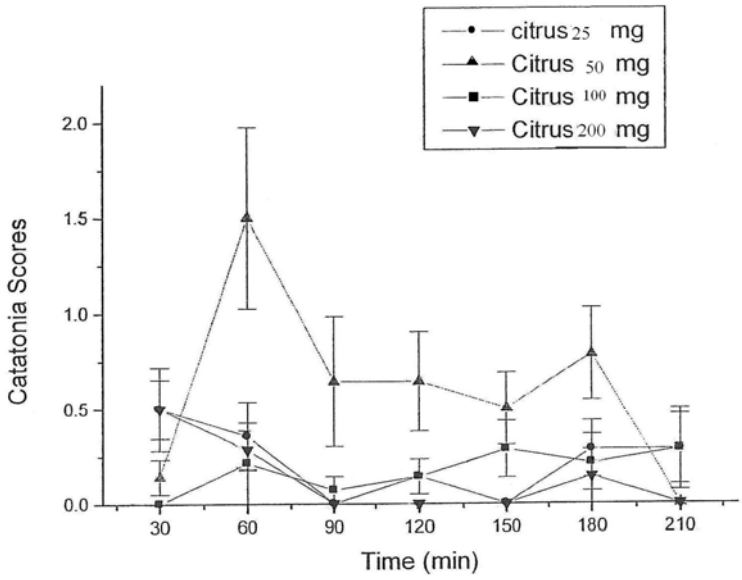
پس از انجام آزمایش‌های ذکر شده، موثرترین غلظت عصاره بهار نارنج (mg/kg ۱۰۰) به مدت دو هفته به گروهی از حیوانات از طریق گاواژ تجویز گردید و در پایان هفته دوم، یک ساعت پس از دریافت آخرین دوز، از برچسب‌های نیکوتینی برای هر یک از حیوانات به مدت یک ساعت استفاده شد. سپس اثر هم‌زمان و توام عصاره بهار نارنج و نیکوتین بر کاتاتونی ناشی از پرفنازین از طریق روش Morpurgo مورد بررسی قرار گرفت.

آنالیز آماری

تمامی داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف از معیار بیان شده‌اند. تحلیل آماری از طریق آزمون آنالیز واریانس با استفاده از ANOVA-One-Way و مقایسه میانگین‌های متفاوت با $P <$ ۰/۰۵ مورد بررسی قرار گرفت که برای این منظور، از نرم‌افزار آماری OriginVI استفاده گردید. تعداد حیوانات مورد آزمایش در هر گروه، هفت سر است.

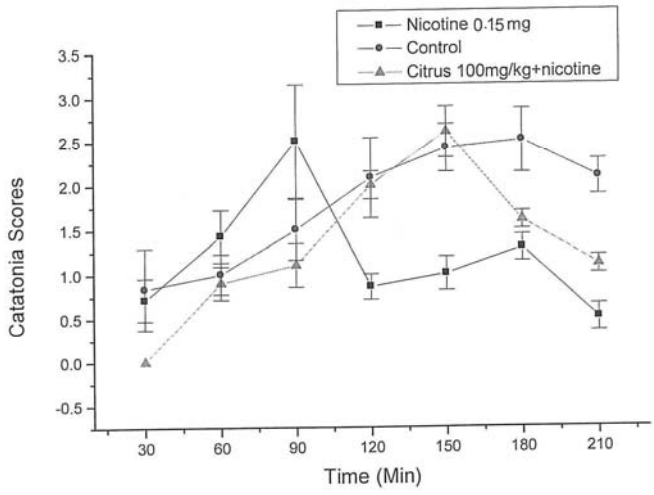
نتایج

نتایج حاصل از مقایسه کاتاتونی ناشی از پرفنازین در گروه‌های دریافت‌کننده غلظت‌های ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره بهار نارنج، نشان دهنده کاهش کاتاتونی با اختلاف معنی‌دار $P<$ ۰/۰۵ در زمان ۳۰ دقیقه در گروه دریافت‌کننده غلظت mg/kg ۱۰۰، در زمان ۶۰ دقیقه در تمامی گروه‌ها به جز گروه دریافت‌کننده دوز mg/kg ۵۰، در زمان ۹۰ دقیقه در تمام گروه‌ها به جز گروه دریافت‌کننده دوز mg/kg ۵۰ و در زمان‌های ۱۲۰، ۱۵۰ ، ۱۸۰ و ۲۱۰ دقیقه در تمامی گروه‌ها در مقایسه با گروه کنترل است (نمودار ۱).



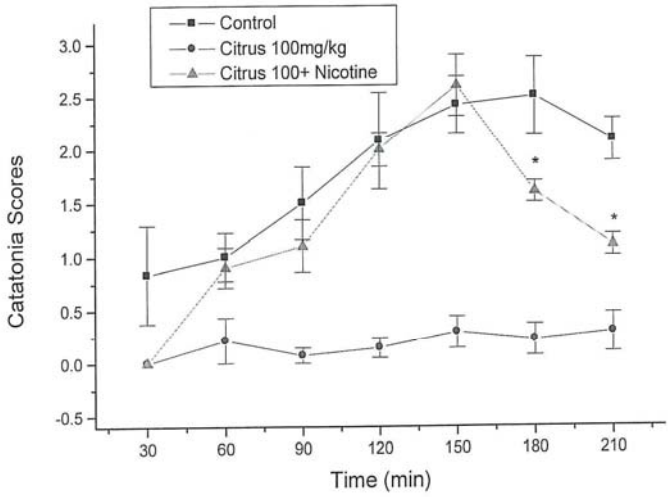
نمودار ۱- مقایسه کاتاتونی ناشی از پرفنازین در گروه‌های تحت‌تیمار با غلظت‌های ۵۰،۲۵، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره بهار نارنج در زمان‌های مشابه. هر نقطه Mean±S.E.M. را نشان می‌دهد (n=۷).

نتایج به دست آمده از مقایسه کاتاتونی ناشی از پرفنازین در گروه دریافت‌کننده هم‌زمان غلظت ۱۰۰ mg/kg عصاره بهار نارنج و غلظت ۰/۱۵ mg نیکوتین با گروه دریافت‌کننده غلظت ۰/۱۵ mg نیکوتین نشان‌دهنده کاهش کاتاتونی با اختلاف معنی دار P <۰/۰۵ در زمان‌های ۱۸۰ و ۲۱۰ دقیقه در هر دو گروه دریافت‌کننده هم‌زمان غلظت ۱۰۰ mg/kg عصاره بهار نارنج و غلظت ۰/۱۵ mg نیکوتین و دریافت‌کننده غلظت ۰/۱۵ mg نیکوتین و در زمان‌های ۱۲۰ و ۱۵۰ در گروه دریافت‌کننده غلظت ۰/۱۵mg نیکوتین در مقایسه با گروه کنترل است (نمودار ۲).



نمودار ۲- مقایسه کاتاتونی ناشی از پرفنازین در گروه تحت‌تیمار هم‌زمان با غلظت ۱۰۰ mg/kg عصاره بهار نارنج و غلظت ۰/۱۵ mg نیکوتین و گروه تحت‌تیمار با غلظت ۰/۱۵ mg نیکوتین با گروه کنترل در زمان‌های مشابه. هر نقطه Mean±S.E.M. را نشان می‌دهد (n=۷).

در نهایت، نتایجی که از مقایسه کاتاتونی ناشی از پرفنازین در گروه دریافت‌کننده هم‌زمان غلظت ۱۰۰ mg/kg عصاره بهار نارنج و غلظت ۰/۱۵ mg نیکوتین با گروه دریافت‌کننده غلظت ۱۰۰ mg/kg عصاره بهار نارنج به دست آمد، نشان‌دهنده کاهش کاتاتونی با اختلاف معنی‌دار P <۰/۰۵ در زمان‌های ۱۸۰ و ۲۱۰ دقیقه در هر دو گروه دریافت‌کننده هم-زمان غلظت ۱۰۰ mg/kg عصاره بهار نارنج و غلظت ۰/۱۵ mg نیکوتین و دریافت‌کننده غلظت ۱۰۰ mg/kg عصاره بهار نارنج و در زمان‌های ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰ و ۱۵۰ دقیقه در گروه دریافت‌کننده ۱۰۰ mg/kg عصاره بهار نارنج در مقایسه با گروه کنترل است (نمودار ۳).



نمودار ۳ – مقایسه کاتاتونی ناشی از پرفنازین در گروه تحت‌تیمار هم‌زمان با غلظت ۱۰۰ mg/kg عصاره بهار نارنج و غلظت ۰/۱۵ mg نیکوتین و گروه تحت تیمار با غلظت ۱۰۰ mg/kg عصاره بهار نارنج، P* <۰/۰۵ با گروه کنترل در زمان-های مشابه. هر نقطه Mean±S.E.M. را نشان می‌دهد (n=۷).

بحث

بیماری پارکینسون، یکی از بیماری‌های دژنراتیو سیستم عصبی به شمار می‌آید (۱) که از جمله علایم اصلی آن، کاتاتونی است. این بیماری، با اختلالات عمیق روانی و حرکتی همراه است (۴ ،۳ ،۲). امروزه بهترین درمان به منظور افزایش دوپامین مغزی، تجویز داروی لوودوپا است. البته این نوع درمان، با محدودیت‌هایی رو به رو است که ناشی از عوارض جانبی دارو است (۱۲). بنابراین، یافتن داروهای موثر با عوارض کمتر که عمدتا از میان مکمل‌های غذایی و گیاهان دارویی می‌تواند باشد، از اهمیت بسیاری برخوردار است. برخی از تحقیقات اخیر، موثر بودن آنتی اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین‌هایی C و E را به همراه تیروزین در کاهش‌دادن سختی عضلانی ناشی از پرفنازین، گزارش نموده‌اند (۱۳). همچنین، گیاهان دارویی نظیر گیاه آدمک (*Biebersteinia multifida* DC) نیز نقش مهمی در کاهش کاتاتونی ناشی از پرفنازین دارند (۱۴). با توجه به تحقیقات انجام شده، در مطالعه حاضر، اثر عصاره بهار نارنج (*Citrus aurantium*) و نقش سیستم کولینرژیک نیکوتینی بر کاتاتونی که یکی از علایم بیماری پارکینسون است، مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج حاصل از این تحقیق، موید این مطلب است که نیکوتین با غلظت ۰/۱۵ mg به عنوان آگونیست استیل‌کولین عمل کرده (۹) و موجب تقویت کاتاتونی در حیوانات می‌شود. به نظر می‌رسد نیکوتین با اتصال به گیرنده‌های کولینرژیک نیکوتینی عضلات اسکلتی که کانال‌های دریچه‌دار

وابسته به لیگاند هستند و در محل تماس عصب و عضله قرار دارند، کانال‌ها را فعال نموده و ورود یون-های با بار مثبت، به‌داخل فیبرهای عضلانی اسکلتی صورت گرفته و متعاقب آن موجب دپلاریزاسیون غشای تارهای عضلانی شده (۹،۱۱) و کاتاتونی ناشی از پرفنازین را تقویت نموده است. شایان ذکر است که با گذشت زمان، اثر نیکوتین کاهش یافته (۲۱) و متعاقب آن، کاتاتونی نیز کاهش خواهد یافت. در این مطالعه، اثر عصاره بهار نارنج با غلظت‌های ۱۰۰،۵۰،۲۵mg/kg و ۲۰۰ بر کاتاتونی ناشی از پرفنازین مورد بررسی قرار گرفت که موجب کاهش کاتاتونی شدند. بهار نارنج با غلظت mg/kg ۱۰۰، موثرترین غلظت در جلوگیری از بروز علایم کاتاتونی است. احتمالا عصاره بهار نارنج، بر گیرنده‌های کولینرژیک نیکوتینی عضلات اسکلتی، اثر مهاری دارد. از طرفی، تجویز توام عصاره بهار نارنج با غلظت mg/kg ۱۰۰ و نیکوتین با غلظت mg ۰/۱۵ به حیوانات به منظور مطالعه تداخل اثر عصاره بهار نارنج و سیستم کولینرژیک نیکوتینی بر کاتاتونی ناشی از پرفنازین صورت گرفت و مشاهده شد که کاتاتونی در این گروه، در مقایسه با گروه دریافت‌کننده نیکوتین به تنهایی، کاهش یافت. در صورتی که کاتاتونی در مقایسه با گروه دریافت‌کننده عصاره بهار نارنج به تنهایی، افزایش پیدا کرد. نتایج به دست آمده در این مطالعه موید آن است که اثر کاهشی عصاره بهار نارنج بر کاتاتونی ناشی از پرفنازین احتمالا از طریق مهار مسیرهای کولینرژیک نیکوتینی صورت می‌گیرد. با توجه به تحقیق انجام شده و نتایج به دست آمده، شاید بتوان از گیاه بهار نارنج به عنوان دارویی موثر و با عوارض کمتر نسبت به داروهای شیمیایی، برای درمان کاتاتونی که یکی از علایم اصلی بیماری پارکینسون است، استفاده نمود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از زحمات سرکار خانم الهام قنادی، کارشناس آزمایشگاه تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی واحد پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی در انجام این تحقیق، صمیمانه سپاسگزاری می‌شود.

منابع مورد استفاده

۱. خاکپور، ش. هادی پور جهرمی، م. ۱۳۸۷، اثر عصاره ریشه گیاه آدمک (*Biebersteinia multifida* DC) بر کاتاتونی ناشی از پرفنازین در موش سوری. فصلنامه علمی-پژوهشی«دانش زیستی ایران»، جلد ۳، شماره ۳، صفحه ۱۱- ۷.

2. Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D., Schultz, C., Jansen, E. N., 1995. Nigra and extranigral pathology in parkinson's disease. J Neural Transm Suppl 46: 15-31.
3. Harrison, T. R., Fauci, A. S., Braunwald, E., Isselbacher, K. J., Wilson, J. D., Martin, J. B., Kasper, D., Longo, D. L., Hauser, S. L., 1998. Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th edition 368: 2356-2361.
4. Alvarenga, P. G., Rigonatti, S. P., 2005. Olanzapine and ECT combined therapy in a refractory catatonic subtype schizophrenia patient with previous neuroleptic malignant syndrome episodes. HCFMUSP, SP, Brazil, pp.1-8.
5. Rajagopal, S., 2007. Catatonia. Advances in Psychiatric Treatment 13: 51-59.
6. Kruk, Z. L., Fycock, C. J., 1991. Neurotransmitters and drugs, 3th edition, 2: 28-49.
7. Dolzal, V., Castell, X., Tomasi, M., Diebler, M. E., 2001. Stimuli that induce and cholinergic neuronal phenotype of NG, 108 – 15, cells up-regulate ChAT and VAChT mRNA, but fail to increase VAChT protein. Brain Res Bull 54: 363-373.
8. Kurt, R., Uwe, R., Souja, M., 2006. Control by cholinergic mechanisms. Eur J Pharmacol 553: 57- 68.
9. Caufield, M. P., Birdsall, N. J., 1998. Effect of antiparkinson drug on a phenothiazine-induced catatonic reaction. Pharmacol Rev 38: 274-90.
10. Bertrand, D., Galzi, J. L., Devillers-Thiery, A., Bertrand, S., Changeux, J. P., 1993. Stratification of the domain in neurotransmitter receptors. Current Opinion in Cell Bio 15: 688-693.
11. Taylor, P., 1991. Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia in: Goodman Gilman, A., Rall, T.

W., Nies, A. S., Taylor, P., The Pharmacological basis of therapeutics, 8th edition, Maxwell Macmillan Pergamon Publishing Corporation New York, pp. 178 – 186.
12. Lindstrom, J., 2000. The structure of neuronal nicotinic receptors. In: Clementi, F., Fornasari, D., Gotti, C., (Eds), Handbook of Experimental Pharmacology Vol-Neuronal nicotinic receptors, Springer, Berlin, pp. 101-162.
13. Katzung, B., 2004. Basic & Clinical Pharmacology, 9th ed, McGraw Hill, Chap 28: 447-460.
14. Butterfield, D. A., Castegna, A., Drake, J., 2002. Vitamin E and neurodegenerative disorders associated with oxidative stress. Nutr Neurosci 131: 229-239.
15. Fugh-berman, A., Myers, A., 2004. *Citrus aurantium*, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: Current status of clinical basic research. Exp Biol Med 229: 598-704.
16. Perveen, A., Qaiser, M., 2005. Polen flora of Pakistan – XLV – Rutaceae. Pak J Bot 37: 495-501.
17. Chase, M. W., Morton, C. M., Kallunki, J. A., 1999. Phylogenetic relationships of Rutaceae a cladistic analysis of the subfamilies using evidence from RBCL and ATPB sequence variation. American Journal of Botany 86: 1191-1199.
18. Monsef-Esfahani, H. R., Amanzade, Y., Alhani, Z., Hajmehdipour, H., Faramarzi, M. A., 2004. GC/MS analysis of *Citrus Aurantium* L. hydrolate and its comparison with the commercial samples. Iranian Journal of Pharmaceutical Research 3: 177-179.
19. Ait Mohamed, L., Kouhila, M., Jamali, A., Lahsasni, S., Mahrouz, M., 2004. Experiment study of adsorption-desorption isotherms of Bitter orange leaves (*Citrus aurantium*), Drying 2004-Proceeding of the 14th International Drying Symposium (IDS 2004). Sao Paulo, Brazil, Vol. B, 1404-1410.
20. Morpurgo, C. M., 1962. Effect of antiparkinson drug on a phenothiazine-induced catatonic reaction. Arch Int Pharmacodyn 137: 84-90.
21. Albuquerque, E. X., Alkondon, M., Peria, E. F. R., Gostro, N. O., Schrattenholz, A., Barbosa, C. T. F., Bonfantecabarcas, R., Aracara, Y., Elsenberg, H. M., Maelicke, A., 1997. Properties of neural nicotinic acetylcholine receptor: pharmacological characterization and modulation of synaptic function. The Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics 280: 1117-1136.