

اثر عصاره ریشه گیاه آدَمک (*Biebersteinia multifida* DC) بر کاتاتونی ناشی از پرفنازین در موش

سوری

شهرزاد خاکپور^{۱*}، مهسا هادی پور جهرمی^۲

۱. استادیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

۲. استادیار فارماکولوژی، گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

*مسئول مکاتبات: دکتر شهرزاد خاکپور، تهران، خیابان دکتر شریعتی، زرگنده، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، کد پستی: ۱۹۱۶۸۹۳۱۳

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

shahrzad_khakpour@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۸۸/۴/۲۴

تاریخ دریافت: ۸۸/۴/۴

چکیده

کاتاتونی یکی از مهم‌ترین علایم بیماری پارکینسون است که در نتیجه نقص سیستم دوپامینی در مسیر خارج هرمی ایجاد می‌گردد. امروزه اثرات بسیاری از گیاهان دارویی بر روی بیماری‌های عصبی و حرکتی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که برخی نیز در کلینیک پذیرفته شده است. در مطالعه حاضر، اثرات محافظتی عصاره ریشه گیاه آدَمک (*Biebersteinia multifida* DC) بر شدت کاتاتونی ناشی از پرفنازین، که یکی از علائم اصلی بروز بیماری پارکینسون است، مورد بررسی قرار گرفته است. حیوانات به مدت دو هفته روزانه تحت تیمار با عصاره ریشه گیاه آدَمک قرار گرفتند. بدین ترتیب که در گروه‌های مختلف دوزهای ۱۰، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، عصاره ریشه گیاه آدَمک توسط گاواژ به طور خوراکی تجویز گردید. گروه‌های کنترل نیز به مدت دو هفته آب مقطر دریافت نمودند. سپس، به منظور ایجاد کاتاتونی، یک ساعت پس از تجویز آخرین دوز، داروی پرفنازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بطور داخل صفاقی تزریق گردید. سختی عضلانی و پیشرفت کاتاتونی بر اساس روش Morpurgo از طریق مشاهده حرکات حیوان و اختصاص دادن امتیازات ویژه به صورت کمی محاسبه گردید. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که عصاره ریشه گیاه آدَمک به صورت وابسته به دوز، قادر است سختی عضلانی را بهبود بخشد. این در حالی است که دوزهای ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، با گذشت زمان سختی عضلات را افزایش داده و دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، موجب کاهش سختی عضلانی شد. عصاره ریشه گیاه آدَمک در مقدار زیاد، با تاثیر بر سیستم دوپامینرژیک و احتمالاً در مسیر نیگرواستریاتال، قادر به رفع علائم سختی عضلات بوده و در مقادیر کمتر، احتمالاً به دلیل وقفه در عملکرد گیرنده‌های D2 در مسیرهای مزوکورتیکال- مزولیمبیک و یا اثرات احتمالی آنتی هیستامینی، موجب تشدید علایم کاتاتونی ناشی از پرفنازین می‌گردند.

واژه‌های کلیدی: سختی عضلانی، ریشه گیاه آدَمک، *Biebersteinia multifida* DC، کاتاتونی، پرفنازین

مقدمه

بیماری پارکینسون یکی از امراض مهم دژنراتیو سیستم عصبی است که با علایمی نظیر سختی عضلانی، کندی حرکات، لرزش و بی ثباتی وضعی بدن مشخص می‌گردد. سیر این بیماری عموماً پیش رونده بوده و منجر به ناتوانی فزاینده بیمار می‌شود (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 نمایند (۳،۲). این کوشش در درمان بسیاری از علائم پارکینسون موفقیت‌آمیز بوده، همچنین جهت پیش‌گیری و درمان علائم پارکینسون از داروهای آنتی-کولینرژیک، و آنتی هیستامین‌هایی که دارای خاصیت آنتی کولینرژیک بالایی هستند و یا ترکیبات آزاد کننده دوپامین استفاده می‌شود (۳).

از نظر پاتولوژیکی، مشکلات حرکتی و سختی عضلانی ناشی از بیماری پارکینسون، با تخریب نورون‌های دوپامینرژیک مغزی در منطقه جسم سیاه (Substantia Nigra) همراه است (۳).

در این بیماری، علت تخریب نورون‌های مسیر نیگرواستریاتال را، وجود رادیکال‌های اکسیژن فعال نظیر رادیکال‌های هیدروکسیل می‌دانند. استرس اکسیداتیو در درازمدت، موجب عدم فعالیت سلول‌های عصبی و مرگ آن‌ها می‌شود. این روند، بر اثر نا متعادل شدن میزان رادیکال‌های آزاد و سیستم‌های آنتی-اکسیدان به وجود آمده و ادامه می‌یابد. به همین دلیل بدام انداختن رادیکال‌های آزاد توسط برخی آنتی اکسیدان‌ها نظیر ویتامین‌های C و E و برخی آنزیم‌ها، نظیر سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز که قادر به خنثی‌سازی اثرات رادیکال‌های آزاد هستند، از اهمیت خاصی برخوردار است (۵،۴). با توجه به استفاده روزافزون از گیاهان دارویی و رویکرد جهانی به طب سنتی، امروزه اثرات بسیاری از گیاهان دارویی روی بیماری‌های عصبی و

حرکتی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که برخی نیز در کلینیک پذیرفته شده است.

گیاه آدمک یا چله داغ با نام علمی *Biebersteinia multifida* DC از تیره Geraniaceae یکی از گیاهان بومی ایران است که در طب سنتی، جوشانده آن برای درمان اختلالات عضلانی و تقویت قوای جسمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. طبق گزارش‌های علمی منتشر شده، اثرات ضد التهابی، ضد دردی و ضد افسردگی عصاره ریشه گیاه آدمک تاکنون مورد بررسی دقیق قرار گرفته (۷،۶) و استخراج آلکالوئید vasicinone و ترکیبات پلی-ساکاریدی و پلی‌پپتیدی از این گیاه به عنوان مواد موثره، گزارش شده است (۸). در مطالعه حاضر، اثرات محافظتی عصاره ریشه گیاه آدمک بر شدت کاتاتونی ناشی از پرفنازین که یکی از علائم اصلی بروز بیماری پارکینسون است، مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، از موش‌های سوری نر بالغ نژاد BALB/c با محدوده وزنی ۲۵-۲۰ گرم استفاده شده است. حیوانات تحت شرایط استاندارد، در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و فراهم بودن آب و غذای کافی، نگهداری شدند. در هر گروه آزمایشی از ۷ سر موش سوری استفاده گردید. ریشه گیاه آدمک یا چله‌داغ (*Biebersteinia multifida* DC) از منطقه زنجان در غرب ایران جمع‌آوری شده و توسط بخش گیاه شناسی دانشگاه تهران از نظر تاکسونومیکی شناسایی گردید. ریشه گیاه پس از خشک شدن، با آسیاب برقی به صورت پودر درآورده شد و پودر خشک تا زمان آزمایش در فریزر نگهداری گردید.

آماده سازی عصاره

جهت تهیه عصاره ریشه گیاه آدمک، از روش پرکولاسیون استفاده شد. در این روش با استفاده از دستگاه پرکولاتور با فشار زیاد، مواد موثره استخراج

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 امتیاز ۳/۵ است. امتیاز پایین‌تر، نمایان‌گر درجه کاتاتونی یا سختی عضلانی کمتر حیوان است.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

تمامی داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف از معیار بیان شده‌اند. تحلیل آماری از طریق آزمون آنالیز واریانس یک طرفه با استفاده از One-way - ANOVA و Student's t-test و مقایسه میانگین‌های گروه‌های متفاوت با $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ و $P < 0.001$ مورد بررسی قرار گرفت و جهت بررسی‌های مذکور از نرم افزار آماری Origin VI استفاده گردید. تعداد حیوانات مورد آزمایش در هر گروه هفت سر است.

نتایج

گروه‌هایی از حیوانات که مقدار عصاره دریافتی آن‌ها در طی دو هفته ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بوده است در مقایسه با گروه کنترل، دچار بی‌حالی و کرختی شده و با گذشت زمان، میزان بی‌حرکتی و افزایش امتیازات کاتاتونی پس از دقیقه ۹۰ تا ۱۵۰ با اختلاف معنی‌دار $p < 0.05$ و $p < 0.01$ به خوبی مشاهده گردید. بدین معنا که عصاره گیاه در مقدار ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن قادر است سختی عضلانی را تقویت نماید (نمودارهای ۱، ۲، ۳).

شایان ذکر است در برخی حیواناتی که عصاره گیاه را با دوز ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت نمودند، در دقایق اولیه، حرکاتی نظیر (jumping) مشاهده شد که بیان‌گر کاتاتونی است.

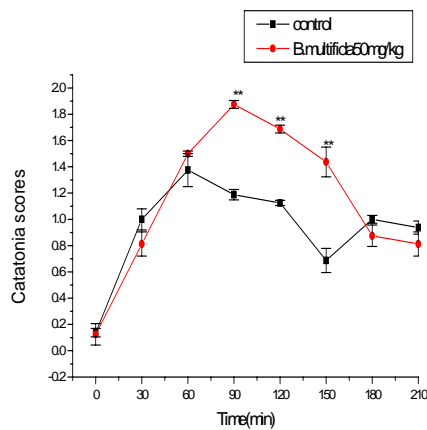
می‌شوند. جهت تهیه عصاره ریشه گیاه آدمک، ۸۰۰ گرم از پودر خشک شده با ۲ لیتر اتانل ۸۰ درصد به مدت دو روز، مخلوط و سپس ماده حاصل در دمای اتاق (عاری از میکروپ) خشک گردید (عصاره ۳.۶w/w٪).

گروهی از حیوانات به مدت دو هفته روزانه تحت تیمار با عصاره ریشه گیاه آدمک قرار گرفتند. بدین ترتیب که در گروه‌های مختلف دوزهای ۱۰، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره ریشه گیاه آدمک توسط گاواژ تجویز گردید. گروه‌های کنترل نیز به مدت دو هفته آب مقطر دریافت نمودند.

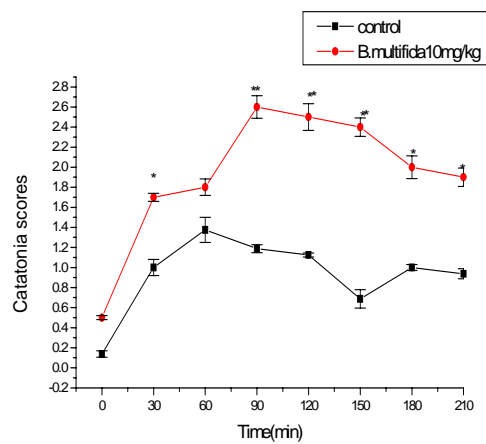
ایجاد کاتاتونی و ارزیابی آن: جهت ایجاد اختلالات حرکتی در تمامی گروه‌ها، در روز چهاردهم، یک ساعت پس از تجویز آخرین دوز عصاره گیاه، داروی پرفنازین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاتی به همه حیوانات تزریق گردید و میزان سختی عضلانی ناشی از این دارو، پس از دوره‌های زمانی ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰، ۱۸۰ و ۲۱۰ دقیقه مورد ارزیابی قرار گرفت. سختی عضلانی بر اساس روش Morpurgo (۱۹۶۲) مورد سنجش قرار گرفت (۹). پیشرفت کاتاتونی از طریق مشاهده حرکات حیوان و اختصاص دادن امتیازات زیر به صورت کمی محاسبه گردید:

مرحله ۱- زمانی که حیوان آزادانه به حرکت خود بر روی میز کار ادامه می‌دهد: امتیاز صفر
مرحله ۲- زمانی که حیوان به دنبال تحریک و تماس و یا هل دادن حرکت می‌کند: امتیاز ۰/۵
مرحله ۳- حیوان روی میز کار گذاشته می‌شود، در حالی که یک پای جلویی آن روی یک قطعه شیشه‌ای به ارتفاع یک سانتی‌متر قرار دارد، عدم توانایی حیوان در تصحیح این وضعیت در طی ۱۰ ثانیه، معادل امتیاز ۰/۵ در نظر گرفته می‌شود. برای پای جلویی بعدی نیز همین آزمایش تکرار شده و امتیازدهی انجام می‌پذیرد.
مرحله ۴- در صورت عدم توانایی حیوان در تصحیح وضعیت پای جلویی در طی ۱۰ ثانیه که روی قطعه‌ای

معنی دار $p < 0.05$ * و $p < 0.01$ ** این گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل، پس از دقیقه ۹۰ تا ۱۲۰ است. نتایج در نمودار ۴ قابل مشاهده است.

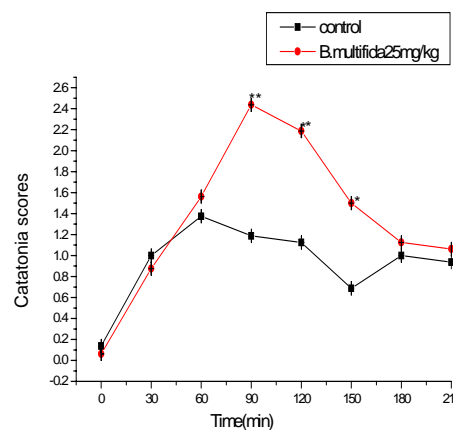
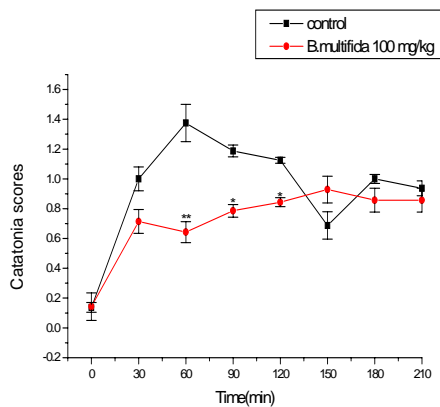


گروه چهارم از حیوانات، عصاره را با دوز ۱۰۰ میلی-گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت دو هفته دریافت نمودند. نتایج، حاکی از کاهش کاتاتونی با اختلاف



نمودار ۳- مقایسه سختی عضلانی ناشی از پرفنازین در گروه تحت تیمار با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره ریشه گیاه آدمک با گروه کنترل $P < 0.05$ * و $P < 0.01$ **

نمودار ۱- مقایسه سختی عضلانی ناشی از پرفنازین در گروه تحت تیمار با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره ریشه گیاه آدمک با گروه کنترل $P < 0.05$ * و $P < 0.01$ **



نمودار ۴- مقایسه سختی عضلانی ناشی از پرفنازین در گروه تحت تیمار با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره ریشه گیاه آدمک با گروه کنترل. $P < 0.05$ * ، $P < 0.01$ ** ، $P < 0.001$ ***

نمودار ۲- مقایسه سختی عضلانی ناشی از پرفنازین در گروه تحت تیمار با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره ریشه گیاه آدمک با گروه کنترل $P < 0.05$ * و $P < 0.01$ **

بحث

بیماری پارکینسون، یک اختلال پیش رونده سیستم دوپامینرژیک در اعصاب مغزی است که با

های دوپامینی مغزی باشد. مطالعه اثر گیاه دارویش در پیش‌گیری از پسودوپارکینسونیسم ناشی از کاربرد پرفنازین در موش صحرایی نیز گزارش شده است (۱۱). از میان مقادیر مختلف عصاره، دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دارای بهترین اثر در جلوگیری از بروز علائم کاتاتونی بوده است. می‌توان با توجه به نتایج حاضر چنین استنباط نمود که عصاره گیاه به صورت وابسته به دوز با تاثیر بر سیستم دوپامینرژیک، قادر به رفع علائم سختی عضلات بوده است. اثرات نیروزایی و ضد افسردگی گیاه آدمک در مطالعات مولفان حاضر (۱۲،۷) و اثرات ضد التهابی و ضد دردی این گیاه در برخی مطالعات دیگر (۶) مورد بررسی قرار گرفته است. پیشنهاد می‌گردد به منظور شناخت بهتر مکانیسم عصاره گیاه آدمک، با استفاده از تست‌های رایج حیوانی، مطالعات بیشتری روی این گیاه انجام پذیرد.

تقدیر و تشکر

این تحقیق با حمایت مالی واحد پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران انجام شده است.

افزایش سن بروز می‌نماید و اختلالات حرکتی را نمایان می‌سازد (۵،۳،۱). از نظر سبب شناسی، علت اصلی آن نامشخص بوده و تحقیقات امروزی جهت یافتن شیوه‌ای جهت جلوگیری از پیشرفت این بیماری، ناکام مانده‌اند. بهترین درمان را امروزه در تامین دوپامین مغزی از طریق تجویز داروی لوودوپا می‌دانند. این نوع درمان البته با محدودیت‌هایی روبه روست که ناشی از عوارض دارو است (۳). بنابراین، یافتن داروهای موثرتر با عوارض کمتر که عمدتاً از میان مکمل‌های غذایی و گیاهان دارویی می‌تواند باشد، از اهمیت به سزایی برخوردار است. برخی تحقیقات اخیر، موثر بودن آنتی اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین‌های C و E (۴) را به همراه تیروزین در کاهش دادن سختی عضلانی ناشی از پرفنازین گزارش نموده‌اند (۱۰،۵،۴). در مطالعه حاضر، اثرات عصاره ریشه گیاه آدمک یا چله داغ در سختی عضلانی ناشی از پرفنازین در موش‌های سوری مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج، بیان‌گر موثر بودن آن در مقادیر بالا بوده که باعث کاهش علائم پارکینسون در زمان های ۶۰ تا ۱۸۰ دقیقه شده است. این اثرات محافظتی می‌تواند به علت اثرات عصاره گیاه برگرفته-

منابع مورد استفاده

- Hirsch, E. C., 1999. Mechanism and consequences of nerve cell death in Parkinson's disease. *J Neural Trans* 56: 127-137.
- Di Matteo, V., Eposito. E., 2003. Biochemical and therapeutic effects of Alzheimer's disease, parkinson's disease. *Curr Drug Target CNS Neurol Disord* 2: 95-107.
- Katzung, B., 2004. *Basic & Clinical Pharmacology*. 9th ed, McGraw Hill, chap 28: 447-460.
- Butterfield, D. A., Castegna, A., Drake, J., 2002. Vitamin E and neurodegenerative disorders associated with oxidative stress. *Nutr Neurosci* 131: 229-239.
- Arzi, A., Hemmatti, A. A., Ghobishavi, S., 2007. The effect of L-tyrosine, vitamins E & C on Perphenazine-induced catatonia in rat. *Jundishapur J Natur Pharmaceut* 2: 18-24.
- Farsam, H., Amanlou, M., Dehpour, A. R., Jahaniani, F., 2000. Anti-inflammatory and analgesic activity of *Biebersteinia multifida* DC. root extract. *J Ethnopharmacol* 17: 443-447.
- Khakpour, S. H., Hadipour-Jahromy, M., Fotros, A., 2007. Effect of *Biebersteinia multifida* root extract on physical stamina in male mice. *Iranian Journal of Biological Sciences* 2: 31-37.
- Arifkhodzhaev, A., Arifkhodzhaev, K., Khondratenko, S.; 1986. Isolation and characterization of polysaccharides from *Biebersteinia multifida*. *Khims Priir Soedin* 16: 755-757.
- Morpurgo, C. M., 1962. Effect of antiparkinson drugs on a

- phenothiazine-induced catatonic reaction. Arch Int Pharmacodyn 137: 84-90.
10. Akaike, A., Katsuki, H., Kume, T., 2002. Role of L-dopa and nitric oxide in survival and death of neurons. Nippon yakurigaku Zasshi 119: 15-20.
 11. Arzi, A., Zahedi Asl S., Paymani G., 2005. Effects of Darvash in prevention of pseudo-parkinsonism induced by perphenazine in rat. Med Toxicol Int Con. www.irantox.org.
 12. Hadipour-Jahromy, M., Khakpour, S. H., Farnaghi, S., 2008. Commiphora Mukul Resin Extract Increases Physical Stamina in Male Rat. J Med Sci Islamic Azad Uni 18: 149-153.