

اثر پیشگیری کننده/محافظت کننده تستسترون بر اختلالات اکستراپiramidal ناشی از هالوپریدول در موش های صحرایی نر

سارا آمی احمدی (MD)، محمد مهدی صباحی (MD)، رسول حدادی (PhD)*

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۲- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی و فروآورده های طبیعی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۳- گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

دريافت: ۹۶/۶/۱۴؛ اصلاح: ۹۶/۱۰/۱۷؛ پذيرش: ۹۷/۱/۲۸

خلاصه

سابقه و هدف: بسیاری از علایم غیرحرکتی پارکینسون از قبیل افسردگی مرتبط با کمبود تستسترون است. از طرفی اثر تستسترون تراپی بر علایم حرکتی پارکینسون در هاله ای از ابهام قرار دارد. لذا در این مطالعه تأثیر تستسترون بر اختلالات اکستراپiramidal ناشی از هالوپریدول مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی ۶۰ رت نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۱۸۰-۲۲۰ گرم بطور تصادفی به ۱۰ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. رت ها با سالین، پلی اتیلن گلیکول، فلوتاماید (۱۰ mg/kg) و یا تستسترون (۱) به مدت ۱ یا ۷ روز متوالی و قبل از تزریق هالوپریدول بصورت داخل صفاقی پیش درمانی شدند. اثر تستسترون و فلوتاماید بر کاتالپسی و اختلال حرکتی ناشی از هالوپریدول به ترتیب با بار تست و روتارود سنجیده شد.

يافته ها: هالوپریدول (۱ mg/kg) بصورت معنی داری ($P < 0.004$) باعث ایجاد کاتالپسی (170 ± 25) و اختلال تعادل (52 ± 8) شد. پیش درمانی با تستسترون به مدت ۷ روز اثر پیشگیری کننده بر اختلالات اکستراپiramidal ناشی از هالوپریدول داشت و موجب بهبود کاتالپسی (55 ± 8) و اختلال تعادل (128 ± 8) ($P < 0.001$) در موش های صحرایی شد، این درحالی است که تزریق همزمان فلوتاماید از اثرات بهبود دهنده تستسترون بر اختلالات اکستراپiramidal جلوگیری کرد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که پیش درمانی با تستسترون اثر چشمگیری در بهبود کاتالپسی دارد.

واژه های کلیدی: بیماری پارکینسون، تستسترون، فلوتاماید، هالوپریدول، کاتالپسی، بار تست، روتارود، اختلالات اکستراپiramidal.

مقدمه

(۸). داروی ضد روان پریشی هالوپریدول گیرنده های دوپامینرژیک را در مسیر جسم سیاه مسدود می کند و منجر به اختلالات حرکتی اکستراپiramidal می گردد (۱۱-۹). بسیاری از علائم غیرحرکتی پارکینسون نظیر خستگی، افسردگی و ناتوانی جنسی با کمبود تستسترون ارتباطی مستقیم دارند. این در حالیست که تستسترون تراپی هنوز به صورت قطعی جهت درمان عوارض حرکتی پارکینسون به اثبات نرسیده است (۱۲ و ۱۳ و ۵). این مطالعه به منظور بررسی اثر پیش درمانی و نیز تزریق حد تستسترون بر عوارض اکستراپiramidal (اختلال تعادل و کاتالپسی) ناشی از هالوپریدول در رت های نر بررسی شده است.

مواد و روش ها

حيوانات: این مطالعه تجربی بر روی ۶۰ رت نر نژاد ویستار تهیه شده از آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی همدان با محدوده وزنی ۱۸۰-۲۲۰ گرم انجام شده

بیماری پارکینسون یک بیماری پیشرونده زوال اعصاب است که به علت تخریب نورون های دوپامینرژیک در ناحیه متراکم جسم سیاه رخ می دهد و مسیرهای ناحیه هسته های قaudate ای را متاثر می کند (۱). برخی از علائم حرکتی شایع این بیماری لرزش، برادی کینیزی، سفتی عضلانی، عدم تعادل و کاتالپسی می باشد (۳ و ۲). کاتالپسی عدم توانایی در کنترل و تغییر حالات و سفتی عضلانی است که در نتیجه این بیماری به وجود می آید (۴). شیوع پارکینسون در مردان ۱/۵ تا ۲ برابر بیشتر از زنان است (۱). کمبود تستسترون در ۲۰ تا ۲۵٪ مرد های بالای ۶۵ سال متداول است. در مطالعات اخیر مشخص شده است که کمبود تستسترون در ۳۵٪ از مبتلایان به پارکینسون بالای ۶۵ سال نیز رخ می دهد (۵). علائم اکستراپiramidal داروهای نورولپتیک بسیار شبیه به علائم پارکینسون است، به همین منظور برای بررسی بیماری پارکینسون در مدل های آزمایشگاهی از کاتالپسی ایجاد شده توسط داروهای نورولپتیک استفاده می شود (۶-۸). از جمله روش های استاندارد جهت ایجاد علائم حرکتی پارکینسون، تزریق داروی نورولپتیک هالوپریدول می باشد

■ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۹۵۱۲۰۳۷۳۷۱ در دانشگاه علوم پزشکی همدان می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر رسول حدادی

آدرس: همدان، خیابان شهید فهمیده، دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده داروسازی. تلفن: ۰۸۱-۳۸۳۸۱۵۹۰

در روش روتارود، حیوان بر روی میله گردان با سرعت ۱۸ دور در دقیقه قرار داده شد. مدت زمانی را که حیوان قادر به ایستادن و حفظ تعادل بر روی میله گردان بود، بر حسب ثانیه ثبت گردید (۱۶ و ۲۰).

روش تجزیه و تحلیل آماری داده ها: داده ها به صورت Mean \pm SEM بیان شده اند. برای مقایسه تفاوت بین میانگین داده ها از آزمون ANOVA یک طرفه و در صورت وجود اختلاف معنی دار از آزمون تعمیی Tukey استفاده شد و $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

اثر تزریق داخل صفاقی هالوپریدول بر کاتالپسی: نتایج نشان دادند که متوسط مدت زمان ماندگاری بر روی میله بارتسن در حیوانات دریافت کننده داروی نورولپتیک هالوپریدول (170 ± 17 / 25) در مقایسه با گروه کنترل (20 ± 4 / 45) و شم (22 ± 3 / 5) بصورت معنی داری ($p < 0.001$) بیشتر بود. این امر در تمامی زمانهای 15 ، 20 ، 120 دقیقه بعد از تزریق دارو حاکم بود. تزریق داخل صفاقی تستسترون (18 ± 5 / 2) و یا فلوتامید (22 ± 5 / 15) به تنها یعنی به مدت ۷ روز هیچ تاثیری بر مدت زمان سپری شده بر روی بارتسن نداشت و در مقایسه با گروه نرمال و شم تفاوت معنی داری مشاهده نشد (شکل ۱ الف).

اثر پیشگیری کننده/محافظت کننده تستسترون بر کاتالپسی ناشی از هالوپریدول: مقایسه نتایج بارتسن گروه دریافت کننده هالوپریدول با گروه پیشگیری نشان داد که مدت زمان قرارگیری بر روی بارتسن در حالت سکون در گروه پیش درمان شده با تستسترون قبل از تزریق هالوپریدول در کلیه زمان های 15 ، 20 ، 120 ، 180 دقیقه ((61 ± 11) و (55 ± 8)) ($p < 0.001$) به ترتیب به طور معنی داری (48 ± 12) و (40 ± 12) به ترتیب) کاهش یافته بود. همچنین در گروه محافظت کننده، تزریق حاد تستسترون همزمان با هالوپریدول به صورت معنی داری ($p < 0.01$) مدت زمان قرارگیری بر روی میله ثابت بارتسن را در زمان های 15 و 20 دقیقه ((68 ± 24) و (74 ± 12) به ترتیب) در مقایسه با گروه هاولپریدول تنها (112 ± 28) و (108 ± 25) ($p < 0.001$) به ترتیب) تفاوت معنی داری در مدت زمان قرارگیری حیوانات در مقایسه با گروه هاولپریدول تنها بر روی بارتسن مشاهده نشد که احتمالاً به دلیل کاهش غلظت خونی تستسترون است (شکل ۱ ب).

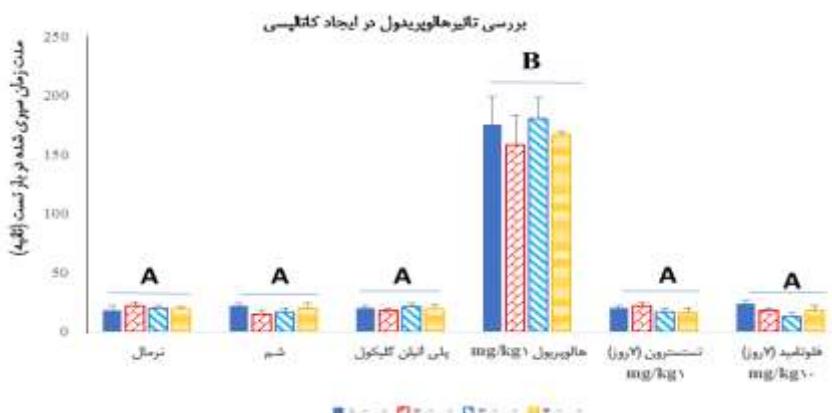
اثر تزریق همزمان تستسترون و فلوتاماید بر کاتالپسی ناشی از هالوپریدول: همانطور که در شکل ۱ ج نشان داده شده استمدت زمان قرارگیری بر روی بارتسن در حالت سکون در گروه دریافت کننده همزمان تستسترون، فلوتاماید به مدت ۷ روز و سپس هالوپریدول در روز آخر در کلیه زمان های 15 ، 20 ، 120 و 180 دقیقه (145 ± 22)، (148 ± 25)، (152 ± 17) و (150 ± 14) به ترتیب) به طور معنی داری ($p < 0.05$) نسبت به گروه پیشگیری افزایش یافته است. همچنین تزریق حاد فلوتاماید همزمان با تستسترون قبل از هالوپریدول توانست به طور معنی داری ($p < 0.05$) اثرات محافظتی تستسترون را خنثی کند و موجب افزایش مدت زمان قرارگیری حیوانات بر روی میله بارتسن (168 ± 11)، (172 ± 8)، (160 ± 15) و (156 ± 22) به ترتیب) در مقایسه با گروه محافظت کننده شود (شکل ۱ ج).

است. تمامی حیوانات در محیطی با دمای 22 ± 2 ، سیکل روشنایی و تاریکی 12 ساعته و تهیه مناسب نگهداری شدند. در تمام طول مطالعه رفتاری حیوانات به میزان کافی به آب و مواد غذایی دسترسی داشتند. حیوانات $1-2$ ساعت قبل از انجام آزمایش به فضای آزمایشگاه منتقل شدند تا نسبت به فضای آزمایشگاه سازگاری حاصل شود. تمامی آزمایشات تحت نظر از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی همدان با کد اخلاق IR.UMSHA.REC. 1395.536 صورت گرفته است. حیوانات به طور تصادفی به شرح زیر به گروه های شش تایی تقسیم شدند و هر شش حیوان دریک قفس استاندارد قرار گرفتند.

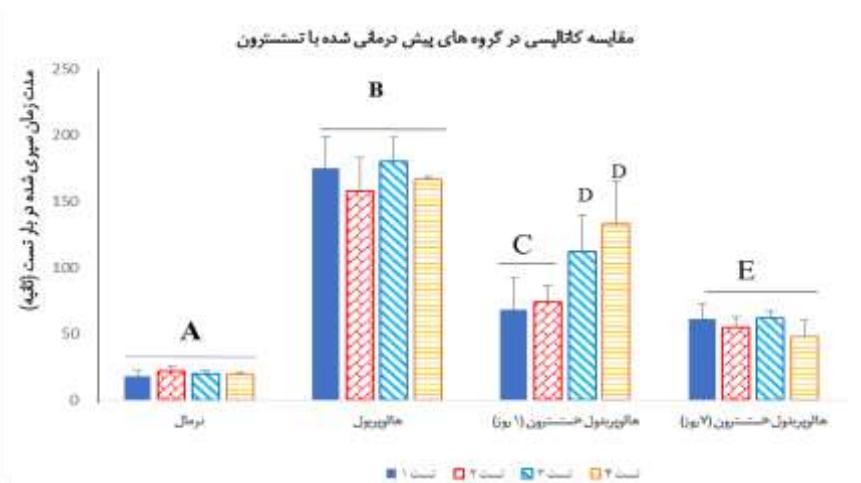
- ۱). گروه نرمال (حیوانات دست نخورده سالم)،
- ۲). گروه شم (دربافت کننده حلال نرمال سالم)،
- ۳). گروه کنترل منفی دریافت کننده حلال پلی اتیلن گلیکول،
- ۴). گروه دریافت کننده تستسترون (دربافت تستسترون به مدت ۷ روز به صورت داخل صفاقی با دوز 1 میلی گرم (4) به ازای هر کیلوگرم در حیوانات سالم)،
- ۵). گروه دریافت کننده فلوتاماید (دربافت فلوتاماید به مدت ۷ روز به صورت داخل صفاقی با دوز 10 میلی گرم (14) به ازای هر کیلوگرم در حیوانات سالم)،
- ۶). گروه هالوپریدول (دربافت هالوپریدول با دوز 1 میلی گرم (15) به ازای هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی)،
- ۷). گروه محافظت کننده (تزریق حاد تستسترون با دوز 1 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی و همزمان با هالوپریدول)،
- ۸). گروه پیشگیری کننده (دربافت تستسترون به مدت ۷ روز به صورت داخل صفاقی با دوز 1 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم و دریافت هالوپریدول پس از انجام آخرین تزریق تستسترون)،
- ۹). گروه دریافت کننده همزمان فلوتاماید (10 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و تستسترون (1 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) به مدت ۷ روز و سپس تزریق هالوپریدول،
- ۱۰). گروه دریافت کننده همزمان فلوتاماید (10 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و تستسترون (1 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) به ازای هر کیلوگرم هالوپریدول. **داروها:** هالوپریدول، فلوتاماید و تستسترون از شرکت سیگما خردباری شد. هالوپریدول در نرمال سالم $9/0\%$ تستسترون و فلوتاماید در پلی اتیلن گلیکول حل گردیدند تا غلظت مدنظر بدمست آید. کلیه محلول ها در روز تزریق تهیه شدند. تمامی تزریقات به صورت داخل صفاقی صورت گرفت.

القای اختلال اکستراپiramidal و اندازه گیری آن: اختلال اکستراپiramidal با تزریق داروی نورولپتیک هالوپریدول (دوز 1 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی) القای گشت. جهت اندازه گیری کاتالپسی از استاندارد بارتسن $17/16$ و $16/17$ و به منظور اندازه گیری وضعیت تعادل حرکتی رت هاتست استاندارد روتارود ($18/16$ و $3/16$) مورد استفاده قرار گرفت.

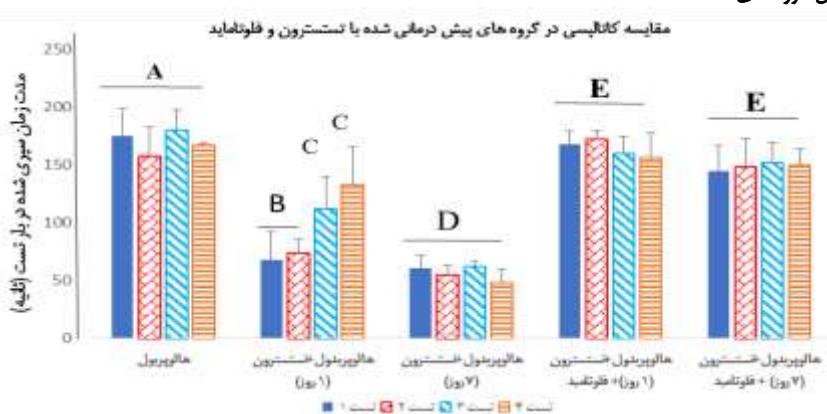
در روش بارتسن، دوپای جلویی حیوان بر روی میله ای چوبی به قطر $9/0$ سانتی متر و به ارتفاع 9 سانتی متراز زمین قرار داده می شود و مدت زمانی را که حیوان در وضعیت ثابت باقی می ماند، اندازه گیری می گردد. هنگامی که حیوان یکی از پاهای جلویی خود را از روی میله بردارد و یا اینکه سر خود را بطور جستجوگرایانه تکان دهد، آزمایش به اتمام میرسد. زمان قطع آزمایش 360 ثانیه لحظه شد. آزمایش ها در زمانهای 15 ، 20 ، 120 ، 180 دقیقه بعد از تزریق داروها انجام گرفت ($17/16$ و $16/17$).



شکل ۱. الف. اثر تزریق داخل صفاقی هالوپریدول بر کاتالپسی در بارنست، داده ها به شکل Mean±SEM نشان داده اند، $p<0.001^B$ گروه دریافت کننده هالوپریدول در مقایسه با گروه کنترل، شام، پلی اتیلن گلیکول، تستسترون تنها و فلوتاماید تنها، $p<0.001^A$ در مقایسه با گروه هالوپریدول. هیچ اختلاف معنی داری بین زمانهای مختلف تکرار تست (تست ۱، ۲، ۳ و ۴) در داخل گروه های مختلف مشاهده نشد.



شکل ۱. ب. اثر پیش درمانی و درمان حاد با تستسترون بر کاتالپسی ناشی از هالوپریدول، داده ها به شکل Mean±SEM نشان داده اند، $p<0.001^B$ مقایسه گروه دریافت کننده هالوپریدول و گروه نرمال، $p<0.001^E$ گروه پیش درمانی شده با تستسترون در قیاس با گروه هالوپریدول، $p<0.001^C$ گروه دریافت کننده تزریق حاد تستسترون در قیاس با گروه هالوپریدول، $p<0.001^D$ در مقایسه با گروه هالوپریدول. هیچ اختلاف معنی داری بین زمانهای مختلف تکرار تست (تست ۱، ۲، ۳ و ۴) در داخل گروه های مختلف مشاهده نشد.



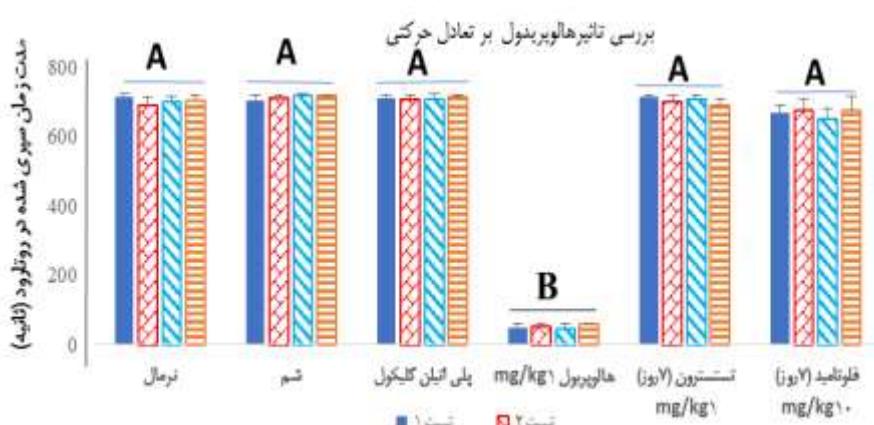
شکل ۱. ج. اثر تزریق همزمان تستسترون و فلوتاماید بر کاتالپسی ناشی از هالوپریدول، داده ها به شکل Mean±SEM نشان داده اند، $p<0.001^A$ مقایسه گروه دریافت کننده هالوپریدول و گروه نرمال، $p<0.001^D$ گروه پیش درمانی شده با تستسترون در قیاس با گروه هالوپریدول، $p<0.01^E$ گروه دریافت کننده تزریق حاد تستسترون در قیاس با گروه هالوپریدول، $p<0.05^B$ گروه دریافت کننده همزمان فلوتاماید و تستسترون در قیاس با تستسترون تنها، $p<0.05^C$: اختلاف معنی داری با گروه هالوپریدول ندارد. هیچ اختلاف معنی داری بین زمانهای مختلف تکرار تست (تست ۱، ۲، ۳ و ۴) در داخل گروه های مختلف مشاهده نشد.

محافظت کننده در هیچ یک از زمان‌های تستگیری (58 ± 24)، (74 ± 12) و (62 ± 17) به ترتیب) تفاوت معنی داری در وضعیت قرارگیری حیوانات بر روی میله گردان روتارود نسبت به گروه دریافت کننده هالوپریدول نشان نداد (شکل ۲).

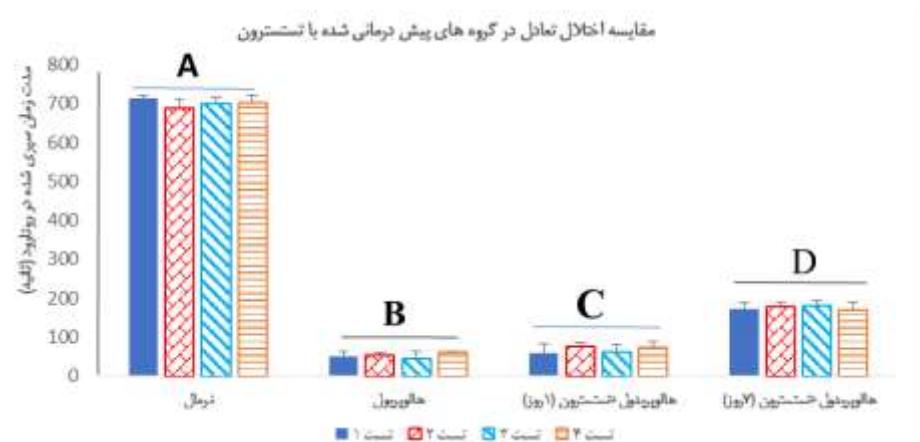
اثر تزریق همزمان تستسترون و فلوتاماید بر اختلال حرکتی ناشی از هالوپریدول: مدت زمان ماندگاری بر روی میله گردان روتارود در گروه دریافت کننده همزمان تستسترون، فلوتاماید به مدت ۷ روز و سپس هالوپریدول در روز آخر در کلیه زمان‌های 15 ، 20 و 25 دقیقه (70 ± 11)، (75 ± 8) و (81 ± 11) به ترتیب) به طور معنی داری ($p<0.05$) نسبت به گروه پیشگیری (172 ± 16)، (178 ± 8) و (181 ± 11) و (169 ± 22) به ترتیب) کاهش یافته است. همچنین تزریق حاد فلوتاماید همزمان با تستسترون قبل از هالوپریدول موجب کاهش مدت زمان قرارگیری حیوانات بر روی میله گردان روتارود (45 ± 11)، (45 ± 5)، (55 ± 5) و (38 ± 11) و (46 ± 8) به ترتیب) در مقایسه با گروه محافظت کننده (58 ± 24)، (74 ± 12) و (62 ± 17) و (72 ± 15) به ترتیب) شده بود هر چند که تفاوت معنی داری مشاهده نشد (شکل ۲).

اثر تزریق داخل صفاقی هالوپریدول بر تعادل حرکتی: نتایج نشان دادند که متوسط مدت زمان ماندگاری بر روی میله ی گردان روتارود در تمامی زمانهای 15 ، 20 ، 25 دقیقه پس از دریافت هالوپریدول (49 ± 14)، (51 ± 8) و (45 ± 18) و (61 ± 23) به ترتیب) در مقایسه با گروه کنترل، حلال و شم (70.2 ± 18)، (70 ± 10) و (71.6 ± 2) به ترتیب) به صورت معنی داری ($p<0.001$) کاهش یافته بود. تزریق داخل صفاقی تستسترون و یا فلوتاماید به تهابی به مدت ۷ روز هیچ تاثیری بر مدت زمان سپری شده بر روی میله گردان نداشت و در مقایسه با گروه نرمال و شم تفاوت معنی داری مشاهده نشد (شکل ۲ الف).

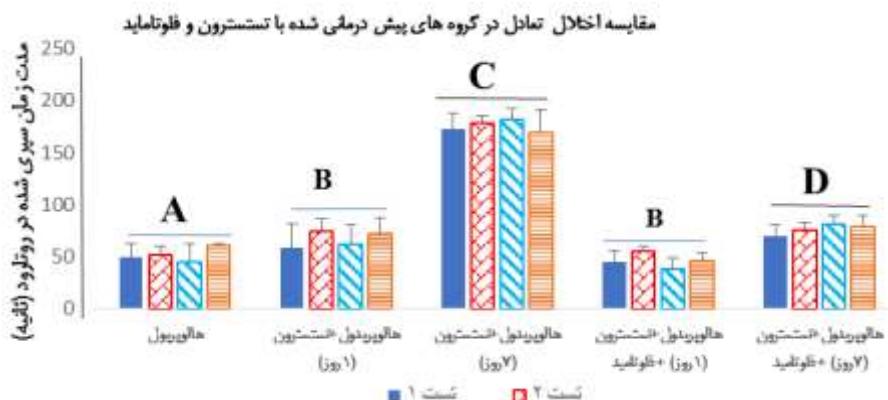
اثر پیشگیری کننده/ محافظت کننده تستسترون بر اختلال حرکتی ناشی از هالوپریدول: مقایسه نتایج روتارود گروه دریافت کننده هالوپریدول با گروه پیشگیری نشان داد که مدت زمان قرارگیری بر روی میله گردان در گروه پیشگیری در کلیه زمان‌های 15 ، 20 ، 25 دقیقه بعد از تزریق هالوپریدول (172 ± 16)، (178 ± 8) و (181 ± 11) و (169 ± 22) به ترتیب) به طور معنی داری ($p<0.05$) و نسبت به گروه دریافت کننده هالوپریدول تنها (49 ± 14)، (51 ± 8) و (45 ± 18) و (61 ± 3) به ترتیب) افزایش یافته بود. در حالی که تزریق حاد تستسترون در گروه



شکل ۲. الف. اثر تزریق داخل صفاقی هالوپریدول بر تعادل حرکتی در روتارود داده‌های به شکل Mean±SEM نشان داده شده اند. 1 B $p<0.001$ گروه دریافت کننده هالوپریدول در مقایسه با گروه کنترل، شم، حلال، تستسترون تنها و فلوتاماید تنها. هیچ اختلاف معنی داری بین زمانهای مختلف تکرار تست (تست 1 ، 2 ، 3 و 4) در داخل گروه‌های مختلف مشاهده نشد.



شکل ۲. ب. اثر پیش درمانی و درمان حاد با تستسترون بر اختلال حرکتی ناشی از هالوپریدول، داده‌ها به شکل Mean±SEM نشان داده شده اند. 1 B $p<0.0001$ گروه دریافت کننده هالوپریدول در مقایسه با نرمال، D $p<0.05$ مقایسه گروه پیش درمانی شده با تستسترون با گروه دریافت کننده هالوپریدول، 1 A $p<0.001$ در مقایسه با گروه هالوپریدول. C: اختلاف معنی داری با گروه هالوپریدول ندارد. هیچ اختلاف معنی داری بین زمانهای مختلف تکرار تست (تست 1 ، 2 ، 3 و 4) در داخل گروه‌های مختلف مشاهده نشد.



شکل ۲ج. اثر تزریق همزمان تستسترون و فلوتاماید بر اختلال حرکتی ناشی از هالوپریدول، داده ها به شکل $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ نشان داده شده اند، $p < 0.05$ ^A در مقایسه با هم زمان فلوتاماید و تستسترون در قیاس با تستسترون تنها، $p < 0.05$ ^B مقایسه گروه پیش درمانی شده با تستسترون با گروه دریافت کننده هالوپریدول، $p < 0.05$ ^C مقایسه گروه پیش درمانی شده با تستسترون با گروه هالوپریدول + تستسترون (۲ روز)، $p < 0.05$ ^D اختلاف معنی داری بین زمانهای مختلف تکرار تست (تست ۱، ۲، ۳ و ۴) در داخل گروه های مختلف مشاهده نشد.

اثرات درمانی آن کاهش یافت به گونه ای که در زمان های ۱۲۰ و ۱۸۰ تست گیری بهبود معنی داری مشاهده نشد که احتمالاً به دلیل کاهش سطح خونی یا مغزی آن می باشد. همچنین در مطالعه حاضر، تزریق حد تستسترون نتوانست در هیچ یک از زمانهای تست گیری بهبودی در تعادل حرکتی رت ها حاصل کند. اما پیش درمانی با آن توانست اثرات پیشگیری کننده بر اختلال تعادل ناشی از هالوپریدول داشته باشد که موبد اثرات بهبود دهنده آن بر اختلالات اکستراپیرامیدال است. جهت مشخص کردن مکانیسم عملکرد تستسترون و بررسی نقش گیرنده های آندروژنی در اثرات آنتی کاتالپتیک و افزاینده تعادل ناشی از آن، از تزریق همزمان فلوتاماید به عنوان آنتاگونیست گیرنده های تستسترون، استفاده شد. مطابق نتایج حاصل از مطالعه حاضر، فلوتاماید منجر به جلوگیری از اثرات پیشگیری کننده و محافظت کننده تستسترون گردید.

فلوتاماید سبب مسدود شدن گیرنده های آندروژنی می شود که این امر با تشديد عوارض اکستراپیرامیدال از جمله اختلالات تعادلی رابطه مستقیمی دارد و از آنجاییکه تزریق تستسترون به صورت پیش درمانی قادر به تخفیف این علائم بود به نظر می رسد که تستسترون اثرات آنتی کاتالپتیک و افزاینده تعادل خود را از طریق اثر بر گیرنده های آندروژنی اعمال می نماید. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز هورمون تستسترون می تواند موجب بهبود اختلالات اکستراپیرامیدال ناشی از هالوپریدول در موش های صحرایی شود و اثرات آنتی کاتالپتیک و افزاینده تعادل این هورمون از طریق اثر بر گیرنده های آندروژنی اعمال می شود، هر چند که جهت تبیین مکانیسم دقیق آن نیاز به بررسی و مطالعات بیشتر می باشد. جهت اثبات اثرات مثبت تستسترون بر اختلالات اکستراپیرامیدال ناشی از هالوپریدول و سایر داروهای نورولپتیک بررسی های بالینی بیشتری مورد نیاز است.

تقدیر و تشکر

بدینویسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان به دلیل حمایتهای مالی تشرک و قدردانی می گردد.

بحث و نتیجه گیری

نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد که تزریق داخل صفاقی هالوپریدول به طور معنی داری قادر به ایجاد اختلالات اکستراپیرامیدال در رت های صحرایی می باشد. بررسی اثر تستسترون بر اختلالات حرکتی ایجاد شده در رت ها حاکی از آن بود که پیش درمانی با تستسترون به صورت ۷ روزه توانسته بود کاتالپسی و اختلال تعادل ناشی از تزریق هالوپریدول را کاهش دهد، همچنین تزریق حد تستسترون نیز تا حدودی قادر به بهبود این علائم گشت. همانطور که پیشتر ذکر شده است، بیماری پارکینسون یک بیماری پیشرونده زوال اعصاب است که به علت تخریب نورون های دوبامینزیک در ناحیه پارس کامپکتای جسم سیاه (pars compacta) رخ می دهد و مسیرهای ناحیه ای هسته های قاعده ای را متأثر می کند. برخی از علائم شایع این بیماری لرزش، برادی کینزیا، سفتی عضلانی، عدم تعادل، و کاتالپسی می باشد(۶). تفاوت های جنسیتی نقش مهمی در میزان حساسیت و پاتوژنتر بسیاری از بیماری ای اختلالات حرکتی نظیر پارکینسون ایفا می کنند (۱۹). در این مطالعه نشان داده شد که تستسترون اثرات پیشگیری کننده و محافظت کننده بر اختلالات اکستراپیرامیدال ناشی از هالوپریدول دارد، به گونه ای که موجب بهبود کاتالپسی و اختلال تعادل ناشی از هالوپریدول در رت ها می گردد. در مطالعه حاضر تزریق داخل صفاقی هالوپریدول، باعث ایجاد علایم اکستراپیرامیدال (کاتالپسی و اختلال تعادل) در حیوانات گردید که همسو با نتایج مطالعات پیشین است (۲۰). همچنین پیش درمانی با تستسترون و تزریق حد آن توانست اثرات پیشگیری کننده و محافظت کننده بر کاتالپسی ناشی از هالوپریدول داشته باشد. نتایج مطالعات پیشین نشان داده است که کمبود تستسترون در حیوانات اخته شده باعث افزایش عوارض کاتالپسی و نیز جایگزینی آن در حیوانات اخته شده موجب بهبود عوارض کاتالپسی می گردد که با نتایج مطالعه حاضر در یک راستا می باشد (۲۱). اگرچه برخی مطالعات نشانگر اثرات آنتی کاتالپتیک تزریق حد تستسترون می باشد اما برخی دیگر از مطالعات به نتیجه ای عکس دست یافته اند (۲۲). در این مطالعه نیز تزریق حد تستسترون در زمان های ۱۵ و ۶۰ دقیقه بعد از دریافت هالوپریدول قادر به کاهش کاتالپسی ناشی از هالوپریدول بود اما با گذشت زمان

The Preventive/Protective Effect of Testosterone on Haloperidol-Induced Extrapyramidal Disorders in Male Rats

S. Ami Ahmadi (MD)¹, M.M. Sabahi (MD)², R. Haddadi (PhD) *^{2,3}

1.Student Student Research Committee, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, I.R.Iran

2.Medicinal Plants and Natural Product Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, I.R.Iran

3.Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 20(7); July 2018; PP: 55-62

Received: Sept 5th 2017, Revised: Jan 7th 2018, Accepted: Apr 17th 2018.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Many non-motor symptoms of Parkinson's disease such as depression are associated with testosterone deficiency. On the other hand, the effect of testosterone therapy on the motor symptoms of Parkinson's disease is unknown. Therefore, the present study was conducted to evaluate the effect of testosterone on haloperidol-induced extrapyramidal disorders.

METHODS: In this experimental study, 60 male Wistar rats weighing 180–220 g were randomly divided into 10 groups of 6. Rats were intraperitoneally pretreated with saline, polyethylene glycol, flutamide (10 mg/kg) or testosterone (1 mg/kg) for 1 or 7 consecutive days and before administration of haloperidol. The effects of testosterone and flutamide on catalepsy and motor disorder caused by haloperidol were measured by bar test and rotarod test, respectively.

FINDINGS: Haloperidol (1 mg/kg) significantly ($p<0.004$) resulted in catalepsy (170 ± 17.25) and balance impairment (52 ± 8). Pretreatment with testosterone for 7 days had a preventive effect on haloperidol-induced extrapyramidal disorders and improved catalepsy (55 ± 8) ($p<0.001$) and balance impairment (178 ± 8) ($p<0.05$) in mice, whereas co-administration of flutamide prevented the ameliorative effects of testosterone on extrapyramidal disorders.

CONCLUSION: The results of the study showed that pretreatment with testosterone has a significant effect on the improvement of catalepsy.

KEY WORDS: *Parkinson's disease, Testosterone, Flutamide, Haloperidol, Catalepsy, Bar test, Rotarod, Extrapyramidal disorders.*

Please cite this article as follows:

Ami Ahmadi S, Sabahi MM, Haddadi R. The Preventive/Protective Effect of Testosterone on Haloperidol-Induced Extrapyramidal Disorders in Male Rats. J Babol Univ Med Sci. 2018;20(7):55-62.

*Corresponding Author: R. Haddadi (PhD)

Address: Faculty of Pharmacy, Hamadan University of Medical Sciences, Shahid Fahmide St, Hamadan, I.R.Iran

Tel: +98 81 38381590

E-mail: haddadi.rasool@gmail.com

References

- 1.Chagraoui A, Boukhzar L, Thibaut F, Anouar Y, Maltete D. The pathophysiological mechanisms of motivational deficits in Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;81:138-52.
- 2.Haddadi R, Nayebi AM, Farajniya S, Brooshghalan SE, Sharifi H. Silymarin improved 6-OHDA-induced motor impairment in hemi-parkisonian rats: behavioral and molecular study. *DARU*. 2014;22(1):38.
- 3.Kheradmand A, Nayebi AM, Jorjani M, Khalifeh S, Haddadi R. Effects of WR1065 on 6-hydroxydopamine-induced motor imbalance: Possible involvement of oxidative stress and inflammatory cytokines. *Neurosci Lett*. 2016;627:7-12.
- 4.Fregoso-Aguilar TA, Zamudio SR. Differential effect of testosterone and repetitive induction on cataleptic and dorsal immobility in mice. *Horm Behav*. 2006;50(1):27-32.
- 5.Okun MS, Fernandez HH, Rodriguez RL, Romrell J, Suelter M, Munson S, et al. Testosterone therapy in men with Parkinson disease: results of the TEST-PD Study. *Arch Neurol*. 2006;63(5):729-35.
- 6.Haddadi R, Mohajjal Nayebi A, Brooshghalan SE. Pre-treatment with silymarin reduces brain myeloperoxidase activity and inflammatory cytokines in 6-OHDA hemi-parkinsonian rats. *Neurosci Lett*. 2013;555:106-11.
- 7.Ossowska K, Karcz M, Wardas J, Wolfarth S. Striatal and nucleus accumbens D 1/D 2 dopamine receptors in neuroleptic catalepsy. *Eur J Pharmacol*. 1990;182(2):327-34.
- 8.Duty S, Jenner P. Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *Br j Pharmacol*. 2011;164(4):1357-91.
- 9.Inada T. [Drug-Induced Akathisia]. *Brain Nerve*. 2017;69(12):1417-24.
- 10.Yuan M, Sperry L, Malhado-Chang N, Duffy A, Wheelock V, Farias S, et al. Atypical antipsychotic therapy in Parkinson's disease psychosis: A retrospective study. *Brain Behav*. 2017;7(6):e00639.
- 11.Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(7):538-44.
- 12.Morissette M, Al Sweidi S, Callier S, Di Paolo T. Estrogen and SERM neuroprotection in animal models of Parkinson's disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;290(1-9):60-9.
- 13.Mitchell E, Thomas D, Burnet R. Testosterone improves motor function in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2006;13(1):133-6.
- 14.Spencer JR, Torrado T, Sanchez RS, Vaughan ED Jr, Imperato-McGinley J. Effects of flutamide and finasteride on rat testicular descent. *Endocrinology*. 1991;129(2):741-8.
- 15.Correia M, Wisniecki A, Betz A, Dobson D, O'Neill M, O'Neill M, et al. The adenosine A2A antagonist KF17837 reverses the locomotor suppression and tremulous jaw movements induced by haloperidol in rats: possible relevance to parkinsonism. *Behav Brain Res*. 2004;148(1-2):47-54.
- 16.Haddadi R, Eyvari Brooshghalan S, Farajniya S, Mohajjal Nayebi A, Sharifi H. Short-Term Treatment with Silymarin Improved 6-OHDA-Induced Catalepsy and Motor Imbalance in Hemi-Parkisonian Rats. *Adv Pharm Bull*. 2015;5(4):463-9.
- 17.Kheradmand A, Mohajjal Nayebi A, Jorjani M, Haddadi R. Effect of WR-1065 on 6-hydroxydopamine-induced catalepsy and IL-6 level in rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2016;19(5):490-6.
- 18.Haddadi R, Poursina M, Zeraati F, Nadi F. Gastrodin microinjection suppresses 6-OHDA-induced motor impairments in parkinsonian rats: insights into oxidative balance and microglial activation in SNc. *Inflammopharmacology*. 2018;1-12.
- 19.Marceglia S, Priori A. Sex, genes, hormones and nigral neurodegeneration: two different Parkinson's diseases in males and in females. *Future Neurol*. 2007;2(5).
20. Mohajjal Nayebi A, Sheidaei H. Buspirone improves haloperidol-induced Parkinson disease in mice through 5-HT 1A receptors. *Daru*. 2010;18(1):41-5.
- 21.Majidi Zolbanin N, Zolali E, Mohajjal Nayebi A. Testosterone Replacement Attenuates Haloperidol-Induced Catalepsy in Male Rats. *Adv Pharm Bull*. 2014;4(3):237-41.