مقاله تحقیقی

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل

دوره بیستم، شمارهٔ ۷، تیر ۱۳۹۷، صفحه ۶۲-۵۵

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

سارا آمی احمدی (MD)[۱]، محمدمهدی صباحی (MD)[۲]، رسول حدادی (PhD)[۲و۳*]

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

دریافت:۹۶/۶/۱۴، اصلاح: ۹۶/۱۰/۱۷، پذیرش: 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 تا اثر تستسترون بر اختلالات اکستراپیرامیدال ناشی از هالوپریدول مورد ارزیابی قرار گرفت.

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

یافته ها: هالوپریدول (۱ mg/kg) بصورت معنی داری ($p<۰/۰۰۴$) باعث ایجاد کاتالپسی (۱۷/۲۵±۱۷۰) و اختلال تعادل (۸±۵۲) شد. پیش درمانی با تستسترون به مدت ۷ روز اثر پیشگیری کننده بر اختلالات اکستراپیرامیدال ناشی از هالوپریدول داشت و موجب بهبود کاتالپسی (۸±۵۵)($p<۰/۰۰۱$) و اختلال تعادل (۸±۱۷۸)($p<۰/۰۵$) در موش‌های صحرایی شد، این درحالی است که تزریق همزمان فلوتامایید از اثرات بهبود دهنده تستسترون بر اختلالات اکستراپیرامیدال جلوگیری کرد.

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

واژه‌های کلیدی: بیماری پارکینسون، تستسترون، فلوتامایید، هالوپریدول، کاتالپسی، بارتست، روتارود، اختلالات اکستراپیرامیدال.

مقدمه

بیماری پارکینسون یک بیماری پیشرونده زوال اعصاب است که به علت تخریب نورون های دوپامینرژیک در ناحیه متراکم جسم سیاه رخ می‌دهد و مسیرهای ناحیه هسته های قاعده ای را متاثر می‌کند (۱). برخی از علائم حرکتی شایع این بیماری لرزش، برادی کینزیا، سفتی عضلانی، عدم تعادل و کاتالپسی می‌باشد (۳و۲). 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 ۲۰تا ۲۵٪ مردهای 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 می‌دهد (۵). علائم اکستراپیرامیدالداروهای 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 می‌شود (۸-۶). از جمله روش های استاندارد جهت ایجاد علائم حرکتی پارکینسون، تزریق داروی نورولپتیک هالوپریدول می‌باشد (۸). داروی ضد روان پریشی هالوپریدول گیرنده های دوپامینرژیک را در مسیرجسم سیاه مسدود می‌کند و منجر به اختلالات حرکتی اکستراپیرامیدال می‌گردد (۱۱-۹). بسیاری از علائم غیرحرکتی پارکینسون نظیر خستگی، افسردگی و ناتوانی جنسی با کمبود تستسترون ارتباطی مستقیم دارند. این درحالیست که تستسترون تراپی هنوز به صورت قطعی جهت درمان عوارض حرکتی پارکینسون به اثبات نرسیده است (۱۳و۱۲و۵). این مطالعه به منظور بررسی اثر پیش درمانی و نیز تزریق حاد تستسترون بر عوارض اکستراپیرامیدال (اختلال تعادل و کاتالپسی) ناشی از هالوپریدول در رت‌های نر بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

حیوانات: این مطالعه تجربی بر روی۶۰ رت نر نژاد ویستار تهیه شده از آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی همدان با محدوده وزنی ۲۲۰-۱۸۰ گرم انجام شده

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

E-mail: haddadi.rasool@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.7.8.8]

[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.7.55]

است. تمامی حیوانات در محیطی با دمای۲±۲۲، سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته و تهویه مناسب نگهداری شدند. در تمام طول مطالعه رفتاری حیوانات به میزان کافی به آب و مواد غذایی دسترسی داشتند. حیوانات ۲-۱ ساعت قبل از انجام آزمایش به فضای آزمایشگاه منتقل شدند تا نسبت به فضای آزمایشگاه سازگاری حاصل شود. تمامی آزمایشات تحت نظارت کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی همدان با کد اخلاق IR.UMSHA.REC. ۱۳۹۵.۵۳۶ 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 (دریافت کننده حلال نرمال سالین)،

۳). گروه کنترل منفی دریافت کننده حلال پلی اتیلن گلیکول،

۴). گروه دریافت کننده تستسترون (دریافت تستسترون به مدت ۷ روز به صورت داخل صفاقی با دوز۱ میلی گرم(۴) به ازای هر کیلوگرم در حیوانات سالم)،

۵). گروه دریافت کننده فلوتاماید (دریافت فلوتاماید به مدت ۷ روز به صورت داخل صفاقی با دوز ۱۰ میلی گرم(۱۴) به ازای هر کیلوگرم در حیوانات سالم)،

۶). گروه هالوپریدول (دریافت هالوپریدول با دوز۱ میلی گرم(۱۵) به ازای هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی)،

۷). گروه محافظت کننده (تزریق حاد تستسترون با دوز۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی و همزمان با هالوپریدول)،

۸). گروه پیشگیری کننده (دریافت تستسترون به مدت ۷ روز به صورت داخل صفاقی با دوز۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم و دریافت هالوپریدول پس از انجام آخرین تزریق تستسترون)،

۹). گروه دریافت کننده همزمان فلوتاماید (۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و تستسترون (۱میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) به مدت ۷ روز و سپس تزریق هالوپریدول،

۱۰). گروه دریافت کننده همزمان فلوتاماید (۱۰میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و تستسترون (۱میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و سپس تزریق همزمان هالوپریدول.

داروها: هالوپریدول، فلوتاماید و تستسترون از شرکت سیگما خریداری شد. هالوپریدول در نرمال سالین ۰/۹٪، تستسترون و فلوتاماید در پلی اتیلن گلیکول حل گردیدند تا غلظت مدنظر بدست آید. کلیه محلول ها در روز تزریق تهیه شدند. تمامی تزریقات به صورت داخل صفاقی صورت گرفت.

القای اختلال اکسترا پیرامیدال و اندازه گیری آن: اختلال اکسترا پیرامیدال با تزریق داروی نورولپتیک هالوپریدول (دوز ۱میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی) القا گشت. جهت اندازه گیری کاتالپسی از آزمون استاندارد بارتست (۱۷و۱۶و۶) و به منظور اندازه گیری وضعیت تعادل حرکتی رت هاتست استاندارد روتارود (۱۸و۱۶و۳) مورد استفاده قرار گرفت.

در روش بارتست، دوپای جلویی حیوان بر روی میله ای چوبی به قطر۰/۹سانتی متر وبه ارتفاع ۹سانتی 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 ۳۶۰ثانیه لحاظ شد. آزمایش ها در زمانهای ۱۵، ۶۰، ۱۲۰، ۱۸۰دقیقه بعد از تزریق داروها انجام گرفت(۱۷و۱۶و۶).

در روش روتارود،حیوان بر روی میله گردان با سرعت۱۸ دور در دقیقه قرار داده شد. مدت زمانی را که حیوان قادر به ایستادن و حفظتعادل بر روی میله گردان بود، برحسب ثانیه ثبت گردید(۱۶و۳و۲).

روش تجزیه و تحلیل آماری داده ها: داده ها به صورت Mean±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 تعقیبیTukey استفاده شد و $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

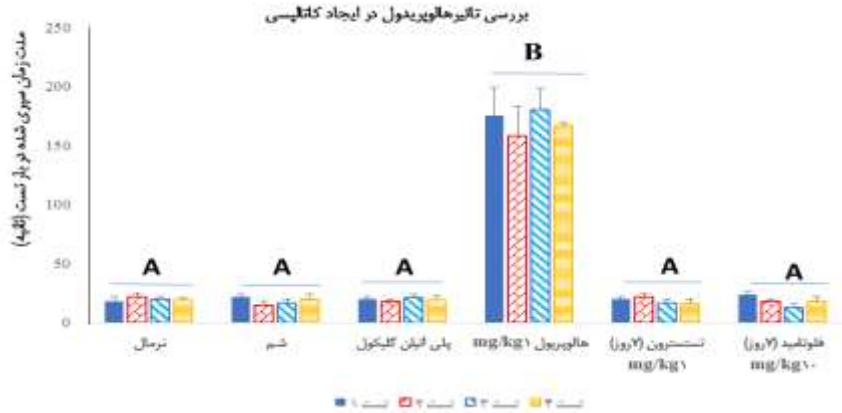
یافته ها

اثر تزریق داخل صفاقی هالوپریدولبر کاتالپسی: نتایج نشان دادند که متوسط مدت زمان ماندگاری بر روی میله بارتست در حیوانات دریافت کننده داروی نورولپتیک هالوپریدول (۱۷۰±۱۷/۲۵) در مقایسه با گروه کنترل (۲۰±۴/۴۵) و شم (۲۲±۳/۵) بصورت معنی داری($p<0/001$) بیشتر بود. این امر در تمامی زمانهای ۱۵، ۶۰، ۱۲۰، ۱۸۰ دقیقه بعد از تزریق دارو حاکم بود. تزریق داخل صفاقی تستسترون (۱۸±۵/۲) و یا فلوتامید (۲۲±۵/۱۵) به تنهایی به مدت ۷ روز هیچ تاثیری بر مدت زمان سپری شده بر روی بارتست نداشت و در مقایسه با گروه نرمال و شم تفاوت معنی داری مشاهده نشد (شکل۱ الف).

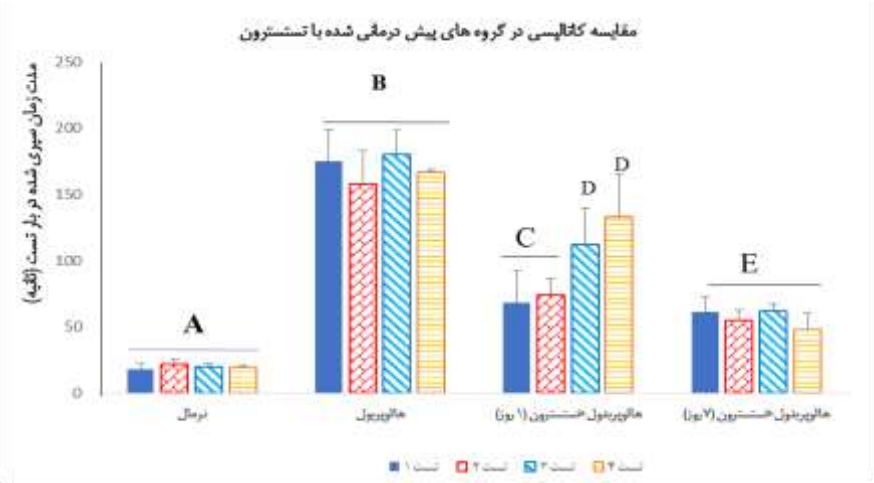
اثر پیشگیری کننده/محاظت کننده تستسترون بر کاتالپسی ناشی از هالوپریدول: مقایسه نتایج بارتست گروه دریافت کننده هالوپریدول با گروه پیشگیری نشان داد که مدت زمان قرارگیری بر روی بارتست در حالت سکون در گروه پیش درمان شده با تستسترون قبل از تزریق هالوپریدول در کلیه زمان های ۱۵، ۶۰، ۱۲۰، ۱۸۰ دقیقه ((۶۱±۱۱)، (۵۵±۸)، (۵± ۶۲) و (۴۸±۱۲) به ترتیب) به طور معنی داری ($p<0/001$) نسبت به گروه دریافت کننده هالوپریدول تنها ((۱۷۵±۲۴)، (۱۵۸±۲۵)، (۱۸± ۱۸۰) و (۱۶۷±۲)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 بارتست را در زمان های ۱۵ و ۶۰ دقیقه ((۶۸±۲۴) و (۷۴±۱۲) به ترتیب) در مقایسه با گروه هاوپریدول تنها کاهش داده بود، در حالی که در زمان های ۱۲۰ و ۱۸۰ دقیقه ((۱۱۲±۲۸) و (۱۳۳±۳۲) به ترتیب) تفاوت معنی داری در مدت زمان قرارگیری حیوانات در مقایسه با گروه هاوپریدول تنها بر روی بارتست مشاهده نشد که احتمالا به دلیل کاهش غلظت خونی تستسترون است (شکل ۱. ب).

اثر تزریق همزمان تستسترون و فلوتاماید بر کاتالپسی ناشی از هالوپریدول: همانطور که در شکل۱ ج نشان داده شده استمدت زمان قرارگیری بر روی بارتست در حالت سکون در گروه دریافت کننده همزمان تستسترون، فلوتاماید به مدت ۷ روز و سپس هالوپریدول در روز آخر در کلیه زمان های ۱۵، ۶۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ دقیقه (۲۲±۱۴۵)، (۲۵±۱۴۸)، (۱۷±۱۵۲) و (۱۴±۱۵۰) 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 بارتست (۱۱±۱۶۸)، (۸±۱۷۲)، (۱۵±۱۶۰) و (۲۲±۱۵۶) به ترتیب) در مقایسه با گروه محافظت کننده شود (شکل۱ج).

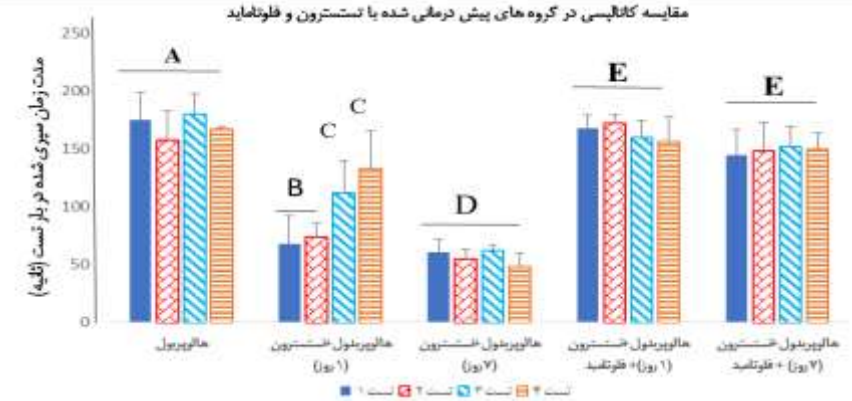
[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.7.8.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.7.55]



شکل۱ الف. اثر تزریق داخل صفاقی هالوپریدول بر کاتالپسی در بارتست، داده ها به شکل Mean±SEM نشان داده شده اند، $^{B}p<۰/۰۰۱$ گروه دریافت کننده هالوپریدول در مقایسه با گروه کنترل، شم، پلی اتیلن گلیکول، تستسترون تنها و فلوتامايد تنها، $^{A}p<۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه هالوپریدول. هیچ اختلاف معنی داری بین زمانهای مختلف تکرار تست (تست۱، ۲، ۳ و ۴) در داخل گروه های مختلف مشاهده نشد.



شکل۱ ب. اثر پیش درمانی و درمان حاد با تستسترون بر کاتالپسی ناشی از هالوپریدول، داده ها به شکل Mean±SEM نشان داده شده اند، $^{B}p<۰/۰۰۱$ مقایسه گروه دریافت کننده هالوپریدول و گروه نرمال، $^{E}p<۰/۰۰۱$ گروه پیش درمانی شده با تستسترون در قیاس با گروه هالوپریدول، $^{C}P<۰/۰۱$ گروه دریافت کننده تزریق حاد تستسترون در قیاس با گروه هالوپریدول، $^{A}p<۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه هالوپریدول.D: اختلاف معنی داری با گروه هالوپریدول ندارد. هیچ اختلاف معنی داری بین زمانهای مختلف تکرار تست (تست۱، ۲، ۳ و ۴) در داخل گروه های مختلف مشاهده نشد.



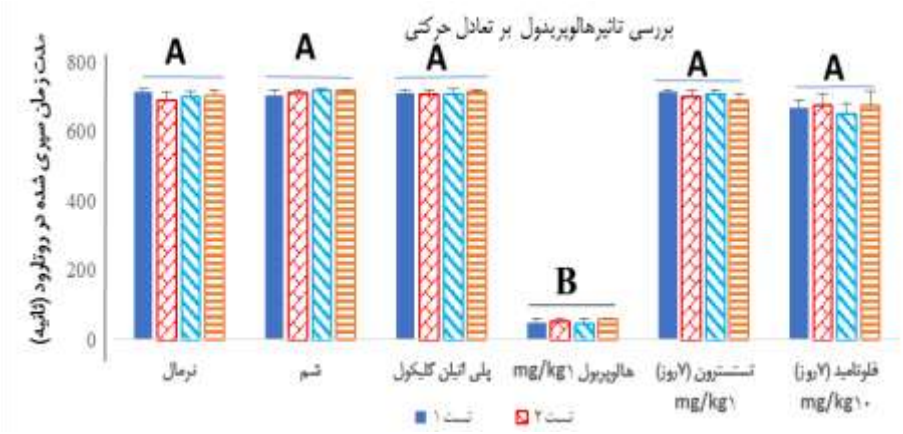
شکل۱ج. اثر تزریق همزمان تستسترون و فلوتامايد بر کاتالپسی ناشی از هالوپریدول، داده ها به شکل Mean±SEMنشان داده شده اند،$^{A}P<0.001$ مقایسه گروه دریافت کننده هالوپریدول و گروه نرمال، $^{D}P<0.001$ گروه پیش درمانی شده با تستسترون در قیاس با گروه هالوپریدول،$^{E}P<0.01$ گروه دریافت کننده تزریق حاد تستسترون در قیاس با گروه هالوپریدول، $^{B}P<0.05$گروه دریافت کننده همزمان فلوتامايد و تستسترون در قیاس با تستسترون تنها، C: اختلاف معنی داری با گروه هالوپریدول ندارد. هیچ اختلاف معنی داری بین زمانهای مختلف تکرار تست (تست۱، ۲، ۳ و ۴) در داخل گروه های مختلف مشاهده نشد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.7.8.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.7.55]

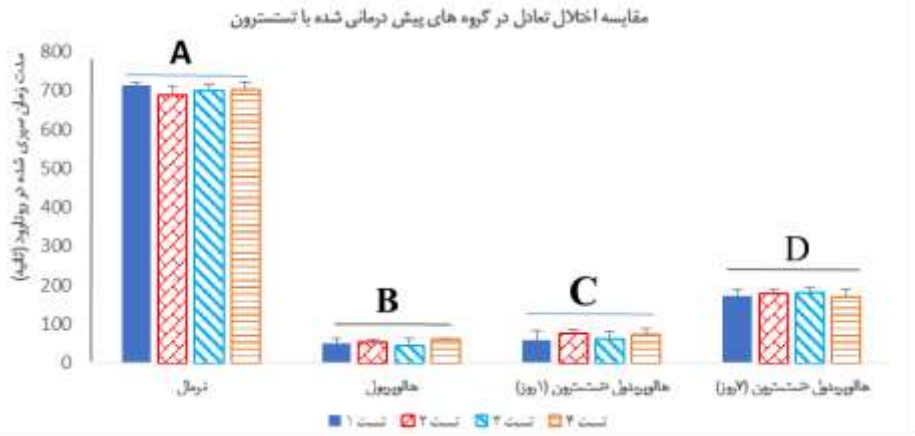
اثر تزریق داخل صفاقی هالوپریدول برتعادل حرکتی: نتایج نشان دادند که متوسط مدت زمان ماندگاری بر روی میله ی گردان روتارود در تمامی زمانهای ۱۵، ۶۰، ۱۲۰، ۱۸۰ دقیقه پس از دریافت هالوپریدول ((۱۴±۴۹)، (۸±۵۲)، (۱۸±۴۵) و (۳±۶۱) به ترتیب) در مقایسه با گروه کنترل، حلال و شم ((۱۸±۷۰۲)، (۱۰±۷۱۰)، (۴± ۷۱۶) و (۲±۷۱۸) به ترتیب) به صورت معنی‌داری($p<۰/۰۰۱$) کاهش یافته بود. تزریق داخل صفاقی تستسترون و یا فلوتامید به تنهایی 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 (شکل۲ الف).

اثر پیشگیری کننده/محافظت‌کننده 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 زمان های ۱۵، ۶۰، ۱۲۰، ۱۸۰ دقیقه بعد از تزریق هالوپریدول ((۱۶±۱۷۲)، (۸±۱۷۸)، (۱۱±۱۸۱) و (۲۲±۱۶۹) به ترتیب) به طور معنی داری ($p<۰/۰۵$) نسبت به گروه دریافت کننده هالوپریدول تنها ((۱۴±۴۹)، (۸±۵۲)، (۱۸±۴۵) و (۳±۶۱) به ترتیب) افزایش یافته بود. درحالی که تزریق حاد تستسترون در گروه محافظت کننده در هیچ یک از زمان‌های تست‌گیری ((۲۴±۵۸)، (۱۲±۷۴)، (۱۷±۶۲) و (۱۵±۷۲) به ترتیب) تفاوت معنی داری در وضعیت قرارگیری حیوانات بر روی میله گردان روتارود نسبت به گروه دریافت کننده هالوپریدول نشان نداد (شکل۲ ب).

اثر تزریق همزمان تستسترون و فلوتامايد بر اختلال حرکتی ناشی از هالوپریدول: مدت زمان ماندگاری بر روی میله گردان روتارود در گروه دریافت کننده همزمان تستسترون، فلوتامايد به مدت ۷ روز و سپس هالوپریدول در روز آخر در کلیه زمان‌های ۱۵، ۶۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ دقیقه ((۱۱±۷۰)، (۸±۷۵)، (۹±۸۱) و (۱۱±۷۹) به ترتیب) به طور معنی داری ($p<۰/۰۵$) نسبت به گروه پیشگیری ((۱۶±۱۷۲)، (۸±۱۷۸)، (۱۱±۱۸۱) و (۲۲±۱۶۹) به ترتیب) کاهش یافته است. همچنین تزریق حاد فلوتامايد همزمان با تستسترون قبل از هالوپریدول موجب کاهش مدت زمان قرارگیری حیوانات بر روی میله گردان روتارود ((۱۱±۴۵)، (۵±۵۵)، (۱۱±۳۸) و (۸±۴۶) به ترتیب) در مقایسه با گروه محافظت کننده ((۲۴±۵۸)، (۱۲±۷۴)، (۱۷±۶۲) و (۱۵±۷۲) به ترتیب) شده بود هر چند که تفاوت معنی داری مشاهده نشد (شکل۲ج).

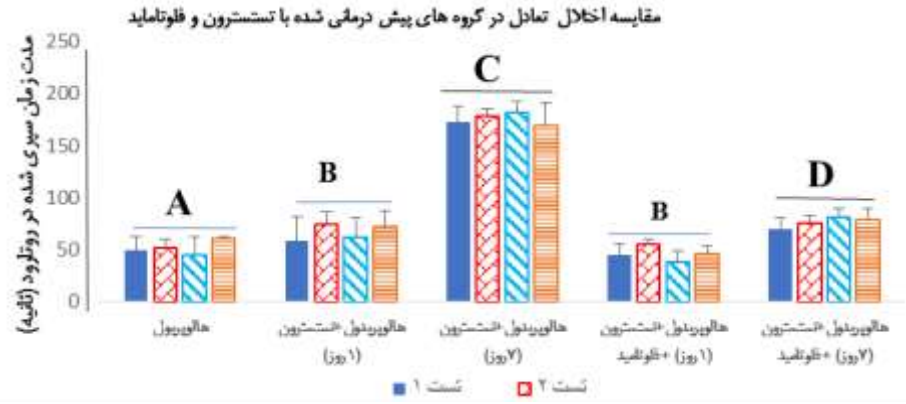


شکل۲ الف. اثر تزریق داخل صفاقی هالوپریدول بر تعادل حرکتی در روتارود، داده ها به شکل Mean±SEM نشان داده شده اند، $p<۰/۰۰۱$ [B] گروه دریافت کننده هالوپریدول در مقایسه با گروه کنترل، شم، حلال، تستسترون تنها و فلوتامايد تنها، $p<۰/۰۰۱$ [A] در مقایسه با گروه هالوپریدول.هیچ اختلاف معنی داری بین زمانهای مختلف تکرار تست (تست۱، ۲، ۳ و ۴) در داخل گروه های مختلف مشاهده نشد



شکل۲ ب. اثر پیش درمانی و درمان حاد با تستسترون بر اختلال حرکتی ناشی از هالوپریدول، داده ها به شکل Mean±SEM نشان داده شده اند، $p<۰/۰۰۰۱$ [B] گروه دریافت کننده هالوپریدول در مقایسه با نرمال، $P<۰/۰۵$ [D] مقایسه گروه پیش درمانی شده با تستسترون با گروه دریافت کننده هالوپریدول،$p<۰/۰۰۱$ [A] در مقایسه با گروه هالوپریدول.C: اختلاف معنی داری با گروه هالوپریدول ندارد. هیچ اختلاف معنی داری بین زمانهای مختلف تکرار تست (تست۱، ۲، ۳ و ۴) در داخل گروه های مختلف مشاهده نشد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.7.8.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.7.55]



شکل۲ج. اثر تزریق همزمان تستسترون و فلوتاماید بر اختلال حرکتی ناشی از هالوپریدول، داده ها به شکل Mean±SEMنشان داده شده اند، $^{D}p<$ ۰/۰۵ گروه دریافت کننده همزمان فلوتاماید و تستسترون در قیاس با تستسترون تنها، $^{C}p<$۰/۰۵ مقایسه گروه پیش درمانی شده با تستسترون با گروه دریافت کننده هالوپریدول، $^{A}p<$۰/۰۵ در مقایسه با گروه هالوپریدول+ تستسترون (۷روز).B: اختلاف معنی داری با گروه هالوپریدول ندارد. هیچ اختلاف معنی داری بین زمانهای مختلف تکرار تست (تست۱، ۲، ۳ و ۴) در داخل گروه های مختلف مشاهده نشد.

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 ۷روزه توانسته بود کاتالپسی و اختلال تعادل ناشی از تزریق هالوپریدول را کاهش دهد، همچنین تزریق حاد 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 دوپامینرژیک در ناحیه پارس کامپکتای جسم سیاه (Substantia Nigra pars compacta) رخ می‌دهد و مسیرهای ناحیه ی هسته های قاعده ای را متاثر میکند. برخی از علائم شایع این بیماری لرزش، برادی کینزیا، سفتی عضلانی، عدم تعادل، و کاتالپسی می‌باشد(۶و۱). تفاوت های جنسیتی نقش مهمی در میزان حساسیت و پاتوژنز بسیاری از بیماری های اختلالات حرکتی نظیر پارکینسون ایفا می‌کنند (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 رت‌ها 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 حاد 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 می‌گردد که با نتایج مطالعه حاضر در یک راستا می باشد (۲۱). اگرچه برخی مطالعات نشانگر اثرات آنتی کاتالپتیک تزریق حاد تستسترون می‌باشد اما برخی دیگر از مطالعات به نتیجه ای عکس دست یافتند (۴). در این مطالعه نیز تزریق حاد تستسترون در زمان های ۱۵و ۶۰ دقیقه بعد از دریافت هالوپریدول قادر به کاهش کاتالپسی ناشی از هالوپریدول بود اما با گذشت زمان اثرات درمانی آن کاهش یافت به گونه ای که در زمان های ۱۲۰و ۱۸۰ تست گیری بهبود معنی داری مشاهده نشد که احتمالا به دلیل کاهش سطح خونی یا مغزی آن می باشد. همچنین در مطالعه حاضر، تزریق حاد 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 موید 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 اندروژنی می‌شود که این امر با تشدید 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 می‌رسد که تستسترون اثرات آنتی کاتالپتیک و افزاینده تعادل خود را از طریق اثر بر گیرنده های اندروژنی اعمال می نماید. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز هورمون تستسترون می‌تواند 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 اندروژنی اعمال میشود، 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 دارو های نورولپتیک بررسی های بالینی بیشتری مورد نیاز است.

تقدیر و تشکر

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

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.7.8.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.7.55]

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

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.7.8.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.7.55]

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, Mohajjel 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.Correa 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, Mohajjel Nayebi A, Sharifi H. Short-Term Treatment with Silymarin Improved 6-OHDA-Induced Catalepsy andMotor Imbalance in Hemi-Parkisonian Rats. Adv Pharm Bull. 2015;5(4):463-9.

17.Kheradmand A, Mohajjel 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. Mohajjel 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, Mohajjel Nayebi A. Testosterone Replacement Attenuates Haloperidol-Induced Catalepsy in Male Rats. Adv Pharm Bull. 2014;4(3):237-41.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.7.8.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.7.55]