Jundishapur
Scientific Medical Journal

Special Issue 2022. Volume 20

Research Paper

The Protective Effect of Cinnamic acid on Rotenone-Induced Pseudoparkinsonism in Rats

Neda Sistani Karampour[1], *Ardeshir Arzi[2], Hosein Sadeghi[3]

1. Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy ,Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
2. Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
3. Department of Pharmacy, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Sistani Karampour N, Arzi A, Sadeghi H, . [The Protective Effect of Cinnamic acid on Rotenone-Induced Pseudoparkinsonism in Rats (Persian)]. 2022; 20(SpecialIssue): 640-651. https://doi.org/10.32598/JSMJ.20.2256

https://doi.org/10.32598/JSMJ.20.2256

CC BY NC

Received: 19 Oct 2020
Accepted: 30 Dec 2020
Available Online: 01 Fab 2022

Keywords:
Pseudoparkinsonim, Cinnamic acid, Rotenone, Malondialdehyde, Rat

ABSTRACT

Background and Objectives Parkinson disease (PD) is a common neurodegenerative disease characterized by progressive loss of midbrain dopaminergic neurons with multifactorial etiologies, including age, genetic and environmental factors. The current treatments of the disorder only reduce symptoms but do not stop the disease progression. Cinnamic acid has been shown to exert neuroprotective and antioxidant effects in different models of neurodegenerative diseases. This study aims to investigate the effects of cinnamic acid on pseudoparkinsonism induced by rotenone in rats.

Subjects and Methods In this experimental study, 40 male rats (weight range: 160-200 g) were randomly divided into 5 equal groups (n= 8): group 1 (rotenone 3 mg/kg/48 h for 19 days), group 2 (L-dopa 10 mg/kg/48 h for 19 days), group 3 (rotenone 3 mg/kg 48 h plus cinnamic acid 50 mg/kg/48 h for 19 days), group 4 (rotenone 3 mg/kg/48 h and cinnamic acid 100 mg/kg/48 h for 19 days), and group 5 (rotenone 3 mg/kg/48 h and cinnamic acid 200 mg/kg/48 h for 19 days) . In all groups, the muscle stiffness was measured by the Morpurgo method, the rate of catalepsy by rearing test, and the amount of malondialdehyde (MDA).

Results According to Morpurgo test results, the mean rate of muscle stiffness was significantly lower in the cinnamic acid 100 and 200 mg/kg groups compared to the 50 mg/kg cinnamic acid group at all time points. According to the rearing test results, the mean length of muscle stiffness was not significantly different between the 100 and 200 mg/kg groups but was significantly different between L-dopa groups and other groups. Regarding the MDA test, it was significantly lower in the L-dopa group than in the other three groups. Also, the MDA values in 100 mg/kg and 200 mg/kg were lower than the 50 mg/kg cinnamic acid group.

Conclusion The study's results reported the effectiveness of cinnamic acid in improving muscle stiffness and muscle weakness, which was dose-dependent. So that cinnamic acid at higher doses was more effective in improving these two complications. Moreover, the results reported the effect of different doses of cinnamic acid on the reduction of MDA.

Corresponding Author:
Ardeshir Arzi, PhD.
Address: Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tel: +98 (916) 631905081
E-Mail: ardeshir.arzi@gmail.com

مجله علمی پزشکی
جندی شاپور
ویژه‌نامه ۱۴۰۰ . دوره ۲۰

مقاله پژوهشی

بررسی اثر محافظتی سینامیک اسید بر مدل شبه‌پارکینسون ناشی از روتنون در موش صحرایی

ندا سیستانی کرم‌پور[۱]، *اردشیر ارضی[۲]، حسین صادقی[۳]

۱. گروه فارماکولوژی، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۲. گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۳. گروه داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تاریخ دریافت: ۲۸ مهر ۱۳۹۹
تاریخ پذیرش: ۱۰ دی ۱۳۹۹
تاریخ انتشار: ۱۲ بهمن ۱۴۰۰

چکیده

زمینه و هدف پارکینسون یک بیماری شایع نورودژنراتیو است که به مرور زمان علائم آن شدیدتر می‌شود. در حال حاضر، درمان‌های ارائه شده برای این بیماری تنها به کاهش پیشرفت و علائم آن کمک کرده است و باعث توقف کامل سیر بیماری نمی‌شود. با توجه به اثرات نوروپروتکتیو و آنتی اکسیدان سینامیک اسید، این مطالعه با هدف بررسی اثر محافظتی سینامیک اسید بر شبه‌پارکینسونیسم ناشی از روتنون در موش صحرایی انجام شد.

روش بررسی در مطالعه حاضر ۴۰ سر موش صحرایی نر با محدوده وزنی ۱۶۰-۲۰۰ گرم انتخاب و به‌طور تصادفی در ۵ گروه (n=8) تقسیم شدند و بدین ترتیب تحت‌تجویز قرار گرفتند: گروه ۱، دریافت‌کننده سرم فیزیولوژی به طریق داخل صفاقی با دُز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، گروه ۲، موش‌های دریافت‌کننده لوودوپا به‌صورت داخل صفاقی با دُز میلی‌گرم بر کیلوگرم ۱۰ و گروه ۳، ۴ و ۵ دریافت‌کننده سینامیک اسید با دُزهای به ترتیب ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در طول ۱۹ روز به فاصله زمانی ۴۸ ساعت از طریق داخل صفاقی . همه گروه‌ها روتنون را با دُز ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت داخل صفاقی دریافت کردند. سفتی عضلانی به روش مورپورگو، میزان کاتالپسی توسط آزمون ریرینگ و میزان مالون‌دی‌آلدهید مورد سنجش و ارزشیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها میانگین سفتی عضلانی ناشی از کاربرد رتنون در گروه دریافت‌کننده سینامیک اسید با دُزهای ۱۰۰و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در تمام زمان‌های اندازه‌گیری کمتر از گروه سینامیک اسید با دُز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود (P<۰/۰۵). سفتی عضلانی در گروه دریافت‌کننده سینامیک اسید با دُز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تفاوت معناداری با هم نداشتند. بین گروه دریافت‌کننده سینامیک اسید با دُز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم با گروه کنترل مثبت لوودوپا تفاوت معناداری وجود داشت (P<۰/۰۵) غیر از دقیقه ۲۰. در آزمون ریرینگ میانگین مهارت حرکتی گروه‌های دریافت‌کننده سینامیک اسید با دُز ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل مثبت بود (P<۰/۰۵).

میانگین میزان مالون‌دی‌آلدهید در گروه کنترل مثبت و گروه دریافت‌کننده سینامیک اسید با دُز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کمترین مقادیر را نسبت به دیگر گروه‌ها داشتند و بین گروه کنترل مثبت و گروه دریافت‌کننده سینامیک اسید با دُز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اختلاف معنادار وجود داشت (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری نتایج این مطالعه نشان می‌دهد اثربخش بودن سینامیک اسید در بهبود سفتی عضلانی و کاهش ضعف عضلانی در موش صحرایی دریافت‌کننده سینامیک اسید وابسته به دُز است. همچنین این مطالعه نشان‌دهنده اثربخشی دُزهای مختلف سینامیک اسید در کاهش میزان مالون‌دی‌آلدهیدمی‌باشد.

کلیدواژه‌ها:
شبه‌پارکینسون، سینامیک اسید، مالوندیآلدهید، موش صحرایی

* **نویسنده مسئول:**
دکتر اردشیر ارضی
نشانی: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، دانشکده داروسازی، گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی.
تلفن: ۶۳۱۹۰۵۰۸۱ (۹۱۶) ۹۸+
رایانامه: ardeshir.arzi@gmail.com

مقدمه

بیماری پارکینسون یک بیماری نورودژنراتیو[1] است که ویژگی‌های اصلی بالینی آن شامل لرزش، سفتی عضلانی، کندی حرکات و بی‌ثباتی حرکات است [۱، ۲]. شیوع بیماری پارکینسون در کشورهای توسعه یافته در حال افزایش می‌باشد، به‌طوری که تا سال ۲۰۳۰ رشد بیماری افزایش دو برابری خواهد داشت [۳]. علت بیماری پارکینسون می‌تواند ایدیوپاتیک[2] باشد، اما این بیماری به دلیل دژنره[3] شدن نورون‌های دوپامینرژیک[4] به وجود می‌آید. منشاء و یا علت اصلی این تخریب عصبی ناشناخته است. ممکن است عواملی مانند استرس اکسیداتیو، التهاب، تجمع پروتئین‌های آسیب دیده و یا اختلال در میتوکندری موجب این آسیب شوند [۴، ۵]. تولید نامتوازن گونه‌های اکسیژن[5] منجر به از دست رفتن پیشرونده لیپیدهای[6] غشایی، پراکسیداسیون لیپیدی[7] و نورون‌های دوپامینرژیک مسیر جسم سیاه و مخطط[8] شده و درنتیجه موجب مرگ سلولی می‌شود [۶]. تحقیقات نشان می‌دهند فقدان آنتی‌اکسیدان‌ها و درنتیجه اختلال در سیستم آنتی‌اکسیدانی در بروز این بیماری نقش اساسی دارند [۷]. ترکیبات آنتی‌اکسیدانی طیف فعالیت بیولوژیکی زیادی دارند [۸- ۱۱]. آنتی‌اکسیدان‌ها از بدن انسان در برابر رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کند [۱۲-۱۵] و باعث تأخیر پیشرفت بسیاری از بیماری‌های مزمن از طریق بهبود پراکسیداسیون لیپیدی می‌شوند [۱۶-۱۸]. آنتی‌اکسیدان‌هایی، بدن انسان را در برابر اثرات مضر رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کنند [۱۹-۲۱].

اولین مکانیسم خط دفاعی شامل آنتی‌اکسیدان‌ها مانند سوپراکسید دیسموتاز[9]، کاتالاز[10] و گلوتاتیون پراکسیداز[11] می‌باشد [۲۲-۲۴]. آنزیم کاتالاز نامتوازن گونه‌های اکسیژن را به گونه‌های کمتر واکنش‌گر تبدیل می‌کند [۲۵، ۲۶]. آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی تقریباً در تمام گیاهان، میکرو ارگانیسم‌ها، قارچ‌ها و حتی در بافت حیوانی وجود دارد [۲۷-۳۰]. فنول‌ها[12] ترکیباتی حاصل از متابولیت گیاهی هستند که به‌طور طبیعی در تمام مواد گیاهی از جمله مواد غذایی گیاهان با شناسه مشخص وجود دارند. درنتیجه، جزء جدایی‌ناپذیر رژیم‌های غذایی انسان و حیوانات می‌باشند [۳۱-۳۴]. اکثر آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی ترکیبات فنولی هستند و مهم‌ترین گروه از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی فلاونوئیدها[13] بوده که ز این گروه می‌توان فلاوانون‌ها و فلاوانول‌ها را نام برد [۳۵-۳۹]. سینامیک اسید یک بیوفلاونوئید طبیعی از خانواده موراسه[14] است که در بسیاری از گیاهان و میوه‌ها یافت می‌شود. این ماده دارای خواص آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب، ضددیابت و ضدسرطان (در محیط آزمایش‌های برون‌تنی و درون‌تنی) می‌باشد [۴۰-۴۶]. سینامیک اسید به دلیل داشتن خواص آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌آپوپتوز سبب محافظت سلول‌های مغز از آسیب ایسکمیک[15] می‌شود [۴۷]. یکی از مدل‌های ایجاد شبه‌پارکینسون استفاده از روتنون است. روتنون یک ماده چربی دوست است که به آسانی از سد خونی-مغزی می‌گذرد. تماس طولانی مدت با مقادیر اندک روتنون به مهار یکنواخت کمپلکس ۱ میتوکندری در تمامی بخش‌های مغز موش‌های صحرایی منجر می‌شود. کاربرد سیستماتیک این ماده سبب تخریب انتخابی راه‌های نیگرواستریاتال[16] در جسم سیاه و تخریب اجسام مخطط و شکل‌گیری اجسام لوی در سلول‌های جسم سیاه می‌شود [۴۸].

روش بررسی

تهیه مواد

سینامیک اسید از شرکت سیگما آمریکا[17]، سم روتنون از مرکز تحقیقات جهاد کشاورزی تهران و ال-دوپا از شرکت سیگما آمریکا تهیه شدند.

تهیه ونگهداری حیوانات

در این مطالعه از ۴۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰-۱۶۰ گرم تهیه شده از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم‌پزشکی جندی‌شاپور اهواز استفاده شد. موش‌ها پس از وزن کردن به‌صورت تصادفی در ۵ گروه مختلف (گروه‌های ۸ تایی) تقسیم شده و در اتاق حیوانات دانشکده داروسازی اهواز در دمای ۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد و میزان رطوبت ۵۰ درصد و سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. حیوانات در طول مطالعه از غذای فشرده ویژه حیوانات و آب تصفیه شهری استفاده کردند. حیوانات یک ساعت قبل از آزمایش وارد آزمایشگاه شدند تا خود را با محیط آزمایشگاه تطبیق دهند. برای بررسی اثر محافظتی سینامیک اسید در مدل شبه‌پارکینسون، حیوانات به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند و بدین صورت تحت‌تجویز قرار گرفتند:

1. Neurodegenerative
2. Idiopathic
3. Degenerate
4. Dopaminergic
5. Reactive oxygen species (ROS)
6. Lipid
7. Lipid Peroxidation (LPO)
8. Striatal
9. SOD
10. CAT
11. GSH-PX
12. Phenol
13. Flavonoids
14. Moraceae
15. Ischemic
16. Nigrostriatal
17. Sigma-Aldrich Corporation

گروه ۱، دریافت‌کننده سرم فیزیولوژی از طریق صفاقی با دُز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ گروه ۲، موش‌های دریافت‌کننده لوودوپا[18] به‌صورت صفاقی با دُز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه‌های ۳، ۴ و ۵ دریافت‌کننـده به ترتیـب ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سینامیک اسید در طول ۱۹ روز به فاصله زمانی ۴۸ ساعت به‌صورت صفاقی. همه گروه‌ها نیم ساعت پس از دریافت آخرین، دُز روتنون را به‌صورت داخل صفاقی-با دُز ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند [۴۸]. سپس سفتی عضلانی به روش مورپورگو، میزان کاتالپسی توسط آزمون ریرینگ و مالون‌دی‌آلدهید[19] مورد سنجش و ارزشیابی قرار گرفتند.

روش اجرای آزمایشات و چگونگی اندازه‌گیری پارامترها

فاکتورهای مورد سنجش

در این مطالعه سفتی عضلانی با استفاده از روش مورپورگو، میزان کاتالپسی با استفاده از آزمون ریرینگ و میزان مالون‌دی‌آلدهید مورد سنجش و ارزیابی قرار گرفت.

روش اندازه‌گیری سفتی عضلانی

پس از تزریق داخل صفاقی روتنون سفتی عضلانی در زمان‌های: ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۸۰ و ۲۴۰ دقیقه طبق دستورالعمل زیر مورد سنجش و ارزیابی قرار گرفت:

۱. حیوان روی میز قرار داده شد. چنانچه به‌صورت طبیعی حرکت می‌کرد، نمره صفر می‌گرفت.

۲. حیوان روی میز قرار داده شد. چنانچه حرکت نمی‌کرد و صرفاً با تحریک دست حرکت می‌کرد، ۰/۵ نمره دریافت می‌کرد.

۳. دست راست حیوان روی یک سکوی چوبی به ارتفاع ۳ سانتی‌متر قرار داده شد. چنانچه حداقل برای ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو برنمی‌داشت، ۰/۵ نمره دریافت می‌کرد.

۴. دست چپ حیوان روی یک سکوی چوبی به ارتفاع ۳ سانتی‌متر قرار داده شد. چنانچه حداقل برای ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو برنمی‌داشت، ۰/۵ نمره دریافت می‌کرد.

۵. دست راست حیوان بر روی سکوی تخته‌ای به ارتفاع ۹ سانتی‌متر قرار داده شد، چنانچه حداقل برای ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو برنمی‌داشت، ۱ نمره دریافت می‌کرد.

۶. دست چپ حیوان روی سکوی تخته‌ای به ارتفاع ۹ سانتی‌متر قرار داده شد. چنانچه حداقل برای ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو بر نمی‌داشت، ۱ نمره دریافت می‌کرد [۴۹].

حیوانی که دارای حداکثر سفتی عضلانی بود ۳/۵ نمره می‌گرفت.

18. Levodopa (L-Dopa)
19. Malondialdehyde (MDA)

روش مطالعه مهارت حرکتی با استفاده از آزمون ریرینگ

هدف از این آزمایش بررسی مهارت‌های حرکتی در موش بود. برای همین منظور، حیوانات به‌صورت انفرادی به نوبت در یک استوانه شفاف تو خالی از جنس پلکسی گلاس با قطر ۲۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر قرار گرفتند. حیوان براساس عادت جستجوگرانه طبیعی خود، فعالیت ایستادن روی دو پا از خود نشان می‌دهد. به این ترتیب که بر روی پاهای خود بلند شده و اندام‌های قدامی خود را به روی دیواره استوانه قرار می‌دهد. این آزمایش با شمارش تعداد دفعات انجام فعالیت ایستادن روی دو پا در ۵ دقیقه ثبت شد.

پس از انجام آزمایش‌های رفتاری، حیوانات با تزریق داخل صفاقی کتامین ۱۰ درصد (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین ۲ درصد (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش و سپس آسان‌کشی شدند. بافت مغز حیوان جدا و هموژنایز شد و مایع شفاف رویی را جدا و در فریز منفی ۸۰ درجه سلیسیوس نگهداری شد [۴۹].

روش اندازه‌گیری میزان مالون‌دی‌آلدهید

با توجه به دستورالعمل کیت مخصوص شرکت زلبیو[20] کشور آلمان، جذب نوری در طول موج ۵۳۵ نانومتر خوانده شد و با به دست آوردن معادله خط منحنی استاندارد، میزان مالون‌دی‌آلدهید آن اندازه‌گیری شد [۵۰].

روش‌های آماری تجزیه‌وتحلیل نتایج

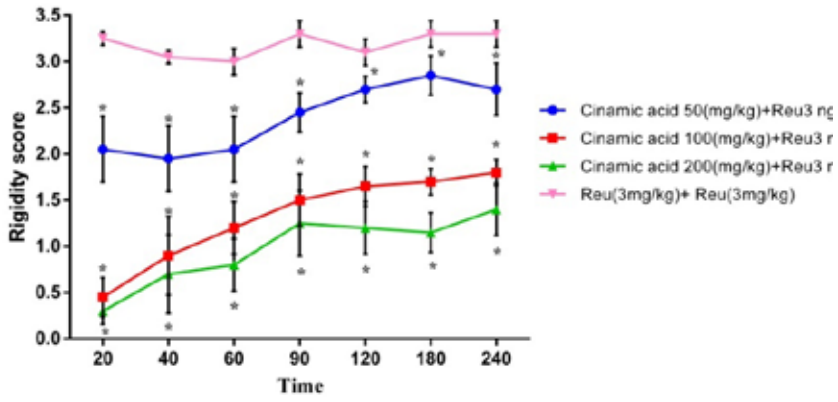
برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از میانگین در متغیرهای کمّی و از فراوانی و درصد در متغیرهای کیفی استفاده شد. از آزمون کای اسکوئر برای مقایسه فراوانی متغیرها و از روش آنالیز واریانس[21] یک‌طرفه و تست کمکی توکی برای مقایسه میانگین‌های حاصل از آن‌ها استفاده شد. کلیه آنالیزها با استفاده از برنامه آماری SPSS نسخه ۲۲ انجام شد.

یافته‌ها

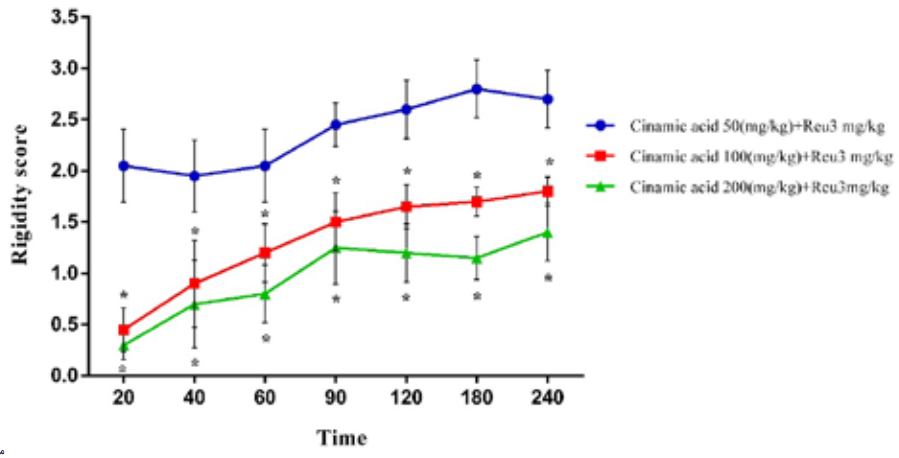
مقایسه میانگین سفتی عضلانی ناشی از روتنون در گروه‌های دریافت‌کننده سینامیک اسید، سرم فیزیولوژی و ال-دوپا با یکدیگر را بر اساس نتایج به‌دست آمده میانگین سفتی عضلانی در تمام گروه‌های دریافت‌کننده دُزهای مختلف سینامیک اسید در تمام زمان‌های اندازه‌گیری به‌طور معناداری ($P<0/05$) از گروه کنترل منفی (سرم فیزیولوژی) کمتر بود (تصویر شماره ۱).

میانگین سفتی عضلانی در گروه‌های دریافت‌کننده دُزهای ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سینامیک اسید در تمام زمان‌های اندازه‌گیری به طور معناداری ($P<0/05$) کمتر از

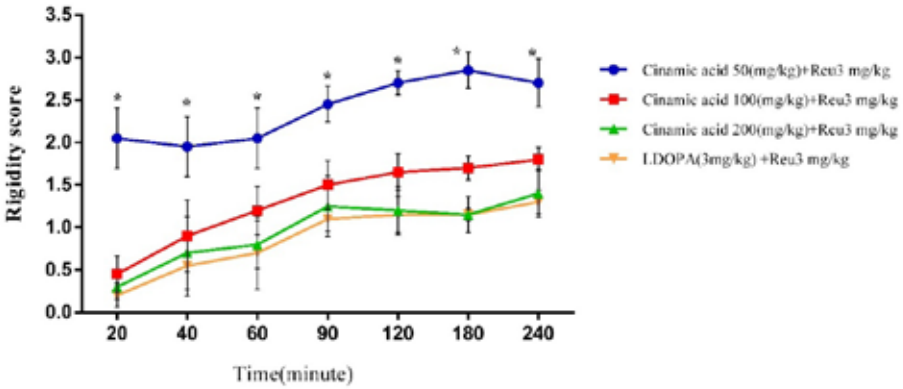
20. Zellbio
21. Analysis of variance (ANOVA)



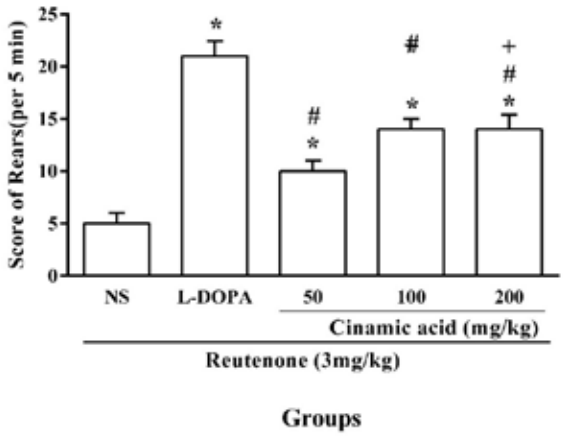
تصویر ۱. مقایسه میانگین سفتی عضلانی در گروه‌های دریافت‌کننده دُزهای مختلف سینامیک اسید (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با گروه کنترل منفی
*اختلاف با (دریافت‌کننده سرم فیزیولوژی دکسترل منفی) معنادار است (P<۰/۰۵)، داده‌ها به‌صورت میانگین±انحراف معیار نشان داده شده‌اند (n=۸).



تصویر ۲. مقایسه سفتی عضلانی در گروه‌های دریافت‌کننده دُزهای مختلف سینامیک اسید (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)
* اختلاف با گروه دریافت کننده ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم معنیدار است (۰>P/۰۵)



تصویر ۳. مقایسه میانگین سفتی عضلانی ناشی از روتنون در گروه‌های دریافت‌کننده دُزهای مختلف سینامیک اسید (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با گروه کنترل مثبت (ال-دوپا ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)
* اختلاف با گروه کنترل مثبت (ال-دوپا) معنیدار است (۰>P/۰۵).



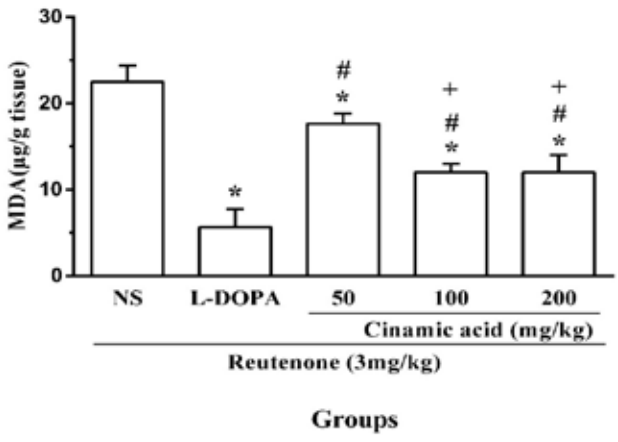
مجله علمی پزشکی
جنـــدی شـــاپور

تصویر ۴. مقایسه میانگین میزان مهارت حرکتی در گروه‌های دریافت‌کننده سینامیک اسید با دُزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم با گروه کنترل مثبت (ال-دوپا) و گروه کنترل منفی (سرم فیزیولوژی).
*اختلاف با گروه کنترل منفی (سرم فیزیولوژی) معنادار است (P<۰/۰۵)، #اختلاف با گروه کنترل مثبت (ال-دوپا) معنادار است (P<۰/۰۵)، +اختلاف با گروه دریافت‌کننده سینامیک اسید با دُز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم معنادار است (P<۰/۰۵)، داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند (n=۸).

گروه دریافت‌کننده ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سینامیک اسید بود. از طرفی، سفتی عضلانی بین دو گروه دریافت‌کننده دُز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سینامیک اسید تفاوت چندانی نداشت (تصویر شماره ۲).

میانگین سفتی عضلانی در تمام زمان‌های آزمون در گروه دریافت‌کننده سینامیک اسید ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌طور معناداری (P<۰/۰۵) از گروه کنترل مثبت (ال-دوپا) بیشتر بود. در حالی‌که اختلاف معناداری بین گروه‌های دریافت‌کننده با دُزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سینامیک اسید با گروه کنترل مثبت در تمامی زمان‌ها آزمون مشاهده نشد (تصویر شماره ۳).

مقایسه میانگین زمان مهارت حرکتی ناشی از روتنون در گروه‌های دریافت‌کننده سینامیک اسید، سرم فیزیولوژی و ال-دوپا با یکدیگر استفاده از تست ریرینگ: میانگین مهارت حرکتی در گروه‌های دریافت‌کننده دُزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۵۰ سینامیک اسید و ال-دوپا به‌طور معناداری (P<۰/۰۵) بیشتر از گروه سرم فیزیولوژی بود. میانگین مهارت حرکتی در گروه دریافت‌کننده سینامیک اسید با دُزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کمتر از گروه دریافت‌کننده ال-دوپا



مجله علمی پزشکی
جنـــدی شـــاپور

تصویر ۵. مقایسه میانگین میزان مالون‌دی‌آلدهید (MDA) در گروه‌های دریافت‌کننده دُزهای مختلف سینامیک اسید (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه کنترل منفی و گروه کنترل مثبت (ال-دوپا) با یکدیگر
*اختلاف با گروه شاهد (نرمال سالین) معنادار است (P<۰/۰۵)، #اختلاف با گروه کنترل (ال-دوپا) معنادار است (P<۰/۰۵)، +اختلاف با گروه دریافت‌کننده سینامیک اسید با دُز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم معنادار است (P<۰/۰۵)، داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند (n=۸).

بود، اما این اختلاف معناداری نبود.

میانگین مهارت حرکتی در گروه‌های دریافت‌کننده دُزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سینامیک اسید به‌طور معناداری (P<۰/۰۵) بیشتر از گروه دریافت‌کننده با دُز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سینامیک اسید بود (تصویر شماره ۴).

مقایسه میانگین میزان مالون‌دی‌آلدهید در گروه‌های دریافت‌کننده دُزهای مختلف سینامیک اسید (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه‌های کنترل منفی (سرم فیزیولوژی) و کنترل مثبت (ال-دوپا) با یکدیگر:

میانگین میزان مالون‌دی‌آلدهید در گروه‌های دریافت‌کننده دُزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سینامیک اسید و گروه دریافت‌کننده ال-دوپا در مقایسه با گروه دریافت‌کننده سرم فیزیولوژی کاهش معناداری (P<۰/۰۵) نشان دادند.

میانگین میزان مالون‌دی‌آلدهید در گروه دریافت‌کننده ال-دوپا به‌طور معناداری (P<۰/۰۵) کمتر از دُزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سینامیک اسید بود.

میانگین میزان مالون‌دی‌آلدهید در گروه‌های دریافت‌کننده دُزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سینامیک اسید به‌طور معناداری (P<۰/۰۵) کمتر از دُز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سینامیک اسید بود.

در میانگین میزان مالون‌دی‌آلدهید در گروه دریافت‌کننده دُزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سینامیک اسید با یکدیگر تفاوت معناداری مشاهده نشد (تصویر شماره ۵).

بحث

بیماری پارکینسون یک اختلال پیش‌رونده در سیستم دوپامینرژیک اعصاب مرکزی است که با افزایش سن بروز می‌کند و سبب بروز اختلالات حرکتی می‌شود. این بیماری ناشی از آسیب جسم سیاه، به‌ویژه نورون‌های دوپامینرژیک مسیر جسم سیاه-جسم مخطط است که نتیجه آن از بین رفتن رنگدانه دار جسم سیاه و کاهش آزادسازی دوپامین در جسم مخطط می‌باشد که منجر به نقص حرکتی می‌شود-[۵۱].

آسیب اکسیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد به‌ویژه گونه‌های رادیکال فعال اکسیژن و نیتریک آکساید باعث از بین رفتن سلول‌های عصبی مغز شده و در برخی بیماری‌ها مثل پارکینسون و آلزایمر این مسئله به‌عنوان یکی از دلایل پیدایش بیماری مطرح می‌شود. به همین دلیل، آنتی اکسیدان‌ها باعث جلوگیری از تخریب نورون‌های عصبی در هر دو مدل‌های حیوانی و انسانی شده و موجب بهبود حافظه و کاهش هوش و سفتی عضلانی در بیماری پارکینسون می‌شوند [۵۲]. رادیکال‌های آزاد، اتم‌های فعال یا قطعات ملکولی هستند که از منابع داخل (اندوژن) و خارج بدن (اگزوژن) ایجاد می‌شوند. این ترکیبات به دلیل داشتن مقادیر بالایی از انرژی بسیار ناپایدار هستند و برای کاهش میزان انرژی خود با مواد شیمیایی خاصی در بدن واکنش نشان می‌دهند و در عملکرد طبیعی سلول‌های بدن اختلال ایجاد می‌کنند [۵۳،۵۴]. مهم‌ترین رادیکال‌های آزاد بیولوژیک، رادیکال‌های آزاد حاوی اکسیژن هستند که تحت عنوان گونه‌های اکسیژنی واکنش‌گر یا نامتوازن گونه‌های اکسیژن شناخته می‌شوند [۵۵].

آنتی‌اکسیدان‌ها ترکیباتی هستند که برای پیش‌گیری و یا کند کردن آسیب‌های ناشی از واکنش‌های اکسیداتیو در بدن به کار می‌روند. از این‌رو، تجویز آن‌ها برای درمان بسیاری از بیماری‌ها مفید است. هنگامی که سلول‌های بدن از اکسیژن استفاده می‌کنند به‌طور طبیعی رادیکال‌های آزاد تولید می‌کند. این رادیکال‌ها آغازگر واکنش‌های اکسیداسیون است که به آسیب یا مرگ سلول‌ها منجر می‌شوند. آنتی‌اکسیدان‌ها به‌عنوان خنثی‌کننده رادیکال‌های آزاد عمل کرده و باعث پیش‌گیری از آسیب ناشی از این ترکیبات در بدن می‌شوند. در واقع، آنتی‌اکسیدان‌ها برای حمایت بافت‌های بدن در برابر اثرات مخرب رادیکال‌های آزاد به کار می‌روند. آنتی‌اکسیدان‌ها سلول‌های بدن را توسط ترکیباتی مانند آنزیم‌های سیستم گلوتاتیون، سوپراکسید دسموتاز، کاتالاز و پراکسی ردوکسین در مقابل استرس اکسیداتیو تولید شده محافظت می‌کنند [۵۲،۵۶].

اثرات بیوشیمیایی و بیولوژیکی سینامیک اسید شامل آنتی‌نئوپلاستیک، حفاظت از فعالیت‌های قلبی‌عروقی [۵۷،۵۸]، مهار پروتئین کیناز C [۵۹]، مهار آنزیم زانتین اکسیداز [۶۰] و مهار تکثیر سلولی [۶۱] می‌باشد. اثر محافظت عصبی سینامیک اسید در مدل بیماری پارکینسون گزارش شده است [۴۴].

مغز به علت سرعت متابولیک بالا نسبت به آسیب‌های اکسیداتیو بسیار حساس می‌باشد. حفاظت در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد در سیستم عصبی مرکزی توسط آنتی‌اکسیدان‌هایی با وزن مولکولی پایین انجام می‌شود. اخیراً آنتی‌اکسیدان‌هایی که از طریق مواد غذایی و گیاهان تأمین می‌شوند به عالم پزشکی معرفی شده‌اند. بسیاری از مواد غذایی و نوشیدنی‌هایی با منشأ گیاهی حاوی چندین نوع مواد پلی فنولیک هستند که به وسیله گیاهان در پاسخ به آسیب‌های محیطی ایجاد می‌شوند [۶۲].

نتایج مطالعات نشان می‌دهند مصرف ترکیبات پلی فنولیک می‌تواند اثرات مفیدی بر علیه آسیب‌هایی که بوسیله استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شوند، داشته باشند. در بررسی‌های انجام شده، ترکیبات فنولیک مانند پلی‌فنول‌ها و فلاونوئیدها اثر حفاظتی خود را علیه بیماری‌های عصبی نشان می‌دهند [۶۳]. زانولی و همکاران اثر فلاونوئید جدا شده از عصاره گل بابونه بر کاهش معنادار شاخص‌های فعالیت حرکتی در آزمون میدان

باز را در مقایسه با گروه تخریب و شاهد گزارش کردند [۶۴]. سینامیک اسید یک فلانوئید طبیعی بوده که خاصیت ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی بالایی از خود نشان می‌دهد [۶۵].

تحقیقات امروزی برای یافتن شیوه‌ای برای درمان بیماری پارکینسون ناکام بوده است. در حال حاضر یکی از بهترین راهکارها برای کند کردن این بیماری تأمین دوپامین مغزی از طریق تجویز داروی لودوپا[۲۲] می‌باشد. این نوع درمان البته با محدودیت‌هایی همراه است که ناشی از عوارض دارو است. با وجود پیشرفت‌های درمانی جدید برای معالجه علائم بیماری پارکینسون، اکثر بیماران از کارافتادگی و ناتوانی را نهایتاً تجربه خواهند کرد. تاکنون درمان قطعی و دارویی مناسب برای این بیماری شناخته نشده است. بنابراین، یافتن داروی مؤثرتر با آثار نامطلوب کمتر برای مقابله با علائم این بیماری از اهمیت به سزایی برخوردار است [۶۶].

نتایج مطالعه حاضر بیانگر اثربخشی سینامیک اسید بر بهبود سفتی عضلانی است که این اثر وابسته به دُز است، به طوری‌که در دُزهای بالاتر اثربخشی بیشتری بر بهبود سفتی عضلانی دارد. همچنین، اثربخشی دُزهای مختلف سینامیک اسید را بر کاهش ضعف عضلانی نشان می‌دهد.

در گروه‌های مطالعه حاضر اثربخشی سینامیک اسید بر کاهش میزان مالون‌دی‌آلدهید نیز وابسته به دُز است، به طوری‌که در دُزهای بالاتر این اثربخشی بیشتر مشاهده می‌شود. از سوی دیگر، میانگین میزان مالون‌دی‌آلدهید در گروه دریافت‌کننده ال-دوپا به‌طور معنادار ($P<0/05$) کمتر از تمام گروه‌های دیگر مطالعه است. نتایج این مطالعه اثربخشی بیشتر ال-دوپا را نسبت به دُزهای مختلف سینامیک اسید بر کاهش میزان مالون‌دی‌آلدهید نشان می‌دهد.

نتایج مطالعه یونگ لی و همکاران نشان داد سینامیک اسید دارای اثر نوروپروتکتیو در هر دو محیط درون‌تنی و بیرون می‌باشد و ممکن است بتوان از آن به‌عنوان یک درمان کمکی جدید در بیماری پارکینسون و دیگر بیماری‌های نورودژنراتیو استفاده کرد [۴۴]. همچنین نتایج مطالعه چن و همکاران نشان داد اثر مفید سینامیک اسید بر ایسکمی مغزی از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، مهار آپوپتوز و التهاب است و می‌توان از این اثر نوروپروتکتیو مکمل سینامیک اسید به‌عنوان یک مکمل قوی در بهبود سکته مغزی ایسکمیک استفاده کرد [۶۷]. لی و همکاران (۲۰۱۶) نیز مکانیسم‌های حفاظتی عصبی چندگانه سینامیک اسید در بهبود بیماری پارکینسون را نشان دادند و پیشنهاد کردند می‌توان از سینامیک اسید به‌عنوان یک درمان بالقوه و همچنین پیش‌گیرانه در بیماری پارکینسون استفاده کرد [۶۷]. نتایج مطالعات فوق با مشاهدات مطالعه حاضر همخوانی دارد.

22. Levodopa

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد سینامیک اسید دارای اثر آنتی‌اکسیدانی و حفاظتی در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از روتنون می‌باشد که این اثر وابسته به دُز است. با توجه به اینکه بیماری پارکینسون در انسان یک بیماری نورودژنراتیو مزمن است، کاربرد سینامیک اسید در بیماران پارکینسونی به‌ویژه در مراحل اول بیماری می‌تواند در کاهش پیشرفت علائم بیماری مؤثر باشد. اطلاعات فارماکولوژیک[۲۳] این تحقیق، فرضیه استفاده از سینامیک اسید را به‌عنوان داروی جدید در درمان بیماری پارکینسون تقویت می‌کند.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

تمام آزمایشات حیوانی بر اساس دستورالعمل‌های انجمن ملی حمایت از حیوانات آزمایشگاهی انجام و مراحل نگهداری موش‌ها و آسان‌کشی آن‌ها، مورد تأیید بازرس مطالعات حیوانی ایران قرار گرفت. همچنین این مطالعه مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز قرار گرفته است (کد اخلاقی . IRAJUMS.(ABHC.REC1397.029

حامی مالی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه آقای حسین صادقی، دانشجوی دکترای گروه داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز است و حامی مالی نداشته است.

مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان به یک اندازه در نگارش مقاله مشارکت داشته‌اند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز صمیمانه سپاس‌گزاری می‌شود.

23. Pharmacologic

References

[1] Stolze H, Klebe S, Baecker C, Zechlin C, Friege L, Pohle S, et al. Prevalence of gait disorders in hospitalized neurological patients. Mov Disord. 2005; 20(1):89-94. [DOI:10.1185/03007990903364954] [PMID]

[2] Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology. 2007; 68(5):384-6. [DOI:10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03] [PMID]

[3] Klegeris A, McGeer PL. R-(−)-Deprenyl inhibits monocytic THP-1 cell neurotoxicity independently of monoamine oxidase inhibition. Exp Neurol. 2000; 166(2):458-64. [DOI:10.1006/exnr.2000.7517] [PMID]

[4] Guillot TS, Richardson JR, Wang MZ, Li YJ, Taylor TN, Ciliax BJ, et al. PACAP38 increases vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) expression and attenuates methamphetamine toxicity. Neuropeptides. 2008; 42(4):423-34. [DOI:10.1016/j.npep.2008.04.003] [PMID] [PMCID]

[5] Esposito E, Rotilio D, Di Matteo V, Di Giulio C, Cacchio M, Algeri S. A review of specific dietary antioxidants and the effects on biochemical mechanisms related to neurodegenerative processes. Neurobiol Aging. 2002; 23(5):719-35. [DOI:10.1016/S0197-4580(02)00078-7]

[6] Chaturvedi RK, Shukla S, Seth K, Chauhan S, Sinha C, Shukla Y, et al. Neuroprotective and neurorescue effect of black tea extract in 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson's disease. Neurobiol Dis. 2006; 22(2):421-34. [DOI:10.1016/j.nbd.2005.12.008] [PMID]

[7] Sehitoglu MH, Han H, Kalin P, Gülçin İ, Ozkan A, Aboul-Enein HY. Pistachio (Pistacia vera L.) Gum: A potent inhibitor of reactive oxygen species. J Enzyme Inhib Med Chem. 2015; 30(2):264-9. [DOI:10.3109/14756366.2014.915395] [PMID]

[8] Arabaci B, Gulcin I, Alwasel S. Capsaicin: A potent inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. Molecules. 2014; 19(7):10103-14. [DOI:10.3390/molecules190710103] [PMID] [PMCID]

[9] Bursal E, Köksal E, Gülçin İ, Bilsel G, Gören AC. Antioxidant activity and polyphenol content of cherry stem (Cerasus avium L.) determined by LC–MS/MS. Food Res Int. 2013; 51(1):66-74. [DOI:10.1016/j.foodres.2012.11.022]

[10] Gulcin I, Beydemir S. Phenolic compounds as antioxidants: Carbonic anhydrase isoenzymes inhibitors. Mini Rev Med Chem. 2013; 13(3):408-30. [DOI:10.2174/1389557511313030009] [PMID]

[11] Gulcin I, Topal F, Cakmakci R, Bilsel M, Goeren AC, Erdogan U. Pomological features, nutritional quality, polyphenol content analysis and antioxidant properties of domesticated and three wild ecotype forms of raspberries (Rubus idaeus L.). J Food Sci. 2011; 76(4):C585-93. [DOI:10.1111/j.1750-3841.2011.02142.x] [PMID]

[12] Bursal E, Gülçin İ. Polyphenol contents and in vitro antioxidant activities of lyophilised aqueous extract of kiwifruit (Actinidia deliciosa). Food Res Int. 2011; 44(5):1482-9. [DOI:10.1016/j.foodres.2011.03.031]

[13] Göçer H, Gülçin İ. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE): Correlation of structure and antioxidant properties. Int J Food Sci Nutr. 2011; 62(8):821-5. [DOI:10.3109/09637486.2011.585963] [PMID]

[14] Gülçin İ, Topal F, Sarikaya SB, Bursal E, Bilsel G, Gören AC. Polyphenol contents and antioxidant properties of medlar (Mespilus germanica L.) Rec Nat Prod. 2011; 5(3):158-75. https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/1800803

[15] Gulcin I, Buyukokuroglu ME, Oktay M, Kufrevioglu OI. On the in vitro antioxidative properties of melatonin. J Pineal Res. 2002; 33(3):167-71. [DOI:10.1034/j.1600-079X.2002.20920.x] [PMID]

[16] Lai LS, Chou ST, Chao WW. Studies on the antioxidative activities of hsian-tsao (Mesona procumbens Hemsl) leaf gum. J Agric Food Chem. 2001; 49(2):963-8. [DOI:10.1021/jf001146k] [PMID]

[17] Gülçin I, Mshvildadze V, Gepdiremen A, Elias R. Screening of antiradical and antioxidant activity of monodesmosides and crude extract from Leontice smirnowii tuber. Phytomedicine. 2006; 13(5):343-51. [DOI:10.1016/j.phymed.2005.03.009] [PMID]

[18] Gülçin I. Antioxidant activity of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid). Toxicology. 2006; 217(2-3):213-20. [DOI:10.1016/j.tox.2005.09.011] [PMID]

[19] Kalin P, Gülçin İ, Gören AC. Antioxidant activity and polyphenol content of Vaccinium macrocarpon. Rec Nat Prod. 2015; 9(4):496-502. https://acgpubs.org/doc/2018080722394160-RNP-1401-284.pdf

[20] Gülçin İ, Sat IG, Beydemir S, Küfrevioglu ÖI. Evaluation of the in vitro antioxidant properties of broccoli extracts (Brassica oleracea L.). Ital J Food Sci. 2004; 16(1):17-30. https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/7950837

[21] ÇetIn C, Köse AA, Aral E, Çolak Ö, Erçel C, Karabagli Y, et al. Protective effect of Fucoidin (a neutrophil rolling inhibitor) on ischemia reperfusion injury: Experimental study in rat epigastric island flaps. Annal Plast Surg. 2001; 47(5):540-6. [DOI:10.1097/00000637-200111000-00012] [PMID]

[22] Aksu K, Topal F, Gulcin I, Tümer F, Göksu S. Acetylcholinesteraseinhibitoryand antioxidant activities of novel symmetric sulfamides derived from phenethylamines. Arch Pharm. 2015; 348(6):446-55. [DOI:10.1002/ardp.201500035] [PMID]

[23] Isik M, Korkmaz M, Bursal E, Gulcin I, Koksal E, Tohma H. Determination of antioxidant properties of Gypsophila bitlisensis. Int J Pharmacol. 2015; 11(4):366-71. [DOI:10.3923/ijp.2015.366.371]

[24] Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. Cardiovasc Res. 2000; 47(3):446-56. [DOI:10.1016/S0008-6363(00)00078-X]

[25] Gülçin I, Beydemir S, Hisar O. The effect of a-tocopherol on the antioxidant enzymes activities and lipid peroxidation of rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). Acta Vet Hung. 2005; 53(4):425-33. [DOI:10.1556/AVet.53.2005.4.3] [PMID]

[26] Koksal E, Bursal E, Dikici E, Tozoglu F, Gulcin I. Antioxidant activity of Melissa officinalis leaves. J Med Plants Res. 2011; 5(2):217-22. https://academicjournals.org/journal/JMPR/article-abstract/0045C3218375

[27] Gülçin I. Antioxidant activity of eugenol: A structure-activity relationship study. J Med Food. 2011; 14(9):975-85. [DOI:10.1089/jmf.2010.0197] [PMID]

[28] Guljin I, Huyut Z, Elmastas M, Aboul-Enein H. Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. Arab J Chem. 2010; 3(1):43-53. [DOI:10.1016/j.arabjc.2009.12.008]

[29] nnocenti A, Gülçin I, Scozzafava A, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors. Antioxidant polyphenol natural products effectively inhibit mammalian isoforms I-XV. Bioorg Med Chem Lett. 2010; 20(17):5050-3. [DOI:10.1016/j.bmcl.2010.07.038] [PMID]

[30] Gülçin I, Bursal E, Sehitoğlu MH, Bilse Ml, Gören AC. Polyphenol contents and antioxidant activity of lyophilized aqueous extract of propolis from Erzurum, Turkey. Food Chem Toxicol. 2010; 48(8-9):2227-38. [DOI:10.1016/j.fct.2010.05.053] [PMID]

[31] Tohma HS, Gulçin I. Antioxidant and radical scavenging activity of aerial parts and roots of Turkish liquorice (Glycyrrhiza glabra L.). Int J Food Propert. 2010; 13(4):657-71. [DOI:10.1080/10942911003773916]

[32] Balaydın HT, Gülçin İ, Menzek A, Göksu S, Şahin E. Synthesis and antioxidant properties of diphenylmethane derivative bromophenols including a natural product. J Enzyme Inhib Med Chem. 2010; 25(5):685-95. [DOI:10.3109/14756360903514164] [PMID]

[33] Gülçin I, Elias R, Gepdiremen A, Chea A, Topal F. Antioxidant activity of bisbenzylisoquinoline alkaloids from Stephania rotunda: Cepharanthine and fangchinoline. J Enzyme Inhib Med Chem. 2010; 25(1):44-53. [DOI:10.3109/14756360902932792] [PMID]

[34] Buyukokuroglu ME, Gulcin I. In vitro antioxidant and antiradical properties of Hippophae rhamnoides. L. Pharmacog Mag. 2009; 5(19):189-95. https://www.phcog.com/article.asp?issn=0973-1296;year=2009;volume=5;issue=19;spage=189;epage=195;aulast=Buyukokuroglu

[35] alaz O, Gülçin I, Göksu S, Saracoglu N. Antioxidant activity of 5,10-dihydroindeno[1,2-b] indoles containing substituents on dihydroindeno part. Bioorg Med Chem. 2009; 17(18):6583-9. [DOI:10.1016/j.bmc.2009.07.077] [PMID]

[36] Gülçin I. Antioxidant activity of L-adrenaline: A structure-activity insight. Chem Biol Interact. 2009; 179(2-3):71-80. [DOI:10.1016/j.cbi.2008.09.023] [PMID]

[37] Gülçin İ, Elias R, Gepdiremen A, Taoubi K, Köksal E. Antioxidant secoiridoids from fringe tree (Chionanthus virginicus L.). Wood Sci Technol. 2009; 43(3-4):195-212. [DOI:10.1007/s00226-008-0234-1]

[38] Ak T, Gülçin İ. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. Chem Biol Interact. 2008; 174(1):27-37. [DOI:10.1016/j.cbi.2008.05.003] [PMID]

[39] Gottlieb M, Leal-Campanario R, Campos-Esparza MR, Sánchez-Gómez MV, Alberdi E, Arranz A, et al. Neuroprotection by two polyphenols following excitotoxicity and experimental ischemia. Neurobiol Dis. 2006; 23(2):374-86. [DOI:10.1016/j.nbd.2006.03.017] [PMID]

[40] barretxe G, Sánchez-Gómez MV, Campos-Esparza MR, Alberdi E, Matute C. Differential oxidative stress in oligodendrocytes and neurons after excitotoxic insults and protection by natural polyphenols. Glia. 2006; 53(2):201-11. [DOI:10.1002/glia.20267] [PMID]

[41] Wu TW, Fung KP, Zeng LH, Wu J, Hempel A, Grey AA, et al. Molecular properties and myocardial salvage effects of morin hydrate. Biochem Pharmacol. 1995; 49(4):537-43. [DOI:10.1016/0006-2952(94)00446-S]

[42] Bartošíková L, Nečas J, Suchý V, Kubinova R, Vesela D, Beneš L,et al. Monitoring of antioxidative effect of morine in alloxan-induced diabetes mellitus in the laboratory rat. Acta Veterinaria Brno. 2003; 72(2):191-200. [DOI:10.2754/avb200372020191]

[43] Zhang ZT, Cao XB, Xiong N, Wang HC, Huang JS, Sun SG, et al. Morin exerts neuroprotective actions in Parkinson disease models in vitro and in vivo. Acta Pharmacol Sin. 2010; 31(8):900-6. [DOI:10.1038/aps.2010.77] [PMID] [PMCID]

[44] Hyun HB, Lee WS, Go SI, Nagappan A, Park C, Han MH, et al. The flavonoid morin from Moraceae induces apoptosis by modulation of Bcl-2 family members and Fas receptor in HCT 116 cells. Int J Oncol. 2015; 46(6):2670-8 [DOI:10.3892/ijo.2015.2967] [PMID]

[45] Jin H, Lee WS, Eun SY, Jung JH, Park HS, Kim G, et al. Morin, a flavonoid from Moraceae, suppresses growth and invasion of the highly metastatic breast cancer cell line MDA-MB-231 partly through suppression of the Akt pathway. Int J Oncol. 2014; 45(4):1629-37. [DOI:10.3892/ijo.2014.2535] [PMID]

[46] Campos-Esparza MR S-GM, Matute C. Molecular mechanisms of neuroprotection by two natural antioxidant polyphenols. Cell Calcium. 2009; 45(4):358-68. [DOI:10.1016/j.ceca.2008.12.007] [PMID]

[47] Dawson TM, Ko HS, Dawson VL. Genetic animal models of Parkinson's disease. Neuron. 2010; 66(5):646-61. [DOI:10.1016/j.neuron.2010.04.034] [PMID] [PMCID]

[48] Greenamyre JT, Hastings TG. Parkinson's--divergent causes, convergent mechanisms. Science. 2004; 304(5674):1120-2. [DOI:10.1126/science.1098966] [PMID]

[49] Boll M-C, Alcaraz-Zubeldia M, Rios C. Medical management of Parkinson's disease: Focus on neuroprotection. Curr Neuropharmacol. 2011; 9(2):350-9. [DOI:10.2174/157015911795596577] [PMID] [PMCID]

[50] Ahlskog JE. Slowing Parkinson's disease progression Recent dopamine agonist trials. Neurology. 2003; 60(3):381-9. [DOI:10.1212/01.WNL.0000044047.58984.2F] [PMID]

[51] Wood-Kaczmar A, Gandhi S, Wood N. Understanding the molecular causes of Parkinson's disease. Trends Mol Med. 2006; 12(11):521-8. [DOI:10.1016/j.molmed.2006.09.007] [PMID]

[52] Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, Moreira PI, Perry G, Smith MA. Involvement of oxidative stress in Alzheimer

disease. J Neuropathol Exp Neurol. 2006; 65(7):631-41. [DOI:10.1097/01.jnen.0000228136.58062.bf] [PMID]

[53] Kalonia H, Kumar P, Kumar A, Nehru B. Protective effect of rofecoxib and nimesulide against intra-striatal quinolinic acid-induced behavioral, oxidative stress and mitochondrial dysfunctions in rats. Neurotoxicology. 2010; 31(2):195-203. [DOI:10.1016/j.neuro.2009.12.008] [PMID]

[54] Seet RC, Lee C-YJ, Lim EC, Tan JJ, Quek AM, Chong W-L, et al. Oxidative damage in Parkinson disease: Measurement using accurate biomarkers. Free Radic Biol Med. 2010; 48(4):560-6. [DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.026] [PMID]

[55] Jiang H, Zhan W, Liu X, Jiang S. Antioxidant activities of extracts and flavonoid compounds from Oxytropis falcate Bunge. Nat Prod Res. 2008; 22(18):1650-6. [DOI:10.1080/14786410701875686] [PMID]

[56] Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. Pharmacol Rev. 2000; 52(4):673-751. [PMID]

[57] Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. Pharmacol Ther. 2002; 96(2-3):67-202. [DOI:10.1016/S0163-7258(02)00298-X]

[58] Kempuraj D, Madhappan B, Christodoulou S, Boucher W, Cao J, Papadopoulou N, et al. Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C theta phosphorylation in human mast cells. Br J Pharmacol. 2005; 145(7):934-44. [DOI:10.1038/sj.bjp.0706246] [PMID] [PMCID]

[59] Yu Z, Fong WP, Cheng CH. The dual actions of morin (3, 5, 7, 2′, 4′-pentahydroxyflavone) as a hypouricemic agent: uricosuric effect and xanthine oxidase inhibitory activity. J Pharmacol Exp Ther. 2006; 316(1):169-75. [DOI:10.1124/jpet.105.092684] [PMID]

[60] Kuo H-M, Chang L-S, Lin Y-L, Lu H-F, Yang J-S, Lee J-H, et al. Morin inhibits the growth of human leukemia HL-60 cells via cell cycle arrest and induction of apoptosis through mitochondria dependent pathway. Anticancer Res. 2007; 27(1A):395-405. [PMID]

[61] Ricciarelli R, Argellati F, Pronzato MA, Domenicotti C. Vitamin E and neurodegenerative diseases. Mol Aspects Med. 2007; 28(5-6):591-606. [DOI:10.1016/j.mam.2007.01.004] [PMID]

[62] Galati G, O'brien P. Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: Significance for their chemopreventive and anticancer properties. Free Radical Biol Med. 2004; 37(3):287-303. [DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.034] [PMID]

[63] Zanoli P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. Fitoterapia. 2000; 71(S 1):S117-23. [DOI:10.1016/S0367-326X(00)00186-6]

[64] Wang W, Xu J, Li L, Wang P, Ji X, Ai H, et al. Neuroprotective effect of morroniside on focal cerebral ischemia in rats. Brain Res Bull. 2010; 83(5):196-201. [DOI:10.1016/j.brainresbull.2010.07.003] [PMID]

[65] Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & clinical pharmacology. 12th ed. New York: McGraw Hill Professional; 2012. https://books.google.com/books/about/Basic_and_Clinical_Pharmacology_12_E_Ink.html?id=Oig2eTjI1VAC

[66] Chen Y, Li Y, Xu H, Li G, Ma Y, Pang YJ. Morin mitigates oxidative stress, apoptosis and inflammation in cerebral ischemic rats. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2017; 14(2):348-55. [DOI:10.21010/ajtcam.v14i2.36] [PMID] [PMCID]

[67] Lee KM, Lee Y, Chun HJ, Kim AH, Kim JY, Lee JY, et al. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of morin in a murine model of Parkinson's disease. J Neurosci Res. 2016; 94(10):865-78. [DOI:10.1002/jnr.23764] [PMID]

This Page Intentionally Left Blank