

مقاله مروری

عملکرد داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی در بیماری پارکینسون

الهام رمضانی^۱، مسعود فریدونی^۱، زهرا طیرانی نجاران^{۲*}

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد،
۲. مرکز تحقیقات سم‌شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد

پذیرش: ۱۵ شهریور ۹۶

دریافت: ۱۸ تیر ۹۶

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات فراوانی در زمینه اثرات داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) در بیماری پارکینسون صورت گرفته است. با توجه به نتایج متفاوت حاصل از این تحقیقات، اثربخشی NSAIDs در کاهش خطر پیشرفت بیماری پارکینسون همچنان مورد سوال می‌باشد. به علت مصرف زیاد داروهای NSAIDs در این مقاله به مرور جدیدترین مطالعات انجام شده در این زمینه پرداخته شده است.

روش‌ها: در این پژوهش ما به بررسی مطالعات در طول سال‌های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۶ در زمینه اثرات NSAIDs در بیماری پارکینسون از پایگاه داده‌های PubMed پرداخته‌ایم.

یافته‌ها و نتیجه‌گیری: براساس نتایج حاصل از پژوهش‌های انجام شده، در طول سال‌های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۶ مصرف NSAIDs با کاهش خطر پیشرفت بیماری پارکینسون مرتبط بوده است، لیکن مکانیسم دقیق اثرات محافظت نوروئی در مطالعات بخوبی روشن نشده است. در این مطالعه مروری با بحث بر روی نتایج گزارش شده از تحقیقات جدید، راهکارهای مختلف برای حصول نتایج دقیق‌تر در ادامه تحقیقات پیشنهاد شده است.

واژه‌های کلیدی: اثرات محافظت نوروئی، بیماری پارکینسون، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی

مقدمه

می‌باشند؛ به طور کلی بین ۱۵۰ تا ۱۶۰ هزار نفر بیمار مبتلا به پارکینسون در کشور وجود دارد. از جمله علائم این بیماری می‌توان به لرزش دست‌ها در حال استراحت، کندی حرکتی، سختی عضلانی و ناپایداری وضعی اشاره نمود [۱].

نواحی قشری درگیر در کنترل حرکات نیازمند مداخله‌ی مدارهای مغزی برای تنظیم رفتارهای حرکتی می‌باشند. یکی از این مدارها شامل یک گروه از ساختارها عمقی در مغز بنام عقده‌های قاعده‌ای است. بدون فعالیت عقده‌های قاعده‌ای، قشر قادر به کنترل دقیق رفتار نمی‌باشد. نقص‌های مشاهده شده در بیماری‌های پارکینسون و هانتینگتون گواه بر این مشاهده می‌باشد. نواحی استریاتوم (پوتامن و هسته دمی) و گلوبوس پالیدوس (داخلی و خارجی) در مغز جلویی، هسته‌های

بیماری پارکینسون و علت بروز آن

بیماری‌های تحلیل برنده‌ی عصبی مجموعه‌ای از اختلالاتی می‌باشند که با آسیب به بافت‌های عصبی و مغز، کنترل حرکات، یادگیری، تفکر و حافظه را مختل می‌کنند. پارکینسون شایع‌ترین بیماری تحلیل برنده‌ی عصبی بعد از آلزایمر می‌باشد. شیوع آن در افراد بالای سن ۵۰ سال یک تا دو درصد است و در ایالات متحده آمریکا از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر ۲۰۰ نفر و در ایران از هر ۱۰۰۰۰ نفر ۱۵ نفر به این مبتلا

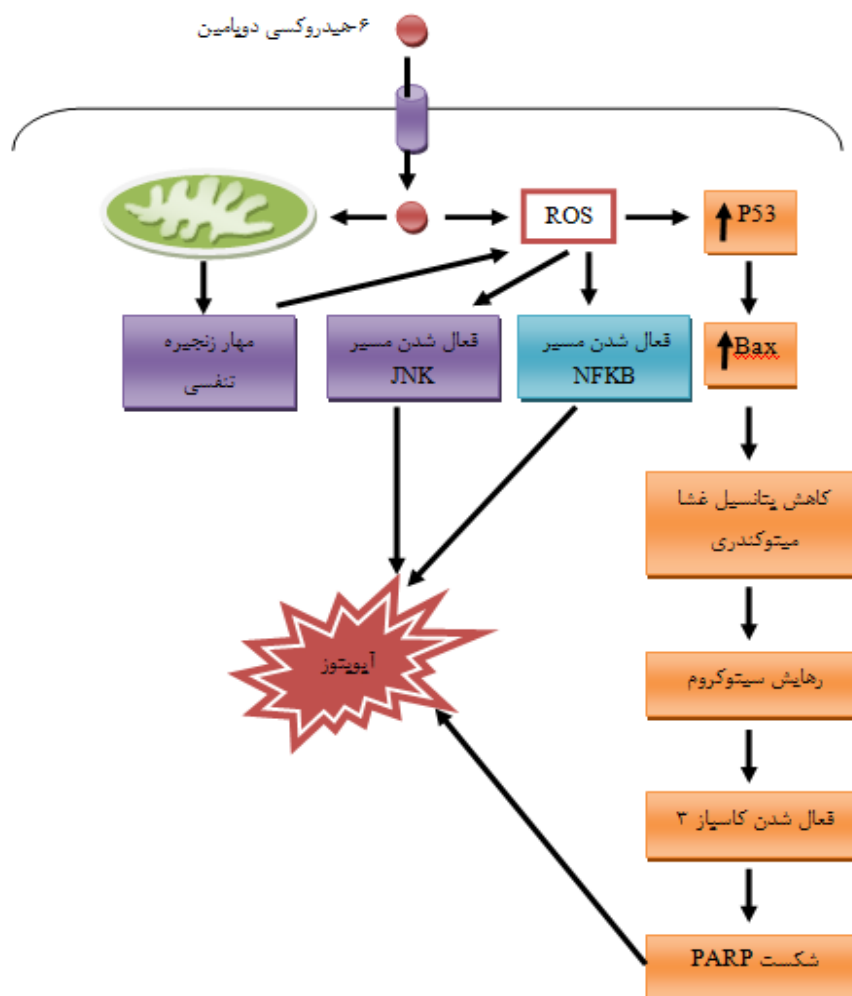
* نویسنده مسئول مکاتبات: tayaraninz@mums.ac.ir
وبگاه مجله: http://ijpp.phypha.ir
پست الکترونیکی: ijpp@phypha.ir

میتوکندری و استرس اکسیداتیو ناشی از آن بیان شده است، اما همچنان عامل اصلی بیماریزایی بیماری پارکینسون ناشناخته است [۱]. در مطالعات انجام شده گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) یا محصولات اکسیده تولید شده در طی اکسیداسیون ۶-هیدروکسی دوپامین عامل اصلی سمیت سلولی ذکر شده‌اند، که منجر به پیشبرد آپوپتوز از طریق مسیرهای مختلف بیان شده در زیر و در نهایت پارکینسون می‌شوند [۴]. ۶-هیدروکسی دوپامین در موارد زیر نقش موثری دارد: (۱) بیان فاکتور رونویسی P53 (این فاکتور نیز می‌تواند رونویسی از ژنهای دخیل در آپوپتوز، از جمله بیان پروتئین‌های خانواده Bcl-2 بویژه Bax و اعضای Bcl-2 را تنظیم کند. فعالیت Bax منجر به افزایش نفوذپذیری غشا میتوکندری شده و در نتیجه سیتوکروم C به داخل سیتوپلاسم رها می‌شود). (۲) فعال شدن پروتئاز کاسپاز ۳ و سپس شکست Poly ADP ribose polymerase (PARP)، که یکی از اهداف فعالیت کاسپازها هستند. (۳) فعالسازی مسیرهای Nuclear factor- κ B (NF κ B)، تحریک I κ B توسط ROS، در نتیجه فسفریله شدن I κ B و اتصال جایگاه هسته ای NF κ B به محل اصلی خود در توالی DNA و فعال شدن رونویسی از ژنهای هدف و JNK [۵] (شکل ۱).

درمان بیماری پارکینسون از طریق استفاده Levo-DOPA یکی از راه‌های موفق بازیابی میزان دوپامین در استریاتوم است [۶]. L-DOPA از سد خونی-مغزی عبور می‌کند و در مغز به دوپامین تبدیل می‌شود [۱]. این دارو در چند سال اول استفاده بسیار کمک کننده است اما به مرور زمان با از بین رفتن پیشرونده نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه، اختلالات پیشرفت کننده‌ای در بیمار بروز می‌کند. یکی دیگر از راه‌های درمانی به حداقل رساندن استرس اکسیداتیو در این بیماری می‌باشد و استفاده از آنتی اکسیدانتهای آنزیمی (سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز) و غیر آنزیمی (گلوتاتیون، ویتامین E، ویتامین C، بتاکاروتن، ویتامین A، NADPH و اورات) مکانیسم

زیرتالاموسی در دیانسفال و جسم سیاه (بخش متراکم و رتیکولا) در مزانسفال، هسته‌های عقده‌های قاعده‌ای را تشکیل می‌دهند. تمام نواحی قشری شریک در برنامه ریزی و اجرا رفتار به استریاتوم ورودی دارند. نورون‌های استریاتوم اطلاعات ورودی را دریافت می‌کنند و سپس به گلوبوس پالیدوس داخلی انتقال می‌دهند. علائم عصبی سپس از گلوبوس پالیدوس داخلی به تالاموس و در نهایت از تالاموس دوباره به قشر ارسال می‌شوند. هیچ مسیر نزولی از عقده‌های قاعده‌ای به طور مستقیم به نخاع وجود ندارد. ارسال علائم عصبی از استریاتوم به گلوبوس پالیدوس داخلی از طریق دو مسیر صورت می‌گیرد: مسیر مستقیم که در کنترل افزایشی فعالیت حرکتی و غیر مستقیم که در کنترل کاهش فعالیت حرکتی نقش دارند. نورون‌های استریاتوم توسط دو سیستم از میانجی‌های عصبی مهم تنظیم می‌شوند. انتهای اکسونی نورون‌های جسم سیاه در استریاتوم دوپامین رهایش می‌کند. دوپامین اثر تحرکی بر سلول‌های استریاتوم مشارکت کننده در مسیر مستقیم دارد. سیستم دیگر، نورون‌های واسطه‌ای کولینرژیک در استریاتوم هستند که با نورون‌های استریاتومی گابارژیک که آنها نیز به گلوبوس پالیدوس داخلی و خارجی عصب دهی دارند، سیناپس می‌دهند. در نتیجه این نورون‌ها، مسیر مستقیم را مهار می‌کنند که متضاد عملکرد دوپامین است [۱]. بدنبال تحلیل رفتن نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه دارای ورودی به استریاتوم، نشانه‌های بیماری پارکینسون در سطح سلولی از جمله کاهش شدید گلوتاتیون، سطوح بالای اکسیداسیون و نیتراسیون پروتئین‌ها، لیپیدها، DNA (بعلت حضور ROS و RNS)، افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و سطح بالای آهن آزاد حاصل می‌شود [۲].

عوامل محیطی علت بیشتر موارد ابتلا به بیماری پارکینسون می‌باشند و وجود سابقه ارثی فقط در مورد پنج درصد موارد گزارش شده است [۳]. محققین عوامل متفاوتی از جمله تاخوردگی نادرست (protein misfolding) و انباشتگی بیش از حد پروتئین‌ها (Misfolded protein accumulation) و نقص عملکرد میتوکندری را در مورد علت بروز بیماری پارکینسون بیان نموده‌اند. در بسیاری از مطالعات فرضیه اصلی در بیماریزایی بیماری پارکینسون، عملکرد بد



شکل ۱- مسیرهای احتمالی آپوپتوز در بیماری پارکینسون. گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) حاصل از اکسیداسیون سم ۶-هیدروکسی دوپامین از طریق افزایش بیان فاکتور رونویسی P53، فعالسازی مسیر آپوپتوزی وابسته به NFκB و فعالسازی مسیر آپوپتوزی وابسته به JNK قادر به پیشبرد آپوپتوز در بیماری پارکینسون می‌باشد. JNK: c-Jun N-terminal kinase .NFκB: Nuclear factor-κB .Bax: Bcl-2 associated X Protein .PARP: Poly ADP ribose polymerase .ROS: Reactive oxygen species

آراشیدونات در غشا سلولی از طریق آنزیم فسفولیپاز A2 به آراشیدونیک آزاد تبدیل می‌شود. سپس آراشیدونیک به وسیله ایزوفرم‌های COX1 و COX2 به پروستاگلاندین G2 تبدیل شده که خود در حضور پروکسیداز به پروستاگلاندین H2 تبدیل می‌شود و این پروستاگلاندین از طریق مسیرهای مختلف قادر است به PGF2، PGI2، PGE2، PGD2 و ترومبوکسان A2 تبدیل شود. ایزوفرم COX1 در بسیاری از بافت‌ها بیان شده و پروستاگلاندین حاصل از این آنزیم دارای عملکردهای حیاتی از جمله تنظیم جریان خون کلیوی، تنظیم تجمع پلاکت‌ها و ... می‌باشد. ایزوفرم COX2 در مغز، طناب نخاعی و کلیه‌ها بیان می‌شود. این آنزیم در پاسخ به محرک‌های عامل التهاب از جمله اندوتوکسین‌ها، سیتوکاین‌ها و هورمون‌ها فعال می‌شود.

دفاعی در برابر استرس اکسیداتیو فراهم می‌کنند [7].

به همین علت تحقیقات جدید به بررسی اثرات ترکیبات مختلف در جهت کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون پرداخته‌اند. داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) از جمله ترکیباتی هستند که اثرات محافظت کننده‌ی آن‌ها بسیار مورد توجه قرار گرفته است.

داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)

واژه (Non-steroidal anti-inflammatory drugs) NSAIDs اشاره به ترکیبات شیمیایی گوناگونی دارد که قادر به مهار فعالیت آنزیم‌های مسیر بیوسنتز پروستاگلاندین، شامل ایزوفرم‌های سیکلوکسیژناز ۱ و ۲ می‌باشند [8]. در این مسیر

مطالعات بیان شده است که مصرف NSAIDs در برابر بیماری پارکینسون اثر حفاظتی ندارد. هدف از این مطالعه مروری، بررسی مطالعات جدید در طول سال‌های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۶ در این زمینه از پایگاه داده‌های PubMed می‌باشد.

مواد و روش‌ها

مطالعات جدید در زمینه اثرات داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی در بیماری پارکینسون در طول سال‌های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۶ از پایگاه داده‌های PubMed استخراج شد. در مقاله پیش رو مطالعات به دو بخش مطالعات انجام شده مروری و تجربی تقسیم شد. مطالعات انجام شده در بخش تجربی نیز به دو بخش آزمایشگاهی و بالینی تقسیم گردید. همچنین مطالعات آزمایشگاهی خود نیز به دو بخش درون تن (*in vivo*) و برون تن (*in vitro*) تقسیم گردید.

۱۹ مطالعه انجام شده در زمینه بررسی اثرات NSAIDs در بیماری پارکینسون از پایگاه داده‌های PubMed استخراج شد. از این تعداد ۲ مطالعه به صورت تجربی آزمایشگاهی برون تن، ۵ مطالعه به صورت تجربی آزمایشگاهی درون تن و ۸ مطالعه به صورت تجربی بالینی می‌باشد که در ادامه به صورت جداگانه بحث شده است. ۴ مطالعه مروری در بخش بحث مورد بررسی قرار گرفته است (شکل ۲).

پروستاگلاندین‌ها ماده عمده پیش التهابی محسوب می‌شوند و مهار ساخت آنها در التهاب بعنوان نشانه اساسی خصوصیات سودمند NSAIDs می‌باشد [۹]. NSAIDs به طور عمده به چهار گروه: (الف) NSAIDs دارای اثر انتخابی بسیار برای مهار COX1، (ب) NSAIDs مهار کننده COX1 و COX2، (ج) NSAIDs دارای اثر انتخابی ۵ تا ۵۰ برابر برای مهار COX2 و (د) NSAIDs دارای اثر انتخابی بیش از ۵۰ برابر برای مهار COX2 تقسیم می‌گردند [۱۰]. همانطور که پیش از این بیان شد، ۹۵٪ علت بیماری پارکینسون سموم محیطی از جمله MPTP (1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine) و 6-OHDA (6-hydroxydopamine) و روتنون می‌باشند. تمامی این سموم از طریق افزایش بیان سیتوکاین‌ها (IL-6، IL-7 و ...)، گیرنده سیتوکاین‌ها (IL-1R، IL-3R و ...) و فاکتور رونویسی مرتبط با التهاب (NFκB) منجر به فعال کردن مسیرهای التهابی می‌شوند. همچنین طبق بسیاری از مطالعات افزایش بیان COX2 در بیماری پارکینسون باعث افزایش اکسیداسیون و نیز القا پاسخ‌های التهابی می‌گردد [۱۱].

امروزه تحقیقات زیادی به بررسی اثرات NSAIDs و اثر بخشی این ترکیبات دارویی در بیماری پارکینسون پرداخته‌اند که نتایج حاصل در این بررسی‌ها در مواردی متناقض است. در بعضی از این مطالعات اثر بخشی مصرف NSAIDs در کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون نشان داده شده و در بعضی دیگر از



شکل ۲- طبقه‌بندی مطالعات انجام در طول سال‌های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۶ در زمینه بررسی اثرات داروهای NSAIDs در بیماری پارکینسون از پایگاه داده‌های PubMed.

یافته‌ها

مطالعات تجربی آزمایشگاهی برون تن (*in vitro*)

تعداد مطالعات تجربی آزمایشگاهی برون تن در بین سال‌های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۶ مستخرج از پایگاه داده‌های PubMed تنها ۲ مطالعه می‌باشد (جدول ۱). بر این اساس در سال ۲۰۱۱ Hsieh و همکاران به بررسی اثرات مهارکننده COX2 در سلول‌های VM (ventral mesencephalic) پرداختند. در این مطالعه برای ایجاد مدل سلولی بیماری پارکینسون از سم MPTP استفاده شده است. بر طبق نتایج این مطالعه، مهار COX2 به وسیله مهارکننده انتخابی COX2 (DFU) یا ایبوپروفن به طور معناداری سمیت سلولی VM القا شده توسط MPTP و آپوپتوز سلول‌های دوپامینرژیک VM را از طریق کاهش ROS کاهش می‌دهند [۱۲]. در نتیجه، مصرف NSAIDهای مهارکننده COX2 منجر به کاهش خطر بیماری پارکینسون از طریق کاهش ROS و آپوپتوز حاصل از آن شده است. در سال ۲۰۱۳ Lee و همکاران بیان داشتند از آنجاییکه سولفید هیدروژن (H₂S) و نیتریک اکسید (NO) دارای فعالیت ضدالتهابی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی می‌باشد، هیبرید اهدا کننده H₂S و NO و آسپرین (ASA) (acetylsalicylic acid) (NOSH-ASA) دارای فعالیت ضدالتهابی و محافظت کننده بسیار قابل توجهی نسبت به S-ASA یا NO-ASA می‌باشد. در زمان فعالیت ((Interferon gamma (IFN γ))، میکروگلیای انسانی و سلول‌های THP-1 موادی را می‌سازند که منجر به سمیت سلول‌های SH-SY5Y تمایز یافته می‌شوند. تیمار این سلول‌ها توسط NOSH-ASA اثرات محافظت کننده بسیار قابل توجهی (کاهش رهایش TNF α و IL-6 و نیز کاهش فعالیت P38 و NF κ B) را ایجاد نموده است. البته بیان شده است که این اثرات وابسته به غلظت و مدت زمان انکوباسیون می‌باشد. به طور کلی بر طبق نتایج حاصل از این مطالعه، NOSH-ASA می‌تواند ترکیبی مناسب برای درمان بیماری‌های تحلیل برنده‌ی عصبی از جمله پارکینسون محسوب شود [۱۳]. با استفاده از تکنیک‌های پیشرفته سلولی-مولکولی می‌توان به شناخت نوع برهمکنش NSAIDs با مسیرهای بیماری‌زایی بیماری پارکینسون نایل شد و این امر در کشف داروهای اثربخش بر علیه بیماری پارکینسون راهگشا خواهد بود.

مطالعات تجربی آزمایشگاهی درون تن (*in vivo*)

با توجه به شرایط حاکم بر مطالعات تجربی آزمایشگاهی درون تن (استفاده از موجودات آزمایشگاهی)، به نظر می‌رسد اینگونه مطالعات نسبت به مطالعات بالینی بسیار قابل اعتماد می‌باشند. بسیاری از این مطالعات به استفاده از سموم نوروتوکسیک برای ایجاد مدل حیوانی وابسته هستند. همچنین در بسیاری از آنها به بررسی اثر نوع ویژه‌ای از NSAIDs به طور اختصاصی پرداخته شده است (جدول ۱). در مطالعه Moghaddam و همکاران در سال ۲۰۰۷ به بررسی اثر آسپرین و سلوکسیب در مدل حیوانی (موش صحرایی) بیماری پارکینسون پرداختند. در این مطالعه برای ایجاد مدل حیوانی بیماری پارکینسون از آسیب الکتریکی (تخریب ناحیه جسم سیاه متراکم با استفاده از جریان ۱ میلی آمپر به مدت ۸ ثانیه) استفاده گردیده است. بر طبق نتایج این مطالعه، آسپرین و سلوکسیب باعث کاهش سختی عضلانی در موش صحرایی پارکینسونی می‌شوند، اما بهبود سختی عضلانی بعد از مصرف سلوکسیب نسبت به آسپرین بیشتر بوده است [۱۴]. به طور کلی در این مطالعه نشان داده شده است که مصرف آسپرین و سلوکسیب باعث بهبود اختلالات حرکتی حاصل از بیماری پارکینسون خواهد شد. البته سلوکسیب (NSAIDs مهار کننده COX2) اثرات قویتری در بهبود بیماری نسبت به آسپرین نشان داده است. در مطالعه‌ای دیگر Gören و همکاران در سال ۲۰۰۹ به بررسی اثر محافظتی NSAIDs در مدل حیوانی بیماری پارکینسون پرداختند. در این مطالعه از سم ۶-هیدروکسی دوپامین برای ایجاد مدل حیوانی (موش صحرایی) استفاده شده است. ابتدا موش صحرایی در سه گروه جداگانه به ترتیب در معرض سالین، استیل سالیسیلات و ملوکسیکام قرار گرفتند و پس از یک ساعت، حیوان در معرض سم قرار داده شده است. در نهایت آزمون‌های ایمنوهِیستوشیمی در هر سه گروه برای ارزیابی شدت آسیب در جسم سیاه انجام شده است. بر طبق نتایج این مطالعه، مصرف دارو یک ساعت قبل از آسیب اثر حفاظتی نخواهد داشت. در واقع تک دوز بالا منجر به مهار COX خواهد شد اما بر سایر مکانیسم‌های شرکت کننده در مسیر مرگ نورونی موثر نخواهد بود. در نتیجه این احتمال وجود دارد که بکارگیری دوزهای تکرار شونده اندک منجر به کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون (کاهش سرعت فرآیند بیماری) شود [۱۵].

جدول ۱- مطالعات بالینی، حیوانی، برون تن و مروری انجام شده در طول سال های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۶ ذکر شده در بانک اطلاعاتی PubMed.

منبع	داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی مورد بررسی	گروه مورد مطالعه	یافته
[۱۹]	NSAIDs	۶۵۱۲ فرد	عدم ارتباط بین مصرف NSAIDs و کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون
[۲۰]	NSAIDs	۲۹۳ بیمار پارکینسونی	کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون در اثر مصرف طولانی مدت NSAIDs (بویژه آسپرین)
[۲۱]	NSAIDs	بیماران پارکینسونی	عدم ارتباط بین مصرف NSAIDs و کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون
[۲۲]	NSAIDs	سیگار، قهوه و NSAIDs	کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون در اثر مصرف سیگار، قهوه و NSAIDs
[۲۳]	آسپرین، استامینوفن و NSAIDs غیر آسپرینی	۱۹۳۱ بیمار پارکینسونی	عدم ارتباط بین مصرف NSAIDs و کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون
[۲۴]	NSAIDs	۲۲۰۰۷ فرد	عدم ارتباط بین مصرف NSAIDs و کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون
[۲۵]	آسپرین و استامینوفن	۴۰۲۶ بیمار پارکینسونی	عدم ارتباط بین مصرف NSAIDs و کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون
[۲۶]	ایبوپروفن	۱۳۶۱۹۷ فرد	کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون در اثر مصرف ایبوپروفن
[۱۴]	آسپرین و سلکوکسیب	موش صحرایی	کاهش سختی عضلانی در اثر مصرف آسپرین و سلکوکسیب
[۱۵]	ملوکسیکام	موش صحرایی	عدم ارتباط بین پیش تیمار یک ساعته ملوکسیکام و کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون
[۱۶]	فلوربیروفن و (HCT1026)	موش	کاهش نقص حرکتی و فعالیت میکروگلیا در اثر مصرف HCT1026
[۱۷]	والدوکسیب یا NS-398	موش	بهبود تغییرات بیوشیمی، رفتاری و نیز التهاب در اثر مصرف والدوکسیب یا NS-398
[18]	ملوکسیکام	موش	کاهش مرگ نورون های دوپامینرژیک، افزایش میزان AKT فسفریله شده، کاهش اختلالات حرکتی در اثر مصرف ملوکسیکام
[۱۲]	DFU و ایبوپروفن	سلول های (ventral mesencephalic) VM	کاهش سمیت سلولی VM القا شده توسط MPTP و آپوپتوز سلول های دوپامینرژیک VM را از طریق کاهش ROS در اثر مصرف DFU و ایبوپروفن
[۱۳]	NOSH-ASA	SH-SY5Y	کاهش رهایش TNF α و IL-6 و نیز کاهش فعالیت P38 و NF κ B در اثر مصرف NOSH-ASA
[۲۷]	NSAIDs	-	کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون در اثر مصرف NSAIDs
[۲۸]	NSAIDs	-	کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون در اثر مصرف ایبوپروفن
[۲۹]	NSAIDs	-	کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون در اثر مصرف ایبوپروفن NSAIDs غیر آسپرینی
[۳۰]	NSAIDs	-	مصرف NSAIDs بعنوان پیشگیری کننده بیماری پارکینسون

مدل حیوانی حاصل توسط والدکوکسیب یا NS-398 به مدت پنج روز، منجر به بهبود تغییرات بیوشیمی، رفتاری و نیز التهاب خواهد شد. به طور کلی بر طبق نتایج این مطالعه، مهارکننده‌های COX2 نقش حفاظتی در بهبود اختلالات عصبی القا شده توسط MPTP ایفا خواهد نمود [۱۷]. در نهایت در مطالعه Tasaki و همکاران در سال ۲۰۱۲ به بررسی اثر ملوکسیکام در مدل حیوانی (موش) بیماری پارکینسون (با استفاده از MPTP) پرداختند. پیش‌درمانی با تزریق ملوکسیکام و سپس استفاده از سم MPTP در ۵ روز اول و سپس ۱۰ روز درمان با ملوکسیکام منجر به بهبود قابل توجهی در رفتارهای غیرطبیعی مدل حیوانی بیماری پارکینسون شده است. در واقع ملوکسیکام منجر به بهبود اختلالات حرکتی حاصل از بیماری شده است. همچنین میزان AKt فسفریله شده در مغز میانی به طور قابل توجهی در حیوان درمان شده با ملوکسیکام افزایش یافته است. بر طبق نتایج این مطالعه، ملوکسیکام منجر به کاهش مرگ نورون‌های دوپامینرژیک از طریق حفظ مسیر پیامرسانی AKt خواهد شد [۱۸].

مطالعات تجربی بالینی

همانطور که بیان شد ۹ مطالعه به صورت تجربی بالینی در سال‌های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۶ صورت گرفته است. در تمامی این مطالعات محققین به بررسی ارتباط بین مصرف NSAIDs در کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون پرداختند (جدول ۱). روش معمول در این مطالعات استفاده از پیشینه پزشکی افراد در مصرف داروهای NSAIDs می‌باشد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ توسط Bornebroek و همکاران صورت گرفت، محققین با بررسی ۶۵۱۲ فرد با سن بیش از ۵۵ سال که به مدت ۹/۴ سال NSAIDs مصرف می‌کردند، نشان دادند که هیچ ارتباطی بین مصرف NSAIDs و کاهش خطر بیماری پارکینسون وجود ندارد. در واقع بیان داشتند که یافته‌های این پژوهش از فرضیه کاهش خطر بیماری پارکینسون به علت مصرف NSAIDs حمایت نمی‌کند [۱۹]. یافته‌های حاصل از مطالعه Wahner و همکاران در سال ۲۰۰۷ که به بررسی اثر مصرف NSAIDs در ۲۹۳ بیمار پارکینسونی و ۲۸۶ فرد گروه کنترل پرداختند، پیشنهاد می‌کند که خطر بیماری پارکینسون در افراد مصرف کننده مداوم آسپرین کاهش یافته است. البته به نظر می‌رسد اثرات آسپرین با توجه به جنسیت متفاوت باشد و

در سال ۲۰۱۰ L'Episcopo و همکاران بیان داشتند که بر طبق مطالعات پیشین مصرف NSAIDs مسمومیت عصبی نورون‌های دوپامینرژیک را در مدل‌های جوندگان تسکین می‌بخشد و در واقع NSAIDs فرآیند بیماری پارکینسون را دچار تاخیر خواهند کرد یا مانع بروز بیماری خواهند شد. از سوی دیگر مصرف NSAIDs منجر به سمیت قلبی، کلیوی و معده‌ای می‌شود. در نتیجه در این مطالعه به بررسی فعالیت فلوروپیروفن و مشتق اهداکننده-NO فلوروپیروفن (HCT1026) که از این جنبه بی‌خطر می‌باشد، پرداختند. در این مطالعه مدل حیوانی (موش) ابتدا ۱۰ روز قبل از در معرض قرار گرفتن ســم (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)، با فلوروپیروفن و HCT1026 تغذیه شده است. سپس آزمون‌های Rota Road، رنگ آمیزی گیرنده دوپامین (DATdopaminetransporter) و آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز (tyrosine hydroxylase TH)، شمارش استروئولوژیکال سلول، آنالیز ایمونوبات (آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز، گیرنده دوپامین DAT، آنزیم نیتریک اکساید سنتاز) و بیان ژن انجام شده است. بر طبق نتایج حاصل از این مطالعه، HCT1026 منجر به ایجاد اثرات سمیت قابل اندازه‌گیری نمی‌باشد. در حالیکه مصرف فلوروپیروفن منجر به اثرات جانبی معدی-روده‌ای شده است. HCT1026 به طور موثری با نقص حرکتی و فعالیت میکروگلیا مقابله نموده است و به بیانی دیگر دارای اثرات محافظتی در بیماری پارکینسون می‌باشد [۱۶]. طبق نتایج این مطالعه، با توجه به اثرات جانبی NSAIDs بویژه NSAIDs مهار کننده COX1، استفاده از مشتقات NSAIDs اهدا کننده نیتریک اکساید (NO) که دارای اثرات ضد التهابی و فاقد اثرات جانبی مضر می‌باشند، می‌تواند بعنوان روشی جدید در اثربخشی در بیماری پارکینسون در آینده نزدیک استفاده گردد. در سال ۲۰۱۱ مطالعه Gupta و همکاران اثر مهارکننده‌های COX2 در بهبود استرس اکسیداتیو، بدعملکردی میتوکندری و التهاب عصبی ایجاد شده در مدل حیوانی بیماری پارکینسون را بررسی نمودند. در این مطالعه از سم MPTP برای ایجاد مدل حیوانی (موش) بیماری استفاده شده است. این سم منجر به ایجاد اختلالات حرکتی در حیوان می‌شود. از طرف دیگر با مهار کمپلکس یک زنجیره انتقال الکترون منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود. همچنین باعث افزایش بیش از حد بیان کاسپاز ۳ و NFκB می‌شود. درمان

اثرات حفاظتی فقط در خانمها بویژه افرادی که به صورت مداوم و طولانی مدت مصرف کرده‌اند مشاهده شده است. همچنین اثرات حفاظتی قوی در افراد مصرف کننده مداوم NSAIDs به غیر از اسپرین بویژه افراد مصرف کننده طولانی مدت (در طول دو یا چند سال) مشاهده شده است. این مطالعه برخلاف دو مطالعه پیشین، تاییدی بر مطالعات پیشنهادکننده‌ی نقش حمایتی NSAIDs در بیماری پارکینسون می‌باشد [۲۰]. پس از این مطالعات، در سال ۲۰۰۸ Etminan و همکاران به بررسی اثرات NSAIDs در بیماری پارکینسون در طول سال‌های ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۳ پرداختند. در این مطالعه از مدل COX وابسته به زمان برای بررسی تفاوت بین افراد مصرف کننده و غیر مصرف کننده استفاده شده است. بر طبق نتایج حاصل از این مطالعه نیز مصرف NSAIDs اثر حفاظتی در بیماری پارکینسون نشان نداد [۲۱]. در سال ۲۰۰۸ Powers و همکاران به بررسی اثرات سیگار، قهوه و NSAIDs در خطر بیماری پارکینسون پرداختند. در این مطالعه به بررسی اثرات ترکیب دوگانه و سه‌گانه این فاکتورها در بیماری پارکینسون پرداختند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داده است که مصرف NSAIDs، سیگار و قهوه به صورت فاکتورهای جداگانه، به طور معناداری سبب کاهش خطر بیماری پارکینسون از ۲۰٪ به ۳۰٪ خواهد شد. همچنین ترکیب دوگانه (دو عامل از سه عامل مورد بررسی) و سه‌گانه این فاکتورها میزان کاهش خطر بیماری پارکینسون را به ترتیب از ۳۷٪ به ۴۹٪ و از ۳۷٪ به ۶۲٪ تقلیل داده است [۲۲].

چندین مطالعه بالینی در سال ۲۰۱۱ صورت گرفته است از جمله آنها مطالعه Manthripragada و همکاران در سال ۲۰۱۱ می‌باشد که به بررسی اثرات اسپرین، استامینوفن و NSAIDs غیرآسپرینی در ۱۹۳۱ بیمار پارکینسونی و ۹۶۵۱ فرد گروه کنترل در طی سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۶ پرداختند. بر طبق نتایج حاصل از این مطالعه هیچ گونه اثربخشی در افراد مصرف کننده‌ی اسپرین NSAIDs غیر آسپرینی در دوره‌ی کوتاه مصرف مشاهده نشده است. همچنین هیچ ارتباطی بین مصرف ایبوپروفن و استامینوفن و کاهش خطر بیماری پارکینسون مشاهده نشده است [۲۳]. در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۱۱ Driver و همکاران به بررسی ارتباط بین پیش مصرف NSAIDs و بیماری پارکینسون در ۲۲۰۰۷ مرد ۴۰ تا ۴۸ سال پرداختند. بر طبق نتایج این مطالعه، ارتباطی بین

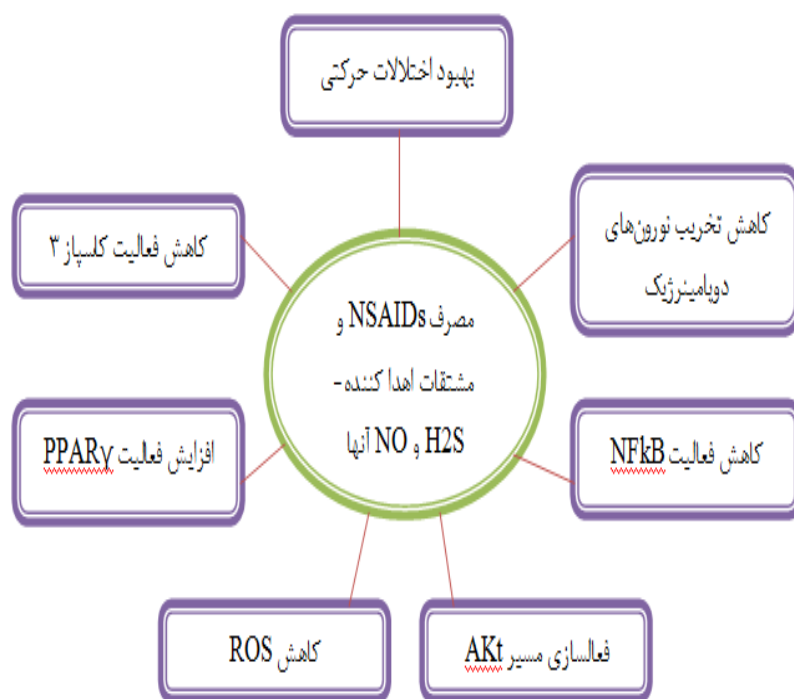
مصرف NSAIDs و کاهش خطر بیماری پارکینسون وجود نداشته است. در این مطالعه همچنین بیان شده است که افراد مداوم مصرف کننده NSAIDs غیرآسپرینی و اسپرین نشان دهنده‌ی خطر افزایش یافته بیماری پارکینسون خواهند بود. در حالیکه ارتباط مثبت بین مصرف NSAIDs غیرآسپرینی و اسپرین در افراد مصرف کننده در طول دوره محدود بزرگتر و مساوی پنج سال قبل از بیماری رو به کاهش خواهد بود [۲۴]. در واقع براساس نتایج حاصل از این مطالعه احتمالاً مدت زمان مصرف NSAIDs در اثربخشی این گروه از ترکیبات دارویی می‌تواند موثر باشد. در مطالعه Becker و همکاران در سال ۲۰۱۱ ارتباط بین مصرف اسپرین و استامینوفن در ۴۰۲۶ فرد دارای سن ۴۰ سال یا بیشتر دارای علائم پارکینسون و ۱۵۹۶۹ فرد گروه کنترل در طول سال‌های ۱۹۹۴ تا ۲۰۰۹ ارزیابی کردند. افراد پیش مصرف کننده اسپرین و استامینوفن خطر افزایش یافتن بروز بیماری پارکینسون را نشان ندادند و مصرف طولانی مدت (۱۵ سال) با خطر تا حدی اندک بیماری پارکینسون همراه بوده است. بر طبق محاسبات آماری ارتباط بین کاهش خطر پیشرفت بیماری پارکینسون و مصرف اسپرین و استامینوفن در افراد مصرف کننده نسبت به افراد غیر مصرف کننده اساساً زیاد نمی‌باشد. بر طبق این مطالعه، به طور کلی مصرف طولانی مدت NSAIDs همانند اسپرین و استامینوفن هیچ ارتباطی با خطر بیماری پارکینسون نخواهد داشت [۲۵]. در نهایت در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۱ Gao و همکاران به بررسی مصرف ایبوپروفن در بیماری پارکینسون در ۱۳۶۱۹۷ فرد پرداختند. ۲۹۱ فرد مبتلا به پارکینسون در طول ۶ سال شناسایی شدند. از این میان، افراد مصرف کننده ایبوپروفن به طور معناداری دارای خطر پیشرفت بیماری پارکینسون کمتری نسبت به افراد غیر مصرف کننده بودند. در واقع ارتباط وابسته به دوز معنی داری بین ایبوپروفن مصرف شده در هر هفته و خطر بیماری پارکینسون وجود داشته است. ارتباط معناداری بین خطر بیماری پارکینسون و مصرف اسپرین و استامینوفن مشاهده نشده است [۲۶]. همانطور که مشهود است نتایج مطالعات بالینی در مواردی متناقض است. به نظر می‌رسد این تفاوت نتیجه احتمالاً به این علت است که ۱. افراد علاوه بر پیشینه پزشکی (نسخه) به صورت جداگانه (بدون نسخه پزشکی) نیز مصرف کننده NSAIDs بوده‌اند، ۲. در مطالعات بالینی علاوه بر پیشینه‌ی پزشکی باید عواملی همانند

می‌باشد بلکه بهتر است با توجه به خصوصیات NSAIDs در مهار COXهای مختلف و با توجه به دوز موثر و دوره بهینه درمانی این ترکیبات دارویی، اثر بخشی هر نوع NSAIDs به صورت جداگانه مورد بررسی قرار گیرد (پیش بینی می‌شود ایبوپروفن و NSAIDs مهارکننده COX2 و مشتقات NSAIDs اثرات درمانی قابل توجهی در کاهش پیشرفت بیماری نشان خواهند داد)؛ ۲. مطالعات بالینی با دقت بیشتری صورت گیرد از جمله اینکه گروه‌بندی افراد مصرف کننده با استفاده از پیشینه‌ی پزشکی دقیق افراد صورت گیرد و نیز طول دوره مصرف افراد به طور دقیق محاسبه گردد؛ ۳. به نظر ضروری می‌رسد در کنار مطالعات بالینی مطالعات رفتاری آزمایشگاهی درون تن (*in vivo*) برای تایید نتایج انجام پذیرد؛ ۴. با توجه به پیشرفت سریع روش‌های تحقیقاتی سلولی و مولکولی به نظر بهتر است این نوع مطالعات برای بررسی مکانیسم اثرات NSAIDs در پیشگیری یا درمان بیماری پارکینسون صورت پذیرد. در مطالعات مروری بسیاری همانند مطالعه مروری حاضر که به طور اجماع به بررسی مطالعات بالینی و آزمایشگاهی پرداخته‌اند نتایج مشابهی حاصل شده است از جمله‌ی آنها، در مطالعه مروری Asanuma و همکاران در

سن، جنسیت، مصرف سیگار، شرایط محیطی و تغذیه‌ای نیز در نظر گرفته شود و ۳. همچنین مدت مصرف NSAIDs باید به طور دقیق محاسبه گردد.

بحث

بر طبق نتایج حاصل، در بسیاری از مطالعات به اثر بخشی مصرف NSAIDs در بیماری پارکینسون اشاره شده است و در برخی از مطالعات مصرف NSAIDs در کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون بی‌اثر شناخته شده است. در مطالعات گروه اول مصرف NSAIDs و مشتقات آنها از طریق کاهش فعالیت NFκB و به طبع کاهش تولید NO و نیز کاهش فعالیت کاسپاز ۳ و به طبع کاهش شکست PARP، افزایش فعالسازی مسیر Akt، کاهش ROS و افزایش فعالیت peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPARγ) منجر به کاهش تخریب نورونی و بهبود علائم حرکتی و غیر حرکتی بیماری پارکینسون خواهد شد (شکل ۳). در زمینه مطالعات گروه دوم چندین احتمال برای چنین نتایج متفاوتی وجود خواهد داشت: ۱. بر طبق نتایج مطالعات پیشین، بررسی NSAIDs به صورت یک رده واحد تا حدی نادرست



شکل ۳- اثرات مصرف NSAIDs و مشتقات اهدا کننده- H2S و NO آنها در بیماری پارکینسون. مصرف NSAIDs و مشتقات اهدا کننده- H2S و NO آنها می‌تواند از طریق کاهش فعالیت NFκB، فعالسازی مسیر AKt، کاهش میزان گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، کاهش فعالیت PPARγ، کاهش فعالیت کاسپاز ۳ و همچنین بهبود اختلالات حرکتی و در نهایت کاهش تخریب نورون‌های دوپامینرژیک شود.

کاهش خطر پیشرفت بیماری پارکینسون شود. اما ایوپروفن تا حدی دارای اثرات محافظتی در کاهش خطر بیماری پارکینسون می‌باشد [۲۸]. این مطالعه نیز می‌تواند تاییدی بر مطالعه ذکر شده قبلی باشد. بر طبق این دو مطالعه با توجه به خصوصیات متفاوت NSAIDs بررسی اثر بخشی هر کدام به صورت جداگانه موثرتر خواهد بود.

در سال ۲۰۱۰ در یک مطالعه مروری، Gagne و همکاران بیان داشتند که مصرف NSAIDs غیر آسپرینی می‌تواند باعث کاهش ۱۵٪ در پیشرفت بیماری پارکینسون شود. نتایج مشابهی برای مصرف ایوپروفن نیز حاصل شده است. این اثرات حفاظتی در افراد مصرف کننده مداوم و طولانی مدت بسیار مشهود بوده است. همچنین در این مطالعه بیان شده است که مصرف آسپرین و یا استامینوفن اثرات حفاظتی نشان نداده است [۲۹]. در نهایت در سال ۲۰۱۵ Bassani و همکاران در یک مطالعه مروری بیان داشته‌اند که این احتمال وجود دارد که در آینده از NSAIDs بیشتر بعنوان پیشگیری کننده بیماری پارکینسون استفاده شود زیرا احتمالاً NSAIDs در زمان پیشرفت تخریب نورونی موثر نخواهند بود. برای این منظور این مطالعه پیشنهاد می‌کند که اثرات رفتاری و حفاظت کننده این داروها در دو مرحله قبل و بعد از آسیب باید مورد ارزیابی قرار گیرد و نیز مداخله دارویی در مرحله پیش بیماری شروع شود تا موثر واقع گردد. البته درمان طولانی مدت با NSAIDs (بویژه مهارکننده‌های COX1) منجر به اثرات جانبی مضر از جمله‌های آسیب‌های معدی-روده‌ای می‌شود. همچنین پیشنهاد شده است که اثرات هر NSAIDs به صورت جداگانه مورد سنجش قرار گیرد و فاکتورهایی مانند سن، جنسیت، مصرف سیگار و قهوه نیز در این مطالعات گنجانده شود [۳۰].

نتیجه گیری

بر طبق نتایج حاصل از برخی از مطالعات مصرف NSAIDs می‌تواند از طریق اثر بر مسیرهای آپوپتوزی، منجر به کاهش تخریب نورونی شود و در نتیجه در کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون موثر باشد.

ملاحظات مالی

این مطالعه با حمایت مالی نویسندگان انجام شده است.

سال ۲۰۰۸ به بررسی خصوصیات فارماکولوژیکی ناهمگن NSAIDs در مقابله با نوروتوکسیسیته دوپامینرژیک پرداخته شده است. در این مطالعه که خود حاصل چندین مطالعه پیشین است بیان شده است که NSAIDs اثر محافظتی خود را نه تنها از طریق اثرات مهاری COXها اعمال می‌کنند بلکه می‌توانند از طریق اثرات مهاری در مقابله با تغییرات مرتبط با NO به وسیله جایگاه‌های فعال چندگانه همانند NFκB یا NOS، اثرات آگونیستی بر PPARγ و نیز اثرات مهاری احتمالی در مقابله با تولید quinone دوپامین ایفا کنند. طبق این مطالعه، از آنجایی که فعالیت محافظت کننده‌ی عصبی هر نوع NSAIDs وابسته به جنبه‌های فارماکولوژیکی ویژه آنها و نیز اثرات حفاظتی هر مهارکنندگی COX است، در نتیجه اثرات حفاظتی هر NSAIDs در بیماری پارکینسون باید به طور منحصر در مطالعات بالینی و آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گیرد. در این مطالعه همچنین بیان شده است که تعدادی از مطالعات پیشین به عدم ارتباط بین مصرف NSAIDs و بیماری پارکینسون رای داده‌اند، احتمالاً علت این نتیجه‌گیری گروهبندی نادرست افراد مصرف کننده NSAIDs و غیر مصرف کننده می‌باشد، زیرا این احتمال وجود دارد که بسیاری از افراد غیر مصرف کننده بدون تجویز پزشک مصرف کننده‌ی NSAIDs بوده‌اند و نیز احتمالاً افراد مصرف کننده آسپرین بدون تجویز پزشک مصرف کننده‌ی NSAIDs غیرآسپرینی بوده‌اند. راه حل پیشنهادی این مطالعه ارزیابی اثرات حفاظتی هر NSAIDs به صورت جداگانه (اگرچه این روش در مطالعات بالینی مشکل می‌باشد) است. مسئله دیگری که در زمینه بررسی اثرات NSAIDs در بیماری پارکینسون در این مطالعه بیان شده این است که، در بسیاری از مطالعات پیشین آسپرین در مطالعات آزمایشگاهی درون تن (مدل حیوانی) و برون تن (کشت نورون‌های مزانسفال) اثرات محافظت کننده نشان داده است اما در مطالعات بالینی این اثرات مشاهده نشده است. در این مطالعه چندین احتمال برای این تفاوت بیان شده است: ۱. کافی نبودن دوز آسپرین در کاهش خطر بیماری پارکینسون در مطالعات بالینی ۲. اثربخشی مکانیسم‌های مهارکننده COX منحصر به ایوپروفن و دیگر NSAIDs غیر آسپرینی در کاهش پیشرفت بیماری پارکینسون [۲۷].

در سال ۲۰۰۹ مطالعه Samii و همکاران به بررسی ۱۱ مطالعه پیشین پرداختند و بیان داشتند که به نظر نمی‌رسد بررسی NSAIDs بعنوان یک رده دارویی منجر به تغییری در

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

سهیم نویسندگان

ار.: انجام مطالعه و نگارش مقاله؛ م.ف: انجام مطالعه و نگارش مقاله، نظارت بر حسن اجرای مطالعه؛ ز.طن: انجام مطالعه و نگارش مقاله، نویسنده مسئول مکاتبات، نظارت بر حسن اجرای مطالعه.

فهرست منابع

- [1] Faraji A. Evaluation of the association between blood homocysteine concentration and the degree of behavioral symptoms in the 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonism in rat [dissertation]. Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, 2015 [In Persian].
- [2] Springer W, Kahle PJ, Mechanisms and models of alpha-synuclein-related neurodegeneration. *Curr Neurol Neurosci* 6 (2006) 432-436.
- [3] Abeliovich A, Beal MF, Parkinsonism genes: culprits and clues. *J Neuro Chem* 99 (2006) 1062-1072.
- [4] Lin CM, Lin RD, Chen ST, Lin YP, Chiu WT, Lin JW, Hsu FL, Lee MH, Neurocytoprotective effect of the bioactive constituents of *Pueraria thomsonii* in 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-treated nerve growth factor. *Phytochemistry* 71 (2010) 2147-2156.
- [5] Blum D, Torch S, Lambeng N, Nissou MF, Benabid AL, Sadoul R, Verna JM, Molecular pathway involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 65 (2001) 135-172.
- [6] Kordower JH, Palfi S, Chen EY, Ma SY, Sendera T, Cochran EJ, Mufson EJ, Penn R, Goetz CG, Comella CD, Clinicopathological findings following intraventricular glial-derived neurotrophic factor treatment in a patient with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 46 (1999) 419-424.
- [7] Khoshtabiat L, Mahdavi M, The role of oxidative stress in proliferation and cell death. *J Mazandaran Univ Med Sci* 25 (2015) 130-145 [In Persian].
- [8] Ajmone-Cat MA, Bernardo A, Greco A, Minghetti L, Non-steroidal anti-inflammatory drugs and brain inflammation: effects on microglial function. *Pharmaceuticals* 3 (2010) 1949-1964.
- [9] Peesa JP, Yalavarthi PR, Rasheed A, Mandava VBR. A perspective review on role of novel NSAID prodrugs in the management of acute inflammation. *J Acute Dis* 5 (2016) 364-381.
- [10] Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR, Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full *in vitro* analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 (1999) 7563-7568.
- [11] Cebrian C, Loike JD, Sulzer D, Neuroinflammation in Parkinson's disease animal models: a cell stress response or a step in neurodegeneration? *Curr Top Behav Neurosci* 22 (2015) 237-270.
- [12] Hsieh YC, Mounsey RB, Teismann P, MPP (+)-induced toxicity in the presence of dopamine is mediated by COX-2 through oxidative stress. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 384 (2011) 157-167.
- [13] Lee M, McGeer E, Kodala R, Kashfi K, McGeer PL, NOSH-aspirin (NBS-1120), a novel nitric oxide and hydrogen sulfide releasing hybrid, attenuates neuroinflammation induced by microglial and astrocytic activation: a new candidate for treatment of neurodegenerative disorders. *Glia* 61 (2013) 1724-1734.
- [14] Moghaddam HF, Hemmati A, Nazari Z, Mehrab H, Abid KM, Ardestani MS, Effects of aspirin and celecoxib on rigidity in a rat model of Parkinson's disease. *Pak J Biol Sci* 10 (2007) 3853-3858.
- [15] Gören B, Mimbay Z, Bilici N, Zarifoğlu M, Oğul E, Korfali E, Investigation of neuroprotective effects of cyclooxygenase inhibitors in the 6-hydroxydopamine induced rat Parkinson model. *Turk Neuro surg* 19 (2009) 230-236.
- [16] L'Episcopo F, Tirolo C, Caniglia S, Testa N, Serra PA, Impagnatiello F, Morale MC, Marchetti B, Combining nitric oxide release with anti-inflammatory activity preserves nigrostriatal dopaminergic innervation and prevents motor impairment in a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation* 23 (2010) 7:83.
- [17] Gupta A, Kumar A, Kulkarni SK, Targeting oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neuro-inflammatory signaling by selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors mitigates MPTP-induced neurotoxicity in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35 (2011) 974-981.
- [18] Tasaki Y, Yamamoto J, Omura T, Sakaguchi T, Kimura N, Ohtaki K, Ono T, Suno M, Asari M, Ohkubo T, Noda T, Awaya T, Shimizu K, Matsubara K, Meloxicam ameliorates motor dysfunction and dopaminergic neurodegeneration by maintaining Akt-signaling in a mouse Parkinson's disease model. *Neurosci Lett* 521 (2012) 15-19.
- [19] Bornebroek M, de Lau LM, Haag MD, Koudstaal PJ, Hofman A, Stricker BH, Breteler MM, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 28 (2007) 193-196.
- [20] Wahner AD, Bronstein JM, Bordelon YM, Ritz B, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may protect against Parkinson disease. *Neurology* 69 (2007) 1836-1942.

- [21] Etminan M, Carleton BC, Samii A, Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of Parkinson's disease: a retrospective cohort study. *J Clin Neurosci* 15 (2008) 576-577.
- [22] Powers KM, Kay DM, Factor SA, Zabetian CP, Higgins DS, Samii A, Nutt JG, Griffith A, Leis B, Roberts JW, Martinez ED, Montimurro JS, Checkoway H, Payami H, Combined effects of smoking, coffee, and NSAIDs on Parkinson's disease risk. *Mov Disord* 23 (2008) 88-95.
- [23] Manthripragada AD, Schernhammer ES, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Olsen JH, Ritz B, Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 36 (2011) 155-161.
- [24] Driver JA, Logroscino G, Lu L, Gaziano JM, Kurth T, Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson's disease: nested case-control study. *BMJ* (2011) 342:d198.
- [25] Becker C, Jick SS, Meier CR, NSAID use and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Eur J Neurol* 18 (2011) 1336-1342.
- [26] Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A, Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology* 76 (2011) 863-869.
- [27] Asanuma M, Miyazaki I, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental parkinsonian models and Parkinson's disease. *Curr Pharm Des* 14 (2008) 1428-1434.
- [28] Samii A, Etminan M, Wiens MO, Jafari S, NSAID use and the risk of Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drugs Aging* 26 (2009) 769-779.
- [29] Gagne JJ, Power MC, Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology* 74 (2010) 995-1002.
- [30] Bassani TB, Vital MA, Rauh LK, Neuroinflammation in the pathophysiology of Parkinson's disease and therapeutic evidence of anti-inflammatory drugs. *Arq Neuropsiquiatr* 73 (2015) 616-623.

Review paper

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) action in Parkinson's diseaseElham Ramazani¹, Masoud Fereidoni¹, Zahra Tayarani-Najjaran^{2*}¹Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran²Medical Toxicology Research center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received: 9 July 2017

Accepted: 6 September 2017

Abstract

Background and aim: Numerous studies have been performed on the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Parkinson's disease. The effectiveness of NSAIDs in diminishing the risk of Parkinson's disease development is still a question. Due to the high consumption of NSAIDs, this article reviews recent studies in this subject.

Methods: In this study, we reviewed the papers, which were cited in *Pubmed* database since 2007 till 2016 on the effects of NSAIDs on Parkinson's disease.

Results and Conclusion: Based on the results of the studies conducted during 2007-2016, the use of NSAIDs is associated with a reduced risk in development of Parkinson's disease. However, the exact mechanism of neural protection by NSAIDs is not obvious. In this review article, we discussed on the reports and suggested various solutions to achieve more accurate results regarding impact of NSAIDs on Parkinson's disease.

Keywords: Neural protection, NSAIDs, Parkinson's disease

Please cite this article as follows:

Ramazani E, Fereidoni M, Tayarani-Najjaran Z, Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) action in Parkinson's disease. *Iran J Physiol Pharmacol* 2 (2018) 249-261.

*Corresponding author e-mail: tayaraninz@mums.ac.ir

Available online at: <http://ijpp.phypha.ir>

E-mail: ijpp@phypha.ir