

## بررسی اثر ریتالین بر هیستولوژی کبد و برخی آنزیم‌های کبدی در موش‌های سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۴/۰۱ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۴/۰۸ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۲/۱۶ آنلاین: ۱۳۹۷/۰۲/۲۴

**زمینه و هدف:** ریتالین خواصی شبیه آمفتامین‌ها داشته و از این رو به صورت خودسرانه مصرف می‌شود. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر ریتالین بر هیستولوژی کبد و برخی آنزیم‌های کبدی در موش‌های سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی که در شهریور ماه سال ۱۳۹۴ که در دانشگاه آزاد دامغان انجام گرفت ۸۰ سر موش رت نر را به هشت گروه ده‌تایی شامل: گروه کنترل که شامل موش‌های سالم و گروه تجربی ۱ و ۲ و ۳ (سالم+ریتالین) که ریتالین را به ترتیب با دوز ۵، ۲/۵، ۱۰ mg/kg به صورت گاواژ دریافت کردند و همچنین گروه شاهد (دیابتی) و گروه تجربی ۴، ۵ و ۶ (دیابتی+ریتالین) پس از گذشت دو ماه از دیابتی شدن ریتالین را با دوزهای ۵، ۲/۵ و ۱۰ mg/kg به صورت گاواژ روزانه تا ۳۰ روز دریافت کردند. پس از پایان روز مقرر موش‌ها بیهوش شدند و پس از خونگیری از قلب، از کبد نیز نمونه‌گیری انجام شد و نمونه‌ها تحویل آزمایشگاه گردید.

**یافته‌ها:** کاهش معناداری در میزان آلبومین گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل ( $P=۰/۰۳$ ) و همچنین افزایش معناداری در میزان آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفراز در تمامی گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل ( $P=۰/۰۰۱$ ) مشاهده گردید. در گروه (دیابتی+ریتالین) ستون‌های هیپاتوسیت‌ها نسبت به کنترل فاقد نظم می‌باشند.

**نتیجه‌گیری:** مصرف خوراکی ریتالین باعث بر هم زدن تعادل آنزیم‌های کبدی موش‌ها گردید و در گروه‌های تجربی هرچه دوز دارو افزایش یافت میزان آنزیم‌های کبدی نیز نسبت به گروه دیابتی افزایش یافت و درجات شدیدی از تغییرات بافتی در گروه (دیابتی+ریتالین) مشاهده گردید.

**کلمات کلیدی:** آنزیم، متیل فنیدات، کبد، آلبومین سرم.

سحر ملزمی<sup>۱</sup>، ناهید بلبل حقیقی<sup>۲\*</sup>  
محبوبه صدیقی<sup>۱</sup>، محبوبه هادی‌زاده  
بزاز<sup>۳</sup>، غلامحسین واعظی<sup>۳</sup>

۱- گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شاهرود، شاهرود، ایران.

۲- گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

۳- گروه زیست شناسی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران.

\* نویسنده مسئول: شاهرود، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود.

تلفن: ۰۲۳- ۳۲۳۹۴۴۹۹

E-mail: nbhaghghi349@yahoo.com

### مقدمه

شده و از ریتالین برای درمان بیماری Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) استفاده می‌شود.<sup>۱</sup> این داروها با تاثیرگذاری بر روی عملکرد مغز و حافظه سبب شده تا میزان دقت بر روی مسایل بالا رفته و شخص بتواند با تمرکز بیشتری به کار خود ادامه دهد. در بین افراد دیابتی نیز مصرف ریتالین برای افزایش حافظه بسیار شایع می‌باشد.<sup>۲</sup> ریتالین (Ritalin) با نام تجاری دارویی به نام متیل فنیدات

پژوهشگران در بررسی‌های اخیر خود بر روی افراد جامعه متوجه شدند اشخاص زیادی به‌طور افراطی از داروهای افزایش‌دهنده عملکرد بدن برای انجام کارهای روزمره خود مانند نشستن سر جلسه امتحان، کنفرانس دادن، مذاکره و مانند آن استفاده می‌کنند.<sup>۱</sup> موادی مانند مودافینیل و متیل فنیدات برای درمان اختلالات خواب استفاده

آمل استفاده گردید که نمونه‌ها در دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان در سال ۱۳۹۴ نگهداری شدند و به منظور انطباق با محیط، از یک هفته پیش از شروع آزمایش، در محیط آزمایشگاه با دمای  $22 \pm 2^\circ \text{C}$  و سیکل نوری ۱۲ ساعت نور، ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت نسبی ۶۰-۷۰٪ در آزمایشگاه نگهداری شدند و به‌طور آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند و بر اساس استاندارد رعایت حقوق حیوانات و دستور کار کمیته اخلاق پزشکی در مورد استفاده و مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی ایران نگهداری شدند. سپس موش‌ها به‌طور تصادفی به هشت گروه ده‌تایی تقسیم شدند:<sup>۱۰</sup>

- ۱- گروه کنترل: شامل ۱۰ سر موش که به‌منظور حفظ تعادل بافر سیترات را به‌صورت درون صفاقی دریافت کردند.
- ۲- گروه تجربی اول: شامل ۱۰ سر موش سالم که به‌مدت ۳۰ روز  $2/5 \text{ mg/kg}$  ریتالین را به‌صورت گاوژ دریافت کردند.
- ۳- گروه تجربی دوم: شامل ۱۰ سر موش سالم که به‌مدت ۳۰ روز  $5 \text{ mg/kg}$  ریتالین را به‌صورت گاوژ دریافت کردند.
- ۴- گروه تجربی سوم: شامل ۱۰ سر موش سالم که به‌مدت ۳۰ روز  $10 \text{ mg/kg}$  ریتالین را به‌صورت گاوژ دریافت کردند.
- ۵- گروه شاهد: شامل ۱۰ سر موش که با استرپتوزوتوسین (محصول شرکت سیگما با کد علمی S0130) با دوز  $55 \text{ mg/kg}$  به‌صورت درون صفاقی دیابتی شدند.
- ۶- گروه تجربی چهارم: شامل ۱۰ سر موش دیابتی که پس از گذشت دو ماه از دیابتی شدن به‌مدت ۳۰ روز  $2/5 \text{ mg/kg}$  ریتالین را به‌صورت گاوژ دریافت کردند.
- ۷- گروه تجربی پنجم: شامل ۱۰ سر موش دیابتی که پس از گذشت دو ماه از دیابتی شدن به‌مدت ۳۰ روز  $5 \text{ mg/kg}$  ریتالین را به‌صورت گاوژ دریافت کردند.
- ۸- گروه تجربی ششم: شامل ۱۰ سر موش دیابتی که پس از گذشت دو ماه از دیابتی شدن به‌مدت ۳۰ روز  $10 \text{ mg/kg}$  ریتالین را به‌صورت گاوژ دریافت کردند.

استرپتوزوتوسین معمولاً در پژوهش‌های آزمایشگاهی جهت القاء دیابت تجربی استفاده می‌شود. این ترکیب منجر به افزایش کلسیم آزاد سیتوزول سلول‌های بتای پانکراس شده و احتمال می‌رود نقش

(Methylphenidate) است که از دسته داروهای محرک سیستم مغزی است. ریتالین با اثر بر قشر مغز و تالاموس و با جلوگیری از جذب مجدد دوپامین در سلول‌های عصبی عمل می‌کند. (دوپامین یکی از مواد شیمیایی است که در انتقال عصبی نقش دارد) ریتالین، از مشتقات گروه آمفتامین‌ها است که برای درمان بیش‌فعالی، نشانه‌های Narcolepsy و برخی از مبتلایان به افسردگی تجویز می‌شود.<sup>۴</sup> ریتالین عامل اصلی درمان اختلال بیش‌فعالی کمبود توجه است و شایعترین داروهای روانگردان است که برای کودکان تجویز می‌شود. درحالی‌که روانپزشکان ریتالین را به‌عنوان درمان ایمن و موثر ارایه می‌دهند، منتقدان شباهت ریتالین را با مواد مخدر مانند کوکائین نشان می‌دهند و عوارضی نیز گزارش می‌دهند و این‌که چون این دارو نیز در کبد متابولیزه می‌شود بررسی بافتی کبد از اهمیت خاصی برخوردار است.<sup>۵</sup> از این دارو همچنین در درمان خواب آلودگی مزمن (Narcolepsy) در میان افراد میانسال و کهنسال استفاده می‌شود. مصرف نامناسب متیل‌فنیدات ممکن است موجب ایجاد تحمل قابل‌ملاحظه و وابستگی جسمی یا روانی نسبت به آن شود و در مواردی نیز سبب اختلالات چشمی از جمله گلوکوم و کاتاراکت شود.<sup>۶</sup> در دوران بارداری و شیردهی باید با احتیاط مصرف شود.<sup>۷</sup> از عوارضی که کمابیش نشان دهنده علائم قطع مصرف دارو هستند و نیاز به توجه پزشکی دارند، افسردگی روانی شدید، رفتار غیرعادی و خستگی و ضعف غیرعادی هستند.<sup>۸</sup> شایعترین عوارض جانبی ناشی از مصرف ریتالین عبارتند از بی‌اشتهایی، تهوع، کاهش وزن، آسیب‌های متابولیکی، بی‌خوابی، کابوس‌های شبانه، گیجی، تحریک‌پذیری، ملال، کج خلقی، بی‌قراری که عموماً زیر نظر پزشک قابل کنترل هستند.<sup>۹</sup>

به‌علت استفاده رایج و بدون تجویز پزشک ریتالین در بین افراد سالم و دیابتی و عوارض ناشی از مصرف خودسرانه آن، این مطالعه با هدف بررسی ریتالین بر هیستولوژی کبد و برخی آنزیم‌های کبدی در موش‌های سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین انجام شد.

## روش بررسی

در این مطالعه تجربی از ۸۰ سر موش صحرایی نر بالغ، نژاد ویستار با محدوده وزنی  $20 \pm 20$ ، خریداری شده از موسسه پاستور

## یافته‌ها

طی آزمایشات انجام شده میزان آنزیم آسپاراتات آمینوترانسفراز سرم در گروه تجربی‌های (۳-۲-۱) (سالم+ ریتالین) ( $P=0/04$ ) و ( $P=0/001$ ) افزایش معناداری با گروه کنترل بر اساس آزمون آنالیز واریانس ANOVA تفاوت معنادار آماری وجود داشت ( $P\leq 0/05$ ) و همچنین در میزان آنزیم آسپاراتات آمینوترانسفراز سرم در گروه شاهد ( $P=0/01$ ) نسبت به کنترل نیز افزایش معنادار داشته ( $P\leq 0/01$ ) و آنزیم آسپاراتات آمینوترانسفراز سرم در گروه تجربی (۵-۶) ( $P=0/01$ ) و ( $P=0/0012$ ) نیز افزایش معنادار با گروه دیابتی داشت (جدول ۱) ( $P\leq 0/01$ ).

همچنین طی آزمایشات انجام شده میزان آنزیم آلانین آمینوترانسفراز سرم در گروه تجربی‌های (۳-۲-۱) (سالم+ ریتالین) ( $P=0/06$ ) و ( $P=0/04$ ) افزایش معناداری با گروه کنترل بر اساس آزمون آنالیز واریانس ANOVA تفاوت معنادار آماری وجود داشت ( $P\leq 0/05$  و  $P\leq 0/01$ ). همچنین در میزان آنزیم آلانین آمینوترانسفراز سرم در گروه شاهد ( $P=0/04$ ) نسبت به کنترل نیز افزایش معنادار داشته ( $P\leq 0/01$ ) و آنزیم آلانین آمینوترانسفراز سرم در گروه تجربی (۵-۶) ( $P=0/0012$ ) نیز افزایش معنادار با گروه دیابتی داشت (جدول ۱) ( $P\leq 0/01$ ).

همچنین طی آزمایشات انجام شده میزان آلومین سرم در گروه تجربی‌های (۳-۲) (سالم+ ریتالین) ( $P=0/05$ ) کاهش معناداری با گروه کنترل بر اساس آزمون آنالیز واریانس ANOVA داشت. ( $P\leq 0/05$ ) و همچنین در میزان آلومین سرم در گروه شاهد ( $P\leq 0/01$ ) نسبت به کنترل نیز افزایش معنادار داشته ( $P\leq 0/01$ ) و آلومین سرم در گروه تجربی (۶-۵) ( $P=0/01$ ) نیز افزایش معنادار با گروه دیابتی داشت (جدول ۱) ( $P\leq 0/01$ ).

نمودار ۱ مقایسه میانگین  $\pm$  انحراف معیار تغییرات آلومین بین گروه‌های مورد ارزیابی نشان می‌دهد. بر این اساس، کاهش معناداری در مقدار آلومین سرم گروه تجربی ۱ نسبت به کنترل مشاهده نگردید و کاهش معناداری در مقدار آلومین سرم، تجربی ۲ و ۳ نسبت به کنترل دیده شد. همچنین افزایش معناداری در میزان آلومین سرم در گروه‌های تجربی دیابتی نسبت به شاهد نیز دیده نشد. بر اساس نمودار ۲ (مقایسه میانگین  $\pm$  انحراف معیار تغییرات

دیابت‌زایی آن با میزان کلسیم داخل سیتوزول ارتباط داشته باشد.<sup>۱۱</sup> رادیکال‌های آزاد اکسیژن باعث فراگمانتاسیون DNA می‌گردد و با وارد شدن آسیب به DNA و تجزیه آنزیم پلی‌آدنوزین دی‌فسفات ریبوز (PARP) و پلیمراز شدن به دو جزء ۸۹ و ۲۴ کیلودالتون، سلول نمی‌تواند وارد مسیر ترمیم DNA شده و بنابراین وارد مسیر آپوپتوز می‌شود. از طرف دیگر، افزایش میزان کلسیم سیتوزول می‌تواند با تاثیر بر پتانسیل نفوذپذیری غشاء میتوکندری‌ها و خروج سیتوکروم C، منجر به القاء آپوپتوز و تخریب سلول‌های بتای پانکراس در نتیجه کاهش شدید ترشح انسولین و در نهایت افزایش قندخون شود.<sup>۱۲</sup>

در پایان پس از بیهوشی با مخلوط کتامین-زایلازین از تمام نمونه‌ها خونگیری از قلب به عمل آمد و سرم به دست آمده برای انجام آزمایشات بیوشیمیایی (آنزیم‌های کبدی و آلومین سرم) به آزمایشگاه انتقال یافت. همچنین از کبد بیوپسی گرفته شد و در فرمالدهید ۱۰٪ قرار گرفت و به منظور بررسی‌های هیستولوژیک و رنگ‌آمیزی با هماتوکسین-ئوزین به آزمایشگاه انتقال یافت. خون گرفته شده درون لوله آزمایش ریخته شد و در دمای آزمایشگاه به مدت ۱۰ دقیقه قرار گرفت، تا تشکیل لخته دهد.

نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دستگاه سانتریفوژ با دور ۴۰۰۰ rpm قرار گرفتند، تا سرم آن‌ها جدا شود. سرم‌ها توسط سمپلر به لوله‌های اپندروف شماره‌گذاری شده منتقل گردیده و در فریزر  $20^{\circ}\text{C}$  قرار گرفتند. سپس نمونه‌ها جهت اندازه‌گیری میزان آلومین سرم و آنزیم‌ها تحویل آزمایشگاه گردید. اندازه‌گیری آلومین و آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز به وسیله ALT, AST, Albumin commercial kits (Pars Azmoon Inc., Tehran, Iran) به روش اسپکتوفتومتری (DR 6000™ UV VIS Spectrophotometer with RFID Technology) انجام شد. برای بررسی تغییرات آنزیم‌های کبدی و میزان آلومین در گروه‌های مختلف بر اساس آزمون One-way ANOVA و آزمون تکمیلی Tukey تحت نرم‌افزار SPSS, version 20 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) با یکدیگر مقایسه شدند. نتایج آزمایش‌ها به صورت  $\text{Mean}\pm\text{SD}$  گزارش شد. مرز معنادار بودن ( $P\leq 0/05$ ) در نظر گرفته شد. در نهایت هیستوگرام‌های مربوطه با استفاده از نرم‌افزار Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) رسم گردید.

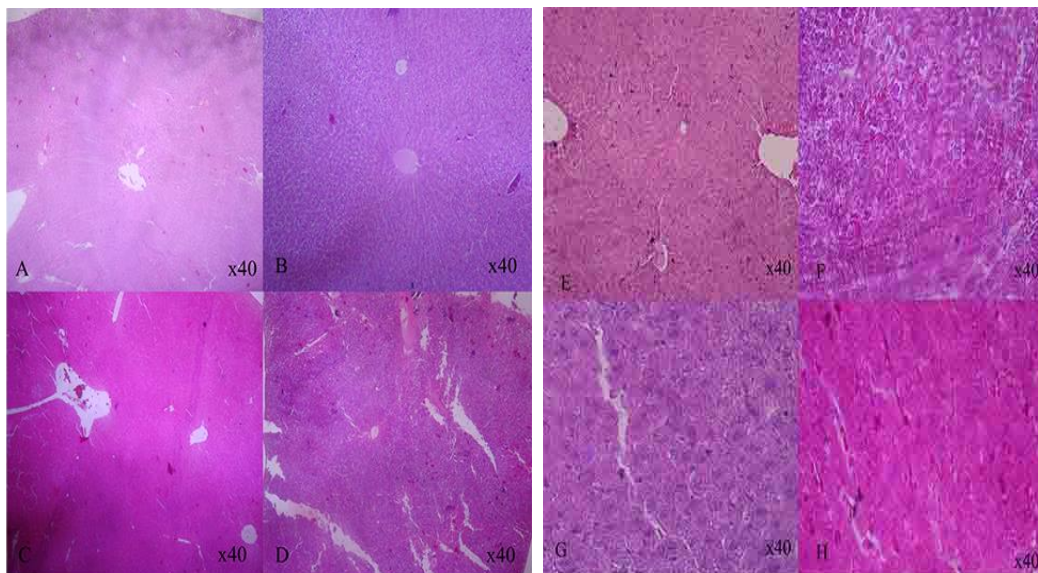
مناسب، اما در فضای سینوزویدی مقداری اتساع و خون دیده می‌شود. هسته هپاتوسیت‌ها بسیار روشن و سیتوپلاسم آن‌ها پررنگ شده است. مطالعه بافتی کبدهای رت‌های مورد آزمایش نشان داد، رت‌هایی که تحت گاوژ ریتالین با دوزهای مختلف به مدت ۳۰ روز بوده‌اند، فیروز اطراف عروق (+۲)، فیروز متوسط تا ضعیف بین لبولی و ارتشاح سلول‌های آماسی اطراف عروق مشاهده گردید. در شکل B که مربوط به تجربی ۱ می‌باشد، ستون‌های هپاتوسیت‌ها فاقد نظم بوده و هپاتوسیت‌ها دارای درجات مختلفی از تغییر و واکوئول دار شدن هستند. فضای پورتال تحلیل رفته و ورید مرکز لبولی دارای اندازه‌های نابرابر می‌باشد. در شکل C و D درجات شدیدی از تغییرات مشاهده می‌گردد.

نظم بافت از بین رفته و در بافت از هم گسیختگی نمایان است. ورید مرکز لبولی متسع و فضای سینوزویدی زیاد و پر خون است. هپاتوسیت‌ها تغییرات دژنراتیو و واکوئولی دارند. فضای پورتال کاملاً تحلیل رفته و در اکثر نواحی مشاهده نمی‌شود (شکل ۱). در شکل‌های E, F, G و H که شامل گروه شاهد و دیابتی‌ها می‌باشد. درجات شدیدی از تغییرات مشاهده می‌گردد. نظم بافت از

SGPT بین گروه‌های مورد ارزیابی) را نتایج نشان می‌دهد، افزایش معناداری در مقدار SGPT سرم گروه تجربی ۱ و ۴ نسبت به کنترل و شاهد و افزایش معناداری در مقدار SGPT سرم، تجربی ۲ و ۳ نسبت به کنترل دیده شد.

در سایر گروه‌های دیابت نیز افزایش معناداری در مقدار SGPT سرم نسبت به شاهد مشاهده گردید. طبق نمودار ۳ مقایسه میانگین  $\pm$  انحراف معیار تغییرات SGOT بین گروه‌های مورد ارزیابی، نتایج نشان می‌دهد، افزایش معناداری در مقدار SGOT سرم گروه تجربی ۱ و ۴ نسبت به کنترل و شاهد مشاهده نگردید و همچنین افزایش معناداری در مقدار SGOT، تجربی ۲ و ۳ نسبت به کنترل دیده می‌شود و در سایر گروه‌های دیابت نیز افزایش معناداری در مقدار SGOT سرم نسبت به شاهد مشاهده گردید.

بر طبق نتایج حاصل از شکل ۱، مطالعات میکروسکوپی بافت کبد رت نشان داد که در کبد تمام رت‌های کنترل که تحت تزریق داخل صفاقی سرم فیزیولوژی قرار داشتند، ارتشاح سلول‌های آماسی اطراف عروق مشاهده گردید، شکل A بیانگر این حالت می‌باشد. در شکل A که مربوط به گروه کنترل می‌باشد، آرایش هپاتوسیت‌ها



شکل ۱: A گروه کنترل، آرایش هپاتوسیت‌ها مناسب می‌باشد، B گروه تجربی یک، تحلیل رفتن فضای پورتال را نشان می‌دهد. C و D گروه تجربی دو، هپاتوسیت‌ها تغییرات دژنراتیو و واکوئولی دارند (با بزرگ‌نمایی X40). E گروه شاهد، آرایش هپاتوسیت‌ها مناسب نمی‌باشد، F گروه تجربی چهارم، تحلیل رفتن فضای پورتال را نشان می‌دهد. G و H گروه تجربی پنجم و ششم، هپاتوسیت‌ها تغییرات دژنراتیو و واکوئولی دارند (با بزرگ‌نمایی X40)

جدول ۱: توزیع میانگین متغیرهای مورد بررسی

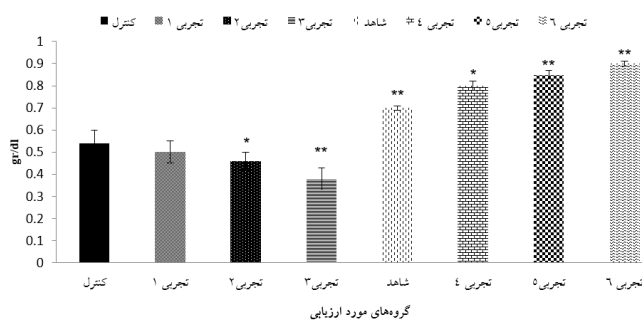
متغیرها	آسپاراتات آمینوترانسفراز سرم U/lit	آلانین آمینوترانسفراز سرم U/lit	آلبومین سرم g/dl
کنترل	۷۰/۰۲±۴/۲	۵۵/۴±۴/۴۳	۰/۵۴±۰/۰۶
تجربی ۱	۷۱/۲±۵/۲	۵۶/۴±۳/۴	۰/۵۰±۰/۰۵
تجربی ۲	۷۵/۴±۴/۸*	۵۹/۵±۲/۱*	۰/۴۶±۰/۰۴*
تجربی ۳	۷۷/۸±۵/۱**	۶۶/۶±۳/۶**	۰/۳۸±۰/۰۵**
شاهد	۸۲/۰۴±۳/۷*	۷۹/۴±۳/۰۳	۰/۷±۰/۰۱**
تجربی ۴	۸۴/۸۷±۴/۰۰	۸۰/۱۱±۲/۲	۰/۸±۰/۰۲*
تجربی ۵	۸۵/۳±۴/۱۵**	۸۱/۹±۲/۹۲**	۰/۸۵±۰/۰۲**
تجربی ۶	۸۸/۴۵±۵/۷**	۸۳/۷±۳/۲**	۰/۹±۰/۰۱**

با تست One-way ANOVA و آزمون تکمیلی Tukey

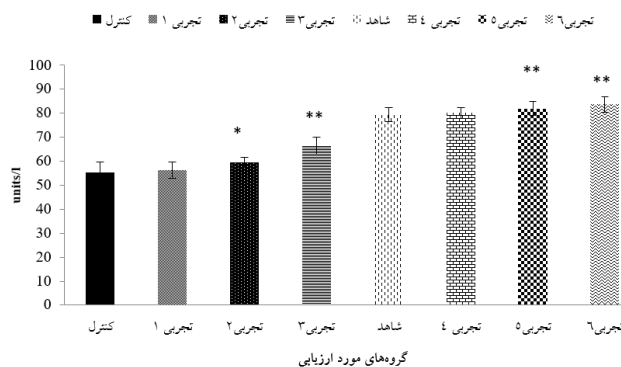
بین رفته و در بافت از هم گسیختگی نمایان است. ورید مرکز لوبولی متسع و فضای سینوزویدی زیاد و پر خون است. هپاتوسیت‌ها تغییرات دژنراتیو و واکوئولی دارند. فضای پورتال کاملاً تحلیل رفته و در اکثر نواحی مشاهده نمی‌شود.

### بحث

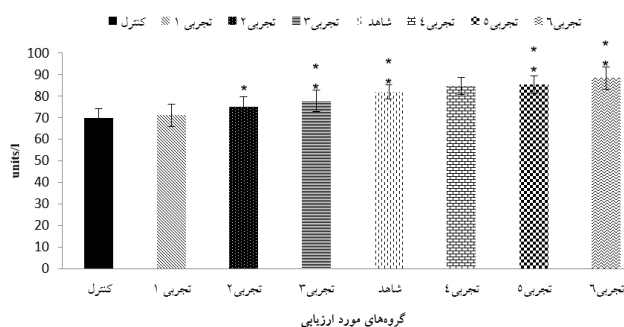
در مطالعه حاضر مصرف خوراکی ریتالین به صورت درازمدت به علت اختلال در تولید و ترشح آلبومین باعث عدم تعادل میزان آلبومین سرم و کاهش معنادار آن در گروه‌های تجربی ۲ و ۳ با دوزهای ۵ و ۱۰ mg/kg نسبت به کنترل گردید اما در گروه‌های تجربی ۵ و ۶ به دلیل دیابتی بودن آلبومین سرم افزایش معناداری نیافت چرا که در بیماری دیابت کلیه‌ها نیز دچار اختلال شده و پروتئین بیشتری دفع کرده و بدن را مجبور به جبران کمبود پروتئین کرده و میزان آلبومین نیز افزایش می‌یابد اما مصرف ریتالین تغییر چشمگیری بر گروه‌های دیابتی نداشت. همچنین در دوز ۲/۵ هیچ تغییر معناداری در گروه تجربی ۲ در میزان آلبومین مشاهده نگردید چراکه مقدار دوز ۲/۵ mg/kg دوز آسیب‌رسان به بدن برای افراد پیش فعال نیست (جدول ۱). به علت وجود خاصیت آمفتمین و بر هم زدن



نمودار ۱: تغییرات آلبومین بین گروه‌های مورد ارزیابی. \*\* و \*\*\* نشان‌دهنده معنادار بودن بین گروه‌های مورد بررسی در سطح  $P \leq 0.05$  و  $P \leq 0.001$  می‌باشد. با تست One-way ANOVA و آزمون تکمیلی Tukey



نمودار ۲: تغییرات SGPT بین گروه‌های مورد ارزیابی. \*\* و \*\*\* نشان‌دهنده معنادار بودن بین گروه‌های مورد بررسی در سطح  $P \leq 0.05$  و  $P \leq 0.001$  می‌باشد. با تست One-way ANOVA و آزمون تکمیلی Tukey



نمودار ۳: تغییرات SGOT بین گروه‌های مورد ارزیابی. \*\* و \*\*\* نشان‌دهنده معنادار بودن بین گروه‌های مورد بررسی در سطح  $P \leq 0.05$  و  $P \leq 0.001$  می‌باشد. با تست One-way ANOVA و آزمون تکمیلی Tukey

دهنده پیدایش نوعی از علائم روان‌پریشی در بیماران اسکیزوفرنی پس از سوء مصرف متیل‌فنیدیت تزریقی می‌باشد که حتی درمان آنتی‌سایکوتیک بیماری زمینه نیز نمی‌تواند از بروز آن جلوگیری کند. این مورد وجود دو نوع سایکوز فانکشنال (ناشی از بیماری اسکیزوفرنی) و سایکوز ارگانیک (ناشی از مصرف متیل‌فنیدیت) را در یک بیمار نشان می‌دهد، این تحقیق نیز به عوارض دیگر ریتالین در بدن پرداخته است.<sup>۱۶</sup> با استناد به مباحث تحقیقاتی فوق نیز، ریتالین با ایجاد بی‌اشتهایی، خستگی و بی‌خوابی باعث اختلال در میزان آنزیم‌های کبدی از جمله SGPT و SGOT می‌شود.<sup>۱۷</sup>

مطالعه اخیر دارای چند محدودیت می‌باشد، از جمله تفاوت موجود در بین مداخلات انجام شده در میزان آلبومین، GSOT، GSPT بین گروه‌ها و تلفات حاصل از گاوژ ریتالین در موش‌های رت و همچنین مهم‌ترین و شاید اصلی‌ترین نقطه ضعف این مطالعه عدم بررسی پاتولوژی کبد می‌باشد که در مقاله‌ای دیگر شرح داده خواهد شد. همچنین مطالعه حاضر نیز دارای نقاط قوت نیز بوده است. انجام متآنالیز بر روی نمونه‌های حیوانی، با توجه به این‌که مناسب‌ترین نوع مطالعه برای نشان دادن رابطه علت و معلولی، مطالعات کارآزمایی حیوانی می‌باشند، بنابراین انجام متآنالیز بر روی نتایج حاصل از آن‌ها منجر به نتیجه‌گیری کامل‌تر در زمینه بررسی تاثیر ریتالین بر میزان آلبومین خون و برخی آنزیم‌های کبدی و بافت کبد گردید. به‌طور کلی بر اساس سوابق پژوهش‌های انجام شده، این مطالعه، اولین گزارشی است که نشان‌دهنده اثر ریتالین بر میزان آلبومین سرم و برخی آنزیم‌های کبدی و بافت کبد در موش‌های سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین است، که طی ۳۰ روز (دراژمدت)، توانسته است عوارضی چون کاهش میزان آلبومین سرم افزایش میزان آنزیم‌های کبدی را به‌دنبال داشته باشد و علت انتخاب دوره درازمدت این است که، در طی گاوژ دارو اثرات مخرب خود را در بدن بگذارد. بنابراین با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر، دوز ۲/۵ mg/kg ریتالین از عوارض جانبی کمتری برخوردار بود و آسیب جدی به بافت کبد وارد نکرده و باعث عدم تعادل آنزیم‌های کبدی و آلبومین نیز نشده است.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل از بخشی از پژوهش‌های کارشناسی ارشد دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان با شماره (۱۴۲۳۰۵۱۹۹۳۲۰۱۲) می‌باشد بدینوسیله از تمام افرادی که ما را در این پروژه همیاری کرده‌اند سپاسگزاری می‌شود.

مکانیسم عمل آمینوترانسفرازها، هرچه دوز دارو بیشتر می‌شد میزان آنزیم‌های کبدی نیز افزایش می‌یافت. استرس اکسیداتیو از طریق افزایش بیان ژن فاکتور رشد در سلول‌های اندوتلیال، مزانشیمال در بافت کبد سبب افزایش میزان آنزیم‌های کبدی می‌گردد و همچنین سبب افزایش بیان ژن فاکتورهای رشدی مختلف از جمله  $TGF-\beta$  و CTGF و PDGF در سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های مزانشیمی، فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها می‌شوند.<sup>۱۳</sup> در گروه‌های تجربی دیابتی نیز میزان آنزیم‌های کبدی نسبت به شاهد افزایش معناداری یافت که به‌علت وجود دیابت تیپ ۱ که با تخریب سلول‌های بتای پانکراس با استرپتوزوتوسین می‌باشد، ایجاد شده است (شکل ۱). Haghghi و همکارانش در مقاله‌ای تحت عنوان بررسی اثر خوراکی ریتالین بر میزان آلبومین خون و برخی آنزیم‌های کبدی بیان داشتند که مصرف خوراکی ریتالین باعث بر هم زدن تعادل آنزیم‌های کبدی و افزایش میزان آلبومین خون گردید و در تحقیق آن‌ها تقسیم‌بندی گروه‌ها با تقسیم‌بندی گروه‌های تحقیق حاضر یکسان بوده است.<sup>۱۴</sup>

Fazelipour و همکاران به اثر متیل‌فنیدیت هیدروکلراید بر بافت تخمدان و سطح گنادوتروپین‌های هیپوفیز موش‌های آزمایشگاهی نابالغ پرداختند و بیان داشتند که اختلالات بیش‌فعالی و ADHD یکی از شایع‌ترین اختلالات روانپزشکی است. داروی ریتالین یا متیل‌فنیدیت هیدروکلراید از جمله داروهایی است که به‌صورت گسترده و طولانی‌مدت در کودکان برای درمان این اختلال به‌کار می‌رود. این مطالعه به‌منظور تعیین اثر متیل‌فنیدیت بر بافت تخمدان و سطح گنادوتروپین‌های هیپوفیز موش‌های آزمایشگاهی ماده نابالغ انجام شد. نتیجه‌گیری حاصل از مطالعه آن‌ها نشان داد که در معرض قرارگیری موش‌های نابالغ با متیل‌فنیدیت هیدروکلراید منجر به کاهش وزن بدن، کاهش رشد تخمدان‌ها، تغییر در هورمون‌های تخمدان‌ها، کاهش در گنادوتروپین‌های هیپوفیز و تغییرات در ساختار بافتی تخمدان می‌شود که این تحقیق نشان‌دهنده یکی از عوارض ریتالین در بدن می‌باشد.<sup>۱۵</sup>

Ghaffarinejad در مقاله خود تحت عنوان گزارش یک مورد از تزریق قرص متیل‌فنیدیت (ریتالین)، تشدید علائم اسکیزوفرنیا یا اختلال روانی مجزا پرداختند، متیل‌فنیدیت از جمله آفتمین‌های کلاسیک می‌باشد که مصرف آن ممکن است باعث ایجاد یا تشدید علائم روان‌پریشی در بیماران اسکیزوفرنی شود. این گزارش نشان

## References

- Jordan CJ, Andersen SL. attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): methylphenidate (ritalin) and dopamine. In: Byrne C, Castelnovo S, Tomalin G, Williams J, editors. Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. Oxford, UK: Elsevier; 2016.
- Tehrani-pour M, Behnam Rassouli M, Rahimi A. Maternal diabetes proliferate the choroid plexus and enlarge the lateral ventricle in brain of new born rats. *Soc Endocrinol BES Harrog* 2008;2:142-7.
- Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol* 2003;70(2):83-244.
- Adjei A, Teuscher NS, Kupper RJ, Chang WW, Greenhill L, Newcorn JH, et al. Single-dose pharmacokinetics of methylphenidate extended-release multiple layer beads administered as intact capsule or sprinkles versus methylphenidate immediate-release tablets (Ritalin®) in healthy adult volunteers. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24(10):570-8.
- Keane H. Pleasure and discipline in the uses of Ritalin. *Int J Drug Policy* 2008;19(5):401-9.
- Lu CK, Kuang TM, Chou JC. Methylphenidate (Ritalin)-associated cataract and glaucoma. *J Chin Med Assoc* 2006;69(12):589-90.
- Singh I. Doing their jobs: mothering with Ritalin in a culture of mother-blame. *Soc Sci Med* 2004;59(6):1193-205.
- Fleary SA, Heffer RW, McKyer EL. Dispositional, ecological and biological influences on adolescent tranquilizer, Ritalin, and narcotics misuse. *J Adolesc* 2011;34(4):653-63.
- Haertling F, Mueller B, Bilke-Hentsch O. Effectiveness and safety of a long-acting, once-daily, two-phase release formulation of methylphenidate (Ritalin® LA) in school children under daily practice conditions. *Atten Defic Hyperact Disord* 2015;7(2):157-64.
- Bolbol Haghighia N, Molzemi S, Aminian M, Molzemi Sh. Effects of tramadol on alanine and aspartate aminotransferase. *Govaresh* 2016;21(2):104-9.
- Guneli E, Tugyan K, Ozturk H, Gumustekin M, Cilaker S, Uysal N. Effect of melatonin on testicular damage in streptozotocin-induced diabetes rats. *Eur Surg Res* 2008;40(4):354-60.
- Zhang B, Shen Q, Chen Y, Pan R, Kuang S, Liu G, et al. Myricitrin Alleviates Oxidative Stress-induced Inflammation and Apoptosis and Protects Mice against Diabetic Cardiomyopathy. *Sci Rep* 2017;7:44239.
- Lund BO, Miller DM, Woods JS. Mercury-induced H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production and lipid peroxidation in vitro in rat kidney mitochondria. *Biochem Pharmacol* 1991;42 Suppl:S181-7.
- Bolbol Haghighi N, Molzemi S, Karimi M, Molzemi Sh. Effect of ritalin on blood albumin and liver enzymes in rat. *Govaresh* 2016;20(4):237-42.
- Fazelipour S, Tootian Z, Mohammadzadeh Kazergah F, Kiaie B, Chegini HR, Mohammadzadeh Kazergah A, et al. Effect of methylphenidate hydrochloride on ovarian and pituitary gonadotropin hormone in peripubertal mice. *J Gorgan Univ Med Sci* 2013;15(1):12-8.
- Ghaffarinejad A, Kheradmand A. Reporting a case of injecting methylphenidate (ritalin) tablets, intensified symptoms of schizoph-renia or induce separate mental disorder? *Addict Health* 2009;1(2):111-4.
- Caballero J, Darsey EH, Walters F, Belden HW. Methylphenidate extended-release oral suspension for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a practical guide for pharmacists. *Integr Pharm Res Pract* 2017;6:163-71.

## Effect of Ritalin on liver histology and some liver enzymes in streptozotocin-safe and diabetic rats

Sahar Molzemi M.Sc.<sup>1</sup>  
Nahid Bolbolhaghghi M.Sc.<sup>2\*</sup>  
Mabobeh Sedighi M.D.<sup>1</sup>  
Mahbobeh Hadizade Bazaz  
Ph.D.<sup>3</sup>  
Gholam Hassan Vaezi Ph.D.<sup>3</sup>

1- Department of Laboratory Sciences, School of Medicine, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.  
2- Department of Nursing and Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Shahrood University of Medical Sciences, Shahrood, Iran.  
3- Department of Biology, Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, Iran.

\* Corresponding author: Shahrood University of Medical Sciences, School of Nursing and Midwifery, Shahrood, Iran.  
Tel: +98- 23- 32394499  
E-mail: nbhaghghi349@yahoo.com

### Abstract

Received: 22 Jun. 2017 Revised: 29 Jan. 2017 Accepted: 6 May 2018 Available online: 14 May 2018

**Background:** Ritalin has properties similar to amphetamines and is therefore used arbitrarily. The purpose of this study was to investigate the effect of ritalin on liver histology and some liver enzymes in streptozotocin-safe and diabetic rats.

**Methods:** This experimental study was conducted in September 2012 at Islamic Azad University, Damghan Branch, Iran. In this research, 80 male rats were divided into 8 groups of 10 rats, which included: control group consisting of healthy rats and experimental groups 1, 2 and 3 (healthy+ritalin), which ritalin was taken as daily gavage 2.5 mg/kg, as well as control group (diabetic) and experimental group 4, 5 and 6 (diabetic+ritalin) after 2 months of diabetic ritalin at doses of 2.5 and 5 mg/kg as daily gavages up to 30 days. At the end of the prescribed day, the rats were anesthetized and after sampling from the heart, samples were taken from the liver and samples were delivered to the laboratory.

**Results:** Significant decrease in albumin levels of experimental groups compared to control group ( $P < 0.05$ ) and significant increase in aspartate transaminase and alanine aminotransferase enzymes in all experimental groups compared to control group was observed. The rat liver tissue study showed that rats that had been exposed to different doses of ritalin for 30 days, had fibrosis around the arteries (2+), moderate to weak fibrosis, and infiltration of inflammatory cells around the arteries. In experimental groups (diabetic+ritalin), hepatocyte columns have no regularity compared to control.

**Conclusion:** Oral consumption of ritalin caused a disturbance in the balance of liver enzymes and elevated serum albumin levels in healthy and diabetic rats. In the experimental groups (healthy ritalin) and (diabetic+ritalin), the higher the dose of the drug, the increased levels of liver enzymes as compared to the diabetic group. Severe degrees of tissue alteration are observed in the group (diabetic+ritalin). The texture of the tissue in the group (diabetic+ritalin) disappeared and appeared in the texture of the disintegration.

**Keywords:** enzymes, methylphenidate, liver, serum albumin.