مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۶، شماره ۳، پاییز ۹۵، صفحات ۱۳۵ تا ۱۴۱

Original Article

مطالعه تغییرات هیستومتریک، هیستوپاتولوژیک و عملکرد بیوشیمیایی کبد در موش سوری نژاد Balb/c تیمار شده با متیل فنیدیت

نیوشا جمشیدی طاری[۱]، سیمین فاضلی پور[۲]، علی لوئی منفرد[۳]، زهرا طوطیان[۴]

[۱] دانشجوی پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران ، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران ، ایران
[۲] استاد، گروه آناتومی، واحد علوم پزشکی تهران ، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران ، ایران
[۳] دانشیار، گروه علوم پایه، دانشکده پیرادامپزشکی، دانشگاه ایلام
[۴] استاد، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران

چکیده

سابقه و هدف: *متیل فنیدیت (ریتالین) دارویی از دسته محرک‌های مغزی است که در درمان بیش فعالی همراه با نقص توجه، نارکولپسی و سندروم تاکی کاردی وضعیتی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این تحقیق، اثر متیل فنیدیت بر روی تغییرات کبد بررسی شد.*

روش بررسی: *در این مطالعه تجربی، ۲۴ سر موش سوری نر به صورت تصادفی به ۱ گروه کنترل و ۲ گروه تجربی تقسیم شدند. در گروه‌های تجربی از ریتالین به میزان ۲ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، به صورت گاواژ و به مدت ۴۰روز استفاده شد. در پایان دوره پس از بیهوشی حیوانات، نمونه‌های بافتی کبد تهیه و تغییرات بافت آن با استفاده از میکروسکوپ نوری بررسی شد. همچنین پس از جمع آوری و جدا کردن سرم خون، میزان فعالیت آنزیم‌های مرتبط با کارکرد کبد تحلیل شد. داده‌ها با استفاده از آزمون ANOVA تحلیل شدند و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.*

یافته‌ها: *تجویز متیل فنیدیت در غلظت‌های مختلف سبب کاهش معنی‌دار قطر هپاتوسیت‌ها، کاهش قطر هسته هپاتوسیت‌ها، افزایش اندازه سینوزوئیدهای کبدی، نکروز و پرخونی ورید مرکز لوبولی شد. همچنین در گروه‌های تیمار، ارتشاح گلبول‌های سفید تک هسته‌ای در پارانشیم کبد مشاهده شد. به علاوه، میزان تغییرات آنزیم‌های مرتبط با عملکرد بیوشیمیایی کبد در گرو ه‌های تجربی، افزایش معنی‌دار ی را نشان داد.*

نتیجه‌گیری: *با توجه به نتایج تحقیق، پیشنهاد می‌شود به ویژه در بیماران مبتلا به نارسایی‌های کبدی، از تجویز داروی فوق صرف نظر شود.*

واژگان کلیدی: *متیل فنیدیت، آنزیم، کبد، موش سوری.*

مقدمه

متیل فنیدیت (ریتالین) دارویی از دسته محرک‌های مغزی است که در درمان بیش فعالی همراه با نقص توجه (ADHD: Attention deficit hyperactivity disorder)، نارکولپسی و سندروم تاکی کاردی وضعیتی کاربرد دارد (۳-۱). بیشتر از ۹۰٪ کودکان مبتلا به بیماری ADHD با متیل فنیدیت درمان می‌شوند (۴). این بیماری به طور تقریبی در ۷ تا ۱۶ درصد افراد بین سنین ۸ تا ۱۹ سال در امریکا دیده می‌شود و در مردان به میزان بیشتری قابل تشخیص است (۶-۴). هم چنین این اختلال در تعدادی از بزرگسالان نیز در ادامه اختلالات دوران کودکی دیده می‌شود. معمول‌ترین فرم دارویی متیل فنیدیت هیدروکلراید، قرص‌های خوراکی است که در دو نوع ۱۰ و ۲۰ میلی گرمی در دسترس است. این ماده به صورت پودر کریستالی، سفیدرنگ و بدون بو است که محلول در آب و متانول است. این دارو ضمن پایداری و ثبات مغزی

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، سیمین فاضلی پور
(**email**: Simin_fazelipour@yahoo.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۹۴/۱۰/۲۹
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۵/۱/۲۵

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]

برای کنترل علایم نامطلوب، از جمله عدم تمرکز، نقص توجه و اختلال بیش فعالی به کار می‌رود (۲،۱).

با توجه به مصرف گسترده متیل فنیدیت، هنوز در رابطه با بی‌خطر بودن آن و همچنین عوارض مصرف خودسرانه و یا سوء مصرف آن اطلاعات دقیقی در دسترس نیست. مروری بر مطالعات گذشته بیانگر اثرات مخرب این ماده شیمیایی بر روی برخی از اعضای بدن است. به عنوان مثال، در مطالعه‌ای کاهش معنی‌دار وزن بدن موش‌های تیمار شده با متیل فنیدیت هیدروکلراید گزارش شده است (۷). همچنین مصرف مزمن متیل فنیدیت موجب اختلال در رشد حیوانات (۸) و یا انسان (۹) می‌شود. به علاوه، تیمار موش سوری با متیل فنیدیت هیدروکلراید موجب بروز تغییرات غیرطبیعی در ساختار بیضه می‌شود (۱۰).

مطالعات فارماکوکینتیکی نشان داده است که محل عمده متابولیسم متیل فنیدیت کبد است و این ماده متعاقب ورود به بدن در کبد به ریتالینیک اسید متابولیزه می‌شود (۱۱). پیک پلاسمایی این دارو پس از مصرف خوراکی بین ۱ تا ۳ ساعت و نیمه عمر آن ۱/۵ تا ۲/۵ ساعت است (۱۱). گزارش شده است که متعاقب مصرف متیل فنیدیت، هپاتوتوکسیسیتی شدید عارض می‌شود (۱۲).

Mehta و همکارانش (۱۹۸۴) گزارش کردند که تجویز متیل فنیدیت موجب افزایش غیرطبیعی پارامترهای کبد می‌شود (۱۳). علاوه بر این Manjanatha و همکارانش (۲۰۰۹) دریافتند که این دارو موجب بروز روندهای موتاژنیک در کبد حیوانات آزمایشگاهی نمی‌شود (۱۴). همچنین Witt و همکارانش گزارش کردند که این دارو اثرات هیستوپاتولوژیک بر روی قلب، مغز و کبد ندارد (۱۵). در تحقیقی، Gomes و همکاران(۲۰۰۹) دریافتند که تجویز متیل فنیدیت در مدل موش صحرایی، سبب تولید رادیکال‌های آزاد و ترشح سوپراکسید می‌شود (۱۶).

در یک بررسی، Martins و همکارانش (۲۰۰۶) گزارش کردند که تیمار کردن موش‌های صحرایی با متیل فنیدیت می‌تواند موجب القای استرس اکسیداتیو شود (۱۷). در تحقیق دیگری، Manjanatha و همکارانش (۲۰۰۸) گزارش کردند که مصرف متیل فنیدیت در موش سوری موجب بروز هیپرتروفی کبد می‌شود(۱۸). همچنین، Lewis و همکاران (۲۰۰۷) دریافتند که مصرف خودسرانه و طولانی مدت متیل فنیدیت موجب وقوع هپاتیت خودایمن در مردان می‌شود (۱۹). به علاوه، Tong و همکاران در سال ۲۰۱۵ به این نتیجه رسیدند که در بیماران تحت درمان با متیل فنیدیت، وقوع هپاتوتوکسیسیتی حتمی است (۲۰). با توجه به اهمیت کبد به عنوان عضو حیاتی برای متابولیسم ترکیبات شیمیایی، از جمله متیل فنیدیت هیدرو کلراید، دراین پژوهش تغییرات بافتی و عملکرد بیوشیمیایی کبد در موش سوری تحت درمان با متیل فنیدیت مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روشها

در این مطالعه تجربی، ۲۴ سر موش سوری نر نژاد Balb/C از موسسه تحقیقاتی رازی تهیه و به آزمایشگاه دانشکده انتقال داده شدند. ابتدا موش‌ها نشان دار شده و در اطاق حیوانات با درجه حرارت ۳±۲۱ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۵۵-۴۵ درصد، ۱۲ ساعت روز و ۱۲ ساعت شب نگهداری شدند. حیوانات دسترسی مداوم به آب و غذا داشتند. سپس حیوانات به صورت تصادفی به ۱ گروه کنترل و ۲ گروه تجربی تقسیم شدند. در گروه های تجربی از ریتالین هیدروکلراید به صورت محلول در آب مقطر به میزان ۲ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن (۱۰)، به صورت گاواژ و به مدت ۴۰ روز استفاده شد. در پایان آزمایش، حیوانات با استفاده از کلروفرم بیهوش و کبد آنها از بدن خارج، سپس نمونه‌های بافتی کبد تهیه و تغییرات ساختاری آن با استفاده از میکروسکوپ نوری بررسی شد. برای مطالعه بافت شناسی در مورد همه گروه‌ها بلافاصله پس از خارج کردن کبد، نمونه‌هایی به ضخامت حداکثر ۰/۵ سانتی‌متر از لوب مربعی آن تهیه و جهت ثبوت در فرمالین ده درصد قرار داده شد. با استفاده از روش‌های متداول تهیه مقاطع بافتی، از نمونه‌ها برش‌هایی به ضخامت ۵ میکرون تهیه و به روش H&E رنگ‌آمیزی شدند. سپس هر گونه تغییر بافتی ایجاد شده در کبد همه گروه‌ها مشاهده و ثبت شد. جهت مطالعه هیستومتری کبد، از مقاطع رنگ آمیزی شده، به صورت تصادفی ۸ مقطع در نظر گرفته شد و از هر مقطع سه میدان دید انتخاب و به کمک فتومیکروسکوپ عکس‌برداری شد. با استفاده از تصاویر به دست آمده در هر میدان دید، قطر هپاتوسیت‌ها، قطر هسته هپاتوسیت‌ها و اندازه سینوزوئیدهای کبدی در همه گروه‌ها به طور یکسان با استفاده از نرم افزار Motic اندازه‌گیری و نتایج حاصله مورد تحلیل آماری قرار گرفت. برای تعیین وسعت ارتشاح گلبول‌های سفید تک هسته‌ای در پارانشیم کبد از سیستم Knodell´s HAI scores system استفاده شد. در این روش، شدت التهاب با استفاده از چهار مرحله رتبه‌بندی می‌شود:

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]

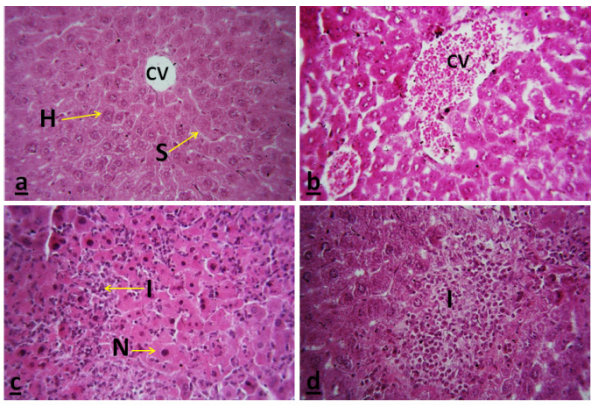
الف) نکروز در اطراف فضای پورت (درجه ۰ تا ۱۰)، ب) دژنرسانس داخل لوبولی همراه با نکروز موضعی (درجه۰ تا ۴)، پ) التهاب در نواحی پورتال (درجه۰ تا ۴) و ت) فیبروز کبدی (درجه۰ تا ۴). شاخص کل Knodell از طریق محاسبه کردن مجموع مراحل فوق الذکر (محدوده بین۰ و ۲۲) محاسبه شد (۲۱).

همچنین نمونه‌های خون جمع آوری و پس از جدا کردن سرم، میزان فعالیت آنزیم‌های مرتبط با کارکرد کبد تحلیل شد. برای مطالعه بیوشیمیایی، بلافاصله پس از بیهوشی، با استفاده از سرنگ انسولین و روش پانکسیون قلب از حیوانات خون‌گیری به عمل آمد. سپس برای جداسازی سرم، نمونه‌های خون با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند. سرم‌ها جهت اندازه‌گیری میزان فعالیت آنزیم‌های کبدی آسپارتات آمینوترانسفراز (ALT)، آلانین آمینوترانسفراز (AST) و آلکالن فسفاتاز (ALP) به روش آنزیمی (IFCC) با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر (Shimadzu, Model AA200 Tokyo, Japan) و کیت‌های کلریمتریک تجاری تهیه شده از شرکت زیست شیمی (تهران، ایران) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

برای تحلیل و مقایسه نتایج شاخص‌های کمی مربوط به هیستومتری و بیوشیمیایی مربوط به کبد، پس از آنکه داده‌ها از نظر آزمون تطابق با توزیع نظری بررسی شدند و مشخص شد که دارای توزیع نرمال هستند، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) استفاده شد و برای مقایسه وجود اختلاف معنی‌دار بین مشخصه‌های مختلف از آزمون Scheffe استفاده شد. داده‌ها به شکل میانگین و خطای معیار نشان داده شد و سطح معنی‌داری آنها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ساختار بافت شناسی کبد در موش‌های گروه شاهد شامل‌طناب‌های کبدی قرار گرفته به صورت شعاعی در اطراف ورید مرکزی بود، در حالی که مطالعه هیستومتری در گروه های تجربی نشان داد که تجویز متیل فنیدیت هیدروکلراید در غلظت‌های مختلف سبب کاهش معنی‌دار قطر هپاتوسیت‌ها، کاهش قطر هسته هپاتوسیت‌ها و افزایش مشخص اندازه سینوزوئیدهای کبدی می‌شود (شکل ۱، جدول۱). میزان کاهش یا افزایش شاخص‌های مذکور وابسته به دوز نبود؛ به عبارت دیگر از نظر یافته‌های هیستومتریک در بین گروه‌های دریافت کننده غلظت‌های ۲ و۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن متیل فنیدیت هیدروکلراید به مدت۴۰ روز، اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۱). در موش‌های دریافت کننده غلظت‌های۲ و۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم متیل فنیدیت هیدروکلراید به مدت۴۰روز، علاوه بر تغییرات هیستومتریک درج شده در جدول ۱ نکروز و پرخونی ورید مرکز لوبولی مشاهده شد (شکل‌های ۱ و ۲).



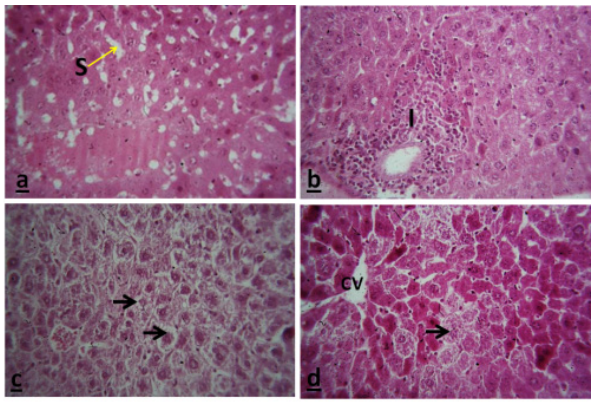
شکل ۱. ساختار بافت شناسی کبد. a) مقطع عرضی کبد در موش سوری گروه شاهد؛ در این بخش از تصویر اندازه طبیعی هپاتوسیت‌ها (H) و سینوزوئیدهای کبدی (S) دیده می‌شود. b) مقطع عرضی کبد در موش سوری تیمار شده با ۲ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم متیل فنیدیت به مدت ۴۰ روز؛ در این مقطع کاهش قطر هپاتوسیت، کاهش قطر هسته هپاتوسیت و همچنین افزایش اندازه سینوزوئیدهای کبدی به خوبی دیده می‌شود. همچنین پرخونی ورید مرکز لوبولی (CV) به خوبی مشهود است. c) مقطع عرضی کبد در موش سوری تیمار شده با ۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم متیل فنیدیت به مدت ۴۰ روز؛ در این مقطع نکروز سلول‌های کبدی (N) همراه با ارتشاح لوکوسیت‌های تک هسته‌ای (I) دیده می‌شود. d) مقطع عرضی کبد در موش سوری تیمار شده با ۱۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم متیل فنیدیت به مدت ۴۰ روز؛ در این مقطع ارتشاح گسترده‌تر لوکوسیت‌های تک‌هسته‌ای (I) دیده می‌شود. رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمایی ۴۰۰×.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]

جدول۱. اثرات قرارگیری در معرض غلظت‌های ۲ و ۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم متیل فنیدیت هیدروکلراید به مدت ۴۰ روز بر شاخص‌های هیستومتری کبد موش های سوری در مقایسه با گروه شاهد*

شاخص های هیستومتریک کبد	شاهد	۲ میلی گرم به ازای کیلوگرم متیل فنیدیت	۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم متیل فنیدیت
قطر هپاتوسیتها (میکرومتر)	۳/۸۶ ±۰/۰۶^{a}	۲/۱۲ ±۰/۰۳^{b}	۲/۰۶ ±۰/۰۸^{b}
قطر هسته هپاتوسیتها (میکرومتر)	۱/۲۴ ±۰/۰۴^{a}	۰/۸۹ ±۰/۰۱^{b}	۰/۸۶ ±۰/۰۳^{b}
اندازه سینوزوئیدهای کبدی (میکرومتر)	۲/۶۶ ±۰/۰۵^{a}	۵/۳۹ ±۰/۰۸^{b}	۵/۷۷ ±۰/۰۹^{b}

* اعداد به صورت میانگین ± خطای معیار گزارش شده‌اند. در هر ردیف حروف ناهماهنگ بیانگر وجود اختلاف معنی‌دار بین میانگین‌های‌گروه‌ها با یکدیگر است (P<۰/۰۵).



شـــــکل ۲. ساختار بافت شناسی کبد. a) مقطع عرضی کبد در موش سوری تیمار شده با ۲ میلی گرم به ازای کیلوگرم متیل فنیدیت به مدت ۴۰ روز؛ در این بخش از تصویر افـــزایش مشـــخص انـــدازه سینوزوئیدهای کبدی (S) دیده می‌شود. b) مقطع عرضی کبد در موش سوری تیمار شده با ۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم متیل فنیدیت به مدت ۴۰ روز؛ در این مقطع ارتشاح لوکوسیت های تک هسته ای (I) در ناحیه پورتال کبدی به خوبی دیده می‌شود. c) مقطع عرضی کبد در مـــوش سوری تیمار شده با ۲ میلی گرم به ازای کیلوگرم متیل فنیدیت به مدت ۴۰ روز؛ در این مقطع کاهش قطـــر هپاتوســـیت و کاهش قطـــر هســـته هپاتوســـیت‌ها (پیکان سیاه رنگ) دیده می‌شود. d) مقطع عرضی کبـــد در مـــوش سوری تیمار شده با ۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم متیل فنیدیت به مدت ۴۰ روز؛ در این مقطع تحلیل رفتن هپاتوسیت‌ها (پیکان سیاه رنگ) دیده مـــی‌شـــود. رنـــگ آمیـــزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمایی ۴۰۰×

از لحـــاظ وسعت ارتشاح گلبول‌هـــای سفید تک هسته‌ای در پارانشیم کبد، در گـــروه شـــاهد هیچ‌گونـــه ارتشـــاح گلبول‌های سفید تک هسته‌ای مشاهده نشد، در حـالی کـه در گروه‌های دریافت کننده غلظت‌های ۲ و۱۰ میلی گـرم به ازای کیلوگرم متیـل فنیـدیت هیدروکلراید به مدت۴۰ روز، ارتشاح گلبول‌های سفید تک هسته‌ای در پارانشـیم کبـد مشـاهده شـد (شـکل‌هـای ۱ و ۲، جدول ۲). از نظـر میـزان ارتشـاح گلبول‌های سفید تک هسته‌ای، در بـین گـروه‌هـای دریافـت کننده غلظـت‌هـای ۲ و۱۰ میلـی‌گـرم به ازای کیلوگرم متیـل فنیـدیت هیدروکلراید به مدت۴۰روز، اخـتلاف آمـاری معنـی داری مشاهده نشد (جدول ۲).

میزان تغییرات آنزیم‌های مرتبط با عملکرد بیوشـیمیایی کبـد در گروه‌های دریافت کننده غلظـت‌هـای ۲ و۱۰ میلـی‌گـرم به ازای کیلوگرم متیـــل فنیـــدیت هیدروکلراید به مدت۴۰روز نسـبت بـه گـروه شـاهد، افـزایش معنـی‌داری را نشـان داد (p<۰/۰۵) (جدول۳). ولی از نظر مقادیر سـرمی آنـزیم‌هـا، در بین گروه‌های دریافت کننده غلظت‌های ۲ و۱۰ میلـی گـرم به ازای کیلوگرم متیـــل فنیـــدیت هیدروکلراید به مدت ۴۰ روز، اختلاف آماری معنی داری مشاهده نشد (جدول ۳).

بحث

متیل فنیدیت پرمصرف‌ترین دارویی است که در کودکان مبتلا به ADHD استفاده می‌شود (۱). به علاوه، این دارو در بـالغین بدون ابتلا به ADHD و محصلین کالج به صورت داخل وریدی و داخل بینی نیز مصرف می‌شود (۴، ۳). از استفاده زیـاد ایـن دارو در بالغین چنین استنباط مـی شـود کـه در آینـده‌ای نـه چندان دور به عنوان یک داروی اعتیـادآور شـناخته شـود (۵، ۴). مطالعات قبلی نشـان داده‌انـد کـه متیـل فنیـدیت از نظـر ساختاری و دارویی شبیه به یکی از مواد مخدر مانند کوکـائین است و آسیب‌پـذیری آن در افـراد اسـتفاده کننـده، بـه علـت شباهت به کوکائین می‌تواند اثرات مشـابهی را در ایـن زمینـه ایجاد کند (۲۲). نظر به اینکه محـل عمـده متابولیسـم متیـل فنیدیت کبد است (۱۱)، در تحقیق حاضر اثرات تیمار بـا ایـن ماده شیمیایی بر روی ساختار و عملکرد کبد بررسی شد.

به طور کلی، نتایج مطالعه حاضر نشان داد کـه تیمار خوراکی متیل‌فنیدیت هیدروکلراید به میزان۲ و ۱۰ میلی‌گـــــــرم برکیلوگرم وزن بـــدن، موجـــب بروز تغییرات بافت شناسـی و بیوشیمیایی در کبد حیوانات تحت بررسی می‌شود. یافته‌هـای هیسـتومتریک تحقیق فعلـی بیـانگر کـاهش معنـی‌دار انـدازه قطـر هپاتوسیت‌ها، کاهش قطر هسته هپاتوسیت‌ها و افـزایش مشخص اندازه سـینوزوئیدهای کبدی بود. این تغییرات ممکن

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]

جدول ۲. ارزیابی شدت التهاب کبدی ناشی از قرارگیری در معرض ۲ و ۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم متیل فنیدیت هیدروکلراید به مدت ۴۰ روز درموش‌های سوری بر اساس شاخص کل Knodell

شاخص شدت التهاب کبدی	شاهد	۲ میلی گرم به ازای کیلوگرم متیل فنیدیت	۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم متیل فنیدیت
۱-۵ (التهاب خفیف)	۰[a]	۱/۷۵ ±۰/۰۲ [b]	۲/۳۹ ±۰/۰۶[b]
۶-۱۰ (التهاب متوسط)	۰[a]	۶/۸۸ ±۰/۰۵ [b]	۵/۳۸ ±۰/۰۷[b]
۱۱-۲۲ (التهاب شدید)	۰[a]	۱۰/۴۸ ±۰/۰۶ [b]	۱۴/۵۸ ±۰/۰۵[b]

* اعداد به صورت میانگین ± خطای معیار گزارش شده‌اند. در هر ردیف حروف ناهماهنگ بیانگر وجود اختلاف معنی‌دار بین میانگین‌های گروه‌ها با یکدیگر است (P<۰/۰۵).

جدول ۳. اثرات قرارگیری در معرض غلظت‌های ۲ و ۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم متیل فنیدیت هیدروکلراید به مدت ۴۰ روز بر روی مقادیر سرمی آنزیم‌های مربوط به عملکرد کبد در موش‌های سوری در مقایسه با گروه شاهد

مقادیر سرمی آنزیم‌های مربوط به عملکرد کبد	شاهد	۲ میلی گرم به ازای کیلوگرم متیل فنیدیت	۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم متیل فنیدیت
AST†(U/L)	۳۹/۸۴ ±۳/۴۵[a]	۴۶/۳۴ ±۱/۲۲[b]	۴۷/۹ ±۳/۵۸[b]
ALT§(U/L)	۹/۵۶ ±۰/۱۲[a]	۱۳/۲۴ ±۰/۵۵[b]	۱۴/۳۸ ±۰/۴۸[b]
ALP¶(U/L)	۴۷/۹۳ ±۴/۵۵[a]	۶۹/۱۱ ±۵/۶۵ [b]	۷۷/۰۷ ±۸/۴۸ [b]

* اعداد به صورت میانگین ± خطای معیار گزارش شده‌اند. در هر ردیف حروف ناهماهنگ بیانگر وجود اختلاف معنی‌دار بین میانگین‌های گروه‌ها با یکدیگر است (P<۰/۰۵).
†آسپارتات ترانسفراز: AST؛ §آلانین‌ترانسفراز: ALT؛ ¶آلکالین فسفاتاز: ALP

است به دلیل بروز تغییرات پاتولوژیک از جمله نکروز و تحلیل رفتن سلول های کبدی متعاقب تیمار با این دارو باشند. این یافته‌ها در راستای نتایج Tong و همکارانش در سال ۲۰۱۵ مبنی بر بروز تغییرات پاتولوژیک از جمله نکروز و تحلیل رفتن سلول‌های کبدی متعاقب مسمومیت با متیل‌فنیدیت هیدروکلراید در یک پسر بچه ۱۲ساله است (۲۰). برخلاف این نتیجه گیری، Witt و همکارانش در سال ۲۰۱۰ گزارش کردند که این دارو اثرات هیستوپاتولوژیک بر روی قلب، مغز و کبد ندارد (۱۵). از جمله دلایل عدم مطابقت نتایج این مطالعه با تحقیق حاضر، ممکن است کوتاه بودن طول دوره آزمایش در مطالعه مذکور باشد، به این صورت که علیرغم تجویز ۴۰ روزه متیل فنیدیت در تحقیق حاضر، در مطالعهWitt و همکارانش، مدت زمان تیمار ۲۸ روز بود. شاید بتوان گفت که در این دوره زمانی کوتاه، کبد هنوز توانایی متابولیزاسیون و کمک به دفع دارو از بدن را به خوبی داشته است (۱۵).

در مطالعه حاضر، مهم‌ترین دلیل بروز تغییرات در هیستومتری هپاتوسیت‌ها و سینوزوئیدهای کبدی ممکن است به دلیل متابولیسم این دارو در کبد باشد. در این رابطه، Le Nedelec و همکارانش در سال ۲۰۰۲ اعلام کردند که در موش‌های سوری تزریق شده به روش داخل صفاقی با متیل فنیدیت در مقادیر ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن فعالیت سیستم آنزیمی سیتوکروم P450 در سیتوپلاسم سلول‌های کبدی مهار می‌شود و این امر موجب افزایش میزان سمیت دارو در بدن می‌شود (۲۳). یکی دیگر از استدلال‌های موجود برای سمیت کبدی متیل‌فنیدیت هیدروکلراید، تحریک گیرنده‌های D1 دوپامین و همچنین گیرنده‌های آلفا-۲ نورآدرژنیک توسط این ماده شیمیایی است. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تجویز متیل‌فنیدیت از طریق تحریک گیرنده‌های مذکور موجب بهبود علائم مربوط به بیماری بیش فعالی همراه با نقص توجه می‌شود (۲۴).

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که گلبول‌های سفید تک هسته‌ای نقش بسیار مهمی در پاسخ به ضایعات ایسکمی-خونرسانی مجدد یا Ischemic-reperfusion در اندام‌هایی همچون کبد دارند(۲۵). همچنین گزارش شده است که ارتشاح گلبول‌های سفید تک هسته‌ای در پارانشیم اندام‌ها، یکی از فرآیندهای مهم در توجیه پاتوژنز هپاتیت است، به این صورت که متعاقب ورود عوامل بیماری‌زا یا برخی داروها به کبد، تعداد لنفوسیت‌ها و گلبول‌های سفید تک‌هسته‌ای در بافت افزایش می‌یابد (۲۶). نوتروفیل‌های فعال شده پس از هجوم به درون بافت‌ها، تعداد زیادی از سیتوکین‌ها، رادیکال‌های آزاد و آنزیم‌های بافتی را آزاد می‌سازند که این امر منجر به جراحات بافتی می‌شود (۲۷). در مطالعه حاضر، صدمات وارد شده به ساختار بافتی کبد شامل نکروز، علاوه بر تیمار با متیل فنیدیت، ممکن است به دلیل هجوم شدید گلبول‌های سفید تک هسته‌ای باشد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]

با توجه به نتایج این مطالعه، کاهش معنی‌دار قطر سلول‌های کبدی همراه با قطر هسته آنها با بروز تغییرات پاتولوژیک از جمله نکروز در سلول‌های کبدی و افزایش میزان سرمی آنزیم‌های مرتبط با عملکرد کبد همسو است. به طور کلی، اندازه گیری میزان سرمی آنزیم‌های ALT، AST و ALP می‌تواند شاخص مناسبی برای ارزیابی وضعیت سلامت کبد باشد. در آسیب‌های کبدی، ضمن نشت آنزیم‌های مذکور از پارانشیم کبد به داخل جریان خون، میزان نفوذپذیری غشای پلاسمایی نیز افزایش می‌یابد (۲۸). در مطالعه حاضر، افزایش معنی‌دار مقادیر این آنزیم‌ها متعاقب تیمار با ریتالین بیانگر وقوع آسیب‌های کبدی و اختلال در کارکرد آن است. این تغییرات ممکن است به دلیل آزادسازی ترکیبات شیمیایی از جمله Pemoline و متیلن دی اکسی متامفتامین در هنگام فعالیت متابولیکی کبد برای بیوترانسفورمیشن و تغییر شکل متیل فنیدیت باشد، و این ترکیبات در مراحل بعدی موجب بروز هپاتوتوکسیسیتی شدید شوند (۱۲).

با توجه به نتایج تحقیق حاضر مبنی بر اثرات سوء متیل فنیدیت بر روی ساختار بافت شناسی و بیوشیمیایی کبد، پیشنهاد می شود به ویژه در بیماران مبتلا به نارسایی‌های کبدی، از تجویز داروی فوق صرف نظر گردد و در صورت امکان داروی دیگری جایگزین شود.

تشکر و قدردانی

در پایان، از همکاری صمیمانه معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران تقدیر و قدردانی می‌شود.

REFERENCES

1. Kollins SH, MacDonald EK, Rush CR. Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects. Pharmacol. Biochem. Behav 2001; 68: 611–627.

2. Barbaresi W, Katusic S, Colligan R, Oankratz V, Weber K, Mrazek D, et al. How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Incidence in a population-based cohortin Rochester Minnesota. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156:217-24.

3. Dafny N, Yang PB. The role of age, genotype, sex, and route of acute and chronic administration of methylphenidate: a review of its locomotor effects. Brain Res Bull 2006; 68:393-405.

4. Kimko HC, Cross JT, Abemethy DR. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methy phenidate. Clin Pharmacokinet 1999; 37:457-70.

5. Zuddas A, Anciletta B, Mugilia P, Cianchetti C. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a neuropsychiatric disorder with childhood onest. Eur J Pediatr Neurol 2000; 4:53-62.

6. Rowland AS, Umbach DM, Catoe KE, Stallone L, Long S, Rabiner D, et al. Studing the epidemiology of attention-deficit hyperactivity disorder: screening method. Can J Psychiatry 2001; 46:931-940.

7. Jorsaraei SGA, Shibahara HA, Hirano Y, Shiraishi Y, Khalatbari A, Yousofnia PY, et al. The in-vitro effects of nicotine, cotinine and leptin on sperm parameters analyzed by CASA system. Iran j Reprod Med 2008; 6: 157-65.

8. Greeley GH, Kizer JS. The effects of chronic methylphenidate treatment on growth and endocrine function in the developing rat.J Pharmacol ExpTher 1980;215:545-51

9. Vitiello B, Severe JB, Greenhill LL, Arnold LE, Abikoff HB, Bukstein OG, et al Methylphenidate dosage for children with ADHD. Psychiatry 2001;40:188-96.

10. Fazelipour S, Tootian Z, Saremi ZG, Shafii M, Sheibani MT, Kiaei SB, et al .Evaluation of histopathologic and histomorphometric changes of testicular tissue and gonadotropin levels following consumption of methylphenidate in male mice. Turk J Med Sci 2014;44:554-59.

11. Leonard BE, McCartan D, White J, King DJ. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. Hum Psychopharmacol: Clin Exp 2004;19:151-80.

12. Maurer HH, Kraemer T , Springer D and Ronald F l. Chemistry, pharmacology, toxicology and hepatic metabolism of designer drugs of the amphetamine (Ecstasy), piperazine, and pyrrolidinophenone types; a synopsis. Ther Drug Monit 2004; 26: 127-31

13. Mehta H, Murray B, LoIudice TA. Hepatic dysfunction due to intravenous abuse of methylphenidate hydrochloride. J Clin Gastroenterol 1984;6:149-51.

14. Manjanatha MG, Shelton SD, Dobrovolsky VN, Shaddock JG, McGarrity LG, Twaddle NW, et al . Evaluation of mutagenic mode of action in Big Blue mice fed methylphenidate for 24 weeks. Mutat Res. 2009;680:43-48.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]

15. Witt KL, Malarkey DE, Hobbs CA, Davis JP, Kissling GE, Caspary W, et al. No increases in biomarkers of genetic damage or pathological changes in heart and brain tissues in male rats administered methylphenidate hydrochloride (Ritalin) for 28 days. Environ Mol Mutagen 2010;51:80-88.

16. Gomes KM, Inácio CG, Valvassori SS, Réus GZ, Boeck CR, Dal-Pizzol F ,et al. Superoxide production after acute and chronic treatment with methylphenidate in young and adult rats. Neurosci Lett 2009; 6;465:95-98.

17. Martins MR, Reinke A, Petronilho FC, Gomes KM, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Methylphenidate treatment induces oxidative stress in young rat brain. Brain Res 2006; 17;1078:189-97

18. Manjanatha MG, Shelton SD, Dobrovolsky VN, Shaddock JG, McGarrity LG, Doerge DR, et al. Pharmacokinetics, dose-range, and mutagenicity studies of methylphenidate hydrochloride in B6C3F1 mice. Environ Mol Mutagen 2008;49:585-93.

19. Lewis JJ, Iezzoni JC, Berg CL. Methylphenidate-induced autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2007;52:594-97.

20. Tong HY, Díaz C, Collantes E, Medrano N, Borobia AM, Jara P, et al. Liver Transplant in a Patient under Methylphenidate Therapy: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Pediatr 2015;2015:437298.

21. Knodell RG Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoringsystem for assessing histolological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981; 1:431-35.

22. Schenk S, Izenwasser S. Pretreatment with methylphenidate sensitizes rats to the reinforcing effects of cocaine. Pharmacol Biochem Behav 2002; 72:651-57.

23. Le Nedelec MJ, Rosengren RJ. Methylphenidate inhibits cytochrome P450 in the Swiss Webster mouse. Hum Exp Toxicol 2002;21:273-80.

24. Arnsten AF, Dudley AG. Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through alpha2 adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Behav Brain Funct 2005; 22;1:2-6.

25. Asaga T, Ueki M, Chujo K, Taie S. An inflammatory cytokine synthesis inhibitor, attenuates ischemia/reperfusion-induced renal injury by reducing neutrophil activation in rats. J Biosci Bioeng 2008; 106:22-26.

26. Xu Q, Cao JS, Zhang XM. Liver-infiltrating T lymphocytes cause hepatocyte damage by releasing humoral factors via LFA-1/ICAM-1 interaction in immunological liver injury. Inflamm Res 2002; 51: 44-50.

27. Mizutani A, Okajima K, Uchiba M, Isobe H, Harada N, Mizutani S, et al. Antithrombin reduces ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats by inhibiting leukocyte activation through promotion of prostacyclin production. Blood 2003; 101:3029-36.

28. Baradaran A, Madihi Y, Merrikhi A, Rafieian-Kopaei M, Nasri H. Serum lipoprotein (a) in diabetic patients with various renal functions not yet on dialysis. Pak J Med Sci 2013; 29: 354-57.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]