

Effects of Ritalin Administration on the Brain's Histological Alterations in the Mouse Model

Ali Louei Monfared*

Associate Professor, Department of Basic Sciences, Faculty
of ParaVeterinary Medicine, University of Ilam, Ilam, Iran
(Received: Jun. 6, 2016 - Accepted: Oct. 23, 2017)

بررسی اثرات ریتالین بر روی تغییرات بافت‌شناسی مغز در مدل موش سوری

علی لویی منفرد*

دانشیار، گروه علوم پایه، دانشکده پیرادامپزشکی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران
(تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۳/۱۷ - تاریخ تصویب: ۱۳۹۶/۸/۱)

Abstract

Since Methylphenidate or Ritalin has long been used as a treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and there has not been a comprehensive study in the literature about its side effects on the nerve system structure, this article aimed to study the effect of methylphenidate on the brain tissue of mice. A total of 16 female mice with primary weight of 32-38 g were randomly divided into four groups including one control and three experimental groups. The experimental groups received Ritalin in doses of 0.5, 5 or 50 mg/kg by gavages method for 21 days. At the end of the period, the brain specimens were removed and structural alterations were studied using a light microscope. There was congestion in the brain vessels, decrease in the perikarion size and increase in the heterochromatin levels in the nerve cells of the treated animals with Ritalin at 50 mg/kg/BW when compared with the control group. It could be concluded that treatment of Ritalin could induce structural disorders in the brain tissue, and its prescription must be considered carefully.

Keywords: Brain, Histology, Mouse, Ritalin.

چکیده

از آنجایی که متیل‌فندیت با نام تجاری ریتالین از سال‌ها پیش در درمان بیش‌فعالی و نقص توجه مورد استفاده قرار می‌گیرد و در مورد اثرات آن بر روی سلول‌های سیستم عصبی مرکزی مطالعه جامعی صورت نگرفته است. هدف از این تحقیق، مطالعه اثرات ریتالین بر روی مغز است. در این مطالعه تجربی، ۱۶ سر موش سوری ماده با وزن اولیه ۳۲-۳۸ گرم، به‌طور تصادفی به ۳ گروه تجربی و ۱ گروه شاهد تقسیم شدند. در گروه‌های تجربی از ریتالین به مقدار ۰/۵، ۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و گروه شاهد نیز آب مقطر به‌صورت گاوآژ به مدت ۲۱ روز استفاده شد. در پایان آزمایش‌ها، ابتدا حیوانات بی‌هوش شده و سپس مغز آنها استخراج شد. بعد از استخراج مغز، از آنها برش‌هایی با ضخامت حداکثر ۰/۵ سانتی‌متر تهیه شد و در فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. سپس تغییرات بافتی مشاهده و ثبت شد. نتایج این مطالعه نشان داد که در مقاطع بافتی مربوط به موش‌های سوری تیمار شده با متیل‌فندیت به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه شاهد تغییراتی از قبیل پرخونی در رگ‌های مغز، کاهش اندازه سلول‌های عصبی و افزایش میزان هتروکروماتین در این سلول‌ها مشاهده می‌شود. بر اساس نتایج این تحقیق، مصرف ریتالین می‌تواند اختلالات ساختاری در بافت مغز ایجاد کند؛ بنابراین تجویز آن بایستی با احتیاط صورت بگیرد.

واژه‌های کلیدی: بافت‌شناسی، ریتالین، مغز، موش سوری.

مقدمه

متیل فنیدیت با نام تجاری ریتالین، یک ترکیب شبه آمفتامینی است که اولین بار در سال ۱۹۵۴ معرفی شد. این ترکیب شیمیایی یکی از داروهای با قدرت متوسط برای تحریک سیستم اعصاب مرکزی است و برای درمان اختلالات بیش‌فعالی و نقص توجه در کودکان تجویز می‌شود. در واقع این دارو از طریق اتصال به انتقال‌دهنده‌های دوپامین، مهار بازجذب آن و در نتیجه افزایش میزان دوپامین در محل انتهاهای پیش‌سیناپسی و مایعات بین سلولی عمل می‌کند (Volkow *et al.*, 2001). قرص‌های خوراکی متیل فنیدیت هیدروکلراید در دو نوع ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرمی در دسترس است. این ماده به صورت پودر کریستالی، سفیدرنگ و بدون بو است که محلول در آب و متانول است. نام اولیه این دارو "نوارتیس" بود و از سال ۱۹۶۰ محققان، نام آن را به "ریتالین" تغییر دادند. در گذشته از آن برای درمان افسردگی، خواب‌آلودگی در طول روز و سندروم خستگی مزمن استفاده می‌شد (Barbaresi *et al.*, 2002; Dafny & Yang, 2006).

امروزه کاربرد اصلی این دارو برای درمان کودکان بیش‌فعال است. این کودکان دچار مشکل عدم تمرکز هستند و نمی‌توانند بیش از چند ثانیه بر روی موضوع مشخصی فوکوس کنند. گزارش شده است که تجویز ریتالین توسط کلینیسین باعث می‌شود تا ۷۵ درصد این کودکان قدرت فکر کردن مداوم به موضوعی خاص را بیابند. بخش قابل توجهی از این افراد در سنین نوجوانی و حتی بزرگسالی نیز نباید دوره درمان را قطع کنند؛ زیرا در این صورت مجدداً علائم بیماری ظاهر می‌شود (Levin & Kleber, 1995; Leonard *et al.*, 2004). کاربرد دیگر متیل فنیدیت برای افراد مسنی است که به علت کهولت سن، قسمت عمده شبانه‌روز را در خواب به سر می‌برند. آنها با خوردن یک قرص در ابتدای روز، هوشیاری خود را حفظ می‌کنند. معمولاً به عوارض مصرف قرص در این گروه سنی چندان توجهی نمی‌شود؛ مخصوصاً که

این افراد در سال‌های آخر عمر خود هستند (Rowland *et al.*, 2001; Schachter *et al.*, 2001).

متیل فنیدیت از جمله داروهای شیمیایی است که هنوز مطالعه کافی بر روی آثار و عوارض احتمالی آن انجام نشده است. با این وجود، در سالیان اخیر به برخی از این عوارض پرداخته شده است. به‌عنوان نمونه Motaghinejad *et al.* (2016) گزارش کردند که تجویز مداوم متیل فنیدیت در غلظت‌های ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در موش‌های صحرایی موجب بروز استرس اکسیداتیو، التهاب سیستم عصبی و نروژنرسانس در هیپوکامپ موش‌های بالغ می‌شود. با این وجود Manjanatha *et al.* (2008) دریافتند که این دارو تأثیری بر بروز روندهای موتاژنیک در کبد حیوانات آزمایشگاهی ندارد. به‌علاوه، گزارش شده است که تجویز متیل فنیدیت در موش‌های سوری به میزان ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به روش تزریق داخل صفاقی سبب صدمات غیرقابل برگشت در سلول‌های عصبی می‌شود. این محققان اثرات مضر متیل فنیدیت را به نقش آن در تغییر مقادیر TNF- α و IL-1 β و همچنین فعال کردن روندهای التهابی نسبت دادند. از طرف دیگر این محققان با تجویز داروی اندومتاسین توانستند تا حدودی تأثیرات سوء متیل فنیدیت را برطرف سازند (Gonçalves *et al.*, 2010).

از طرف دیگر، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که مصرف طولانی مدت ریتالین در سیستم سروتونرژیک مغز اختلال ایجاد کرده و تا ۱۲ هفته پس از قطع مصرف دارو، همچنان موجب افزایش میزان نروترنسمیتورهای ناقل سروتونین در مدل موش صحرایی می‌شود (Daniali *et al.*, 2013). به علاوه، محققان قبلی دریافتند که تجویز ریتالین در موش‌های صحرایی بالغ موجب کاهش حجم و همچنین کاهش میزان میلین رشته‌های عصبی می‌شود (Marel *et al.*, 2015). همچنین گزارش

شده و پس از باز کردن مجسمه، مغز آنها استخراج شد. برای مطالعات هیستومتریکی، بلافاصله بعد از استخراج مغز، از آن برش‌هایی با ضخامت حداکثر ۰/۵ سانتی‌متر تهیه و در فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. با استفاده از روش‌های متداول تهیه مقاطع بافتی، از نمونه‌ها برش‌هایی به ضخامت ۶-۵ میکرومتر تهیه و با استفاده از روش هماتوکسیلین-ئوزین رنگ‌آمیزی شد. بر اساس روش بررسی هیستومتریکی انجام شده در تحقیقات قبلی و با اندکی تغییر، از مقاطع رنگ‌آمیزی شده هر نمونه، به‌طور تصادفی ۸ مقطع و از هر مقطع سه میدان دید انتخاب (Louei Monfared *et al.*, 2014) و به کمک فتومیکروسکوپ (Olympus, Germany) عکس برداری شد. با استفاده از تصاویر به دست آمده تمامی تغییرات بافتی ایجاد شده نسبت به گروه شاهد مقایسه و ثبت گردید.

نتایج

در مقاطع میکروسکوپی مغز مربوط به موش‌های گروه شاهد، ساختمان میکروسکوپی طبیعی بافت مغز مشاهده شد. در این نمونه‌ها اندازه نرون‌های مغز، اندازه هسته و سیتوپلاسم آنها، آرایش و نظم زوائد سیتوپلاسمی و میزان کروماتین هسته‌ای، طبیعی به نظر می‌رسید (شکل ۱). همچنین در این گروه، سلول‌های پشتیبان بافت مغز (گلیال) دارای تعداد و ساختمان طبیعی بوده و مویرگ‌های تغذیه‌کننده پارانشیم مغز، سائز و ساختار نرمال داشتند (شکل ۲). در ساختار میکروسکوپی مغز مربوط به موش‌های گروه دریافت‌کننده ریتالین به میزان ۰/۵ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بافت طبیعی مغز مشاهده شد. در این مقاطع اندازه نرون‌های مغز، اندازه هسته و سیتوپلاسم آنها، آرایش و نظم زوائد سیتوپلاسمی و میزان کروماتین هسته‌ای تقریباً شبیه به گروه شاهد بود. در مقاطع میکروسکوپی مغز مربوط به موش‌های گروه دریافت‌کننده ریتالین به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش مشخص اندازه نرون‌ها، کاهش تعداد

شده است که تجویز داروی متیل فنیدیت به موش‌های سوری، در غلظت‌های نزدیک به دوز مورد استفاده در انسان، سبب بروز تبعات نرودژنراتیو از طریق فعال‌سازی افزایش بیان ژن‌های مؤثر در ایجاد پاسخ‌های پیش‌التهابی می‌شود (Sadasivan *et al.*, 2012). با توجه به این‌که در مورد اثرات ریتالین بر روی پارانشیم عصبی و تمامیت سلولی نرون‌های سیستم عصبی مرکزی از دیدگاه بافت‌شناسی مطالعات محدودی در دسترس است، در این پژوهش ساختمان میکروسکوپی بافت مغز در موش سوری تحت درمان با متیل فنیدیت مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی-تجربی، ۱۶ سر موش سوری ماده با وزن اولیه ۳۸-۳۲ گرم از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده پیرادامپزشکی دانشگاه ایلام تهیه شد. در مرحله بعد، حیوانات به‌طور تصادفی به ۳ گروه تجربی و ۱ گروه شاهد تقسیم شدند. در تمام طول دوره آزمایشات، شرایط زیستی و محیطی اپتیموم (چرخه ۱۲ ساعت روشنایی-۱۲ ساعت تاریکی، دمای بین ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد، آب و غذا به‌طور نامحدود) برای همه حیوانات تحت مطالعه فراهم شد. همچنین حیوانات مورد بررسی در طول دوره از رژیم خوراکی یکسان بر پایه پروتئین و چربی و از طریق خوراک آماده مخصوص جوندگان (پلت) تغذیه شدند. در مورد حیوانات گروه‌های تجربی از ریتالین به میزان ۰/۵، ۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و در گروه شاهد از آب مقطر به روش گاوژ و در مدت زمان ۲۱ روز متوالی استفاده شد. ریتالین مورد استفاده در این تحقیقات از شرکت سیگما خریداری و تهیه شد (Sigma-Aldrich Company, USA). مدت زمان آزمایشات و دوزهای مورد استفاده بر اساس مقالات مشابه انجام شده در سنوات گذشته و با اندکی تغییرات در میزان غلظت‌های دارو انتخاب شد (Manjanatha *et al.*, 2008). در پایان آزمایشات، ابتدا حیوانات توسط کلروفورم بیهوش

کیلوگرم، کاهش اندازه سلولی و همچنین چروکیدگی سلول‌های گلیال دیده شد. به علاوه، زوائد عصبی این سلول‌ها نامشخص و تحلیل رفته بود. همچنین در این نمونه‌ها پرخونی در پارانشیم بافت عصبی مشاهده شد (شکل ۴).

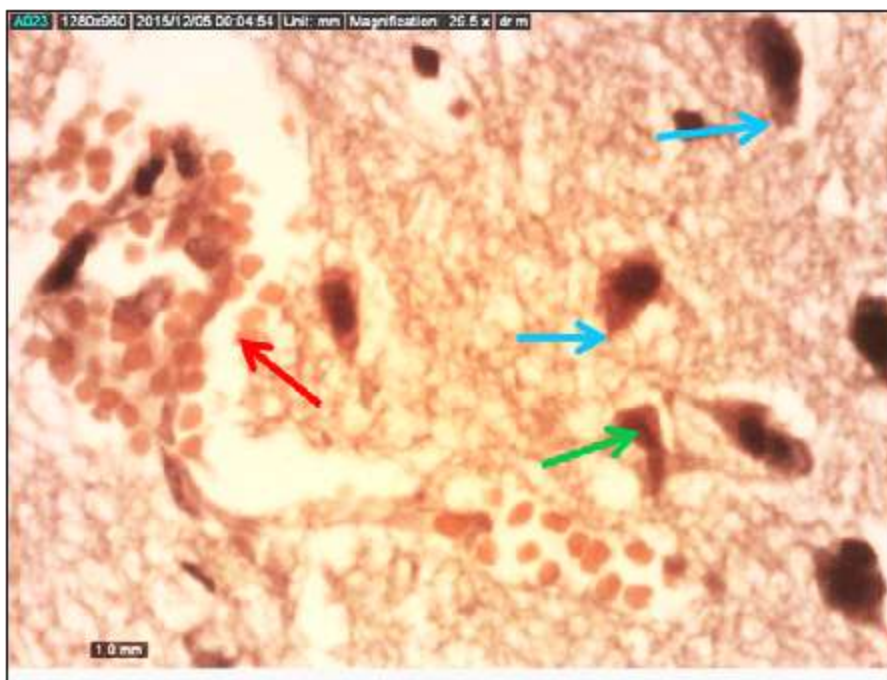
و سائز زوائد نرونی (آکسون و دندریت) و همچنین افزایش مشخص اندازه مویرگ‌های مغزی و خروج خون از آنها (خونریزی) دیده شد (شکل ۳). در مقاطع میکروسکوپی مغز مربوط به موش‌های گروه دریافت کننده ریتالین به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر



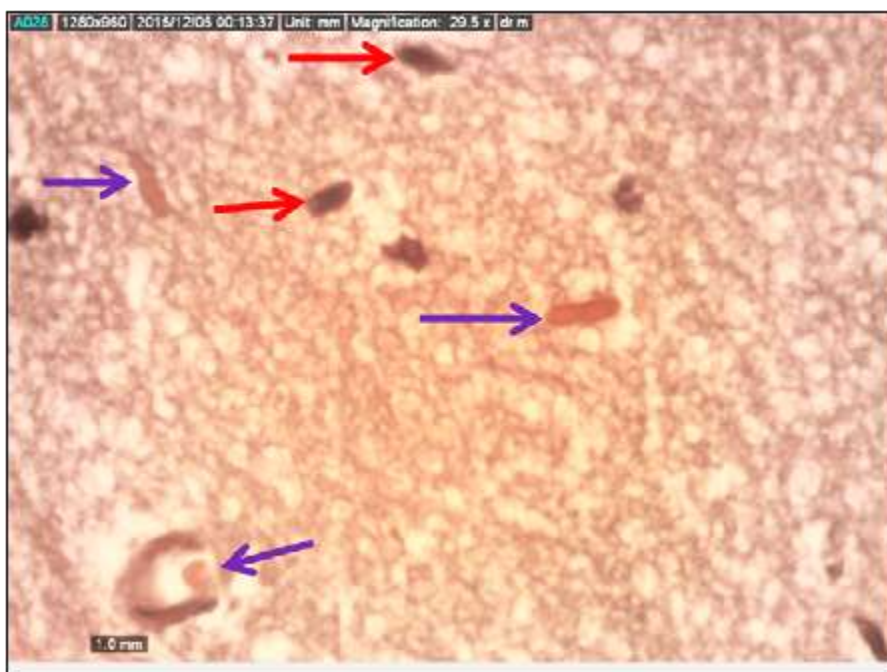
شکل ۱. مقطع میکروسکوپی مغز در موش‌های گروه شاهد (بزرگ نمایی ۴۰۰، رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین). در این مقطع فلش سبز رنگ، به اندازه نرمال نرون‌ها و طبیعی بودن رنگ هسته یوکروماتین اشاره می‌کند. فلش‌های آبی به طبیعی بودن اندازه و تعداد زوائد سلولی (آکسون و دندریت) اشاره می‌کنند. فلش قرمز رنگ به طبیعی بودن اندازه مویرگ‌های مغز از جمله سائز کوچک آنها اشاره می‌کند.



شکل ۲. مقطع میکروسکوپی مغز در موش‌های گروه شاهد (بزرگ نمایی ۴۰۰، رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین). در این مقطع فلش‌های آبی رنگ به نرمال بودن تعداد و سائز زوائد سلول‌های پشتیبان بافت مغز (گلیال) اشاره می‌کنند. فلش‌های قرمز رنگ به نرمال بودن هسته و تعداد طبیعی سلول‌های گلیال اشاره می‌کنند.



شکل ۳. مقطع میکروسکوپی مغز موش‌های دریافت‌کننده ریتالین به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (بزرگ‌نمایی ۴۰۰، رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین). در این مقطع، فلش سبز رنگ به کاهش مشخص اندازه نرون‌ها اشاره می‌کند. فلش‌های آبی رنگ به کاهش تعداد و سایز زوائد نرونی (آکسون و دندریت) اشاره می‌کنند. فلش قرمز رنگ به افزایش معنی‌دار مویرگ‌های مغزی و خروج خون از آنها (خونریزی) اشاره می‌کند.



شکل ۴. مقطع میکروسکوپی مغز در موش‌های دریافت‌کننده ریتالین به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (بزرگ‌نمایی ۴۰۰، رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین). در این مقطع، فلش قرمز رنگ به چروکیدگی سلول‌های گلیال اشاره می‌کند. ضمناً زوائد عصبی این سلول‌ها نامشخص است. فلش‌های بنفش رنگ به پرخونی بافت عصبی اشاره دارند.

بحث و نتیجه‌گیری

متیل فنیدیت یا ریتالین به‌عنوان یک داروی روتین به‌طور روزمره برای درمان اختلال عدم‌تمرکز کودک استفاده می‌شود. با این وجود، گزارش شده است که این ماده شیمیایی به‌عنوان یک داروی اعتیادآور برای برطرف کردن عوارض خواب‌آور اپیوئیدها در بین دستیاران بعضی از دانشگاه‌های علوم پزشکی سوء‌مصرف دارد (Khademi & Shariat, 2013; Arria & Wish, 2006).

در سال‌های اخیر، از طرف پژوهشگران توجه ویژه‌ای به داروهایی که ممکن است مورد سوء مصرف افراد قرار بگیرند، معطوف شده است که این سوء مصرف، اثرات مخرب و زیانباری را بر روی فرد به جا می‌گذارد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که متیل فنیدیت از نظر ساختار فارماکولوژیکی و دارویی شبیه به برخی مواد مخدر مانند متامفتامین و کوکائین است و آسیب‌پذیری آن در افراد استفاده‌کننده، به علت شباهت ساختاری به کوکائین، می‌تواند اثرات مشابهی را ایجاد کند (Schachter *et al.*, 2001; Khademi & Shariat, 2013).

مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات ریتالین بر روی پارانشیم عصبی و تمامیت سلولی نرون‌های سیستم عصبی مرکزی از دیدگاه بافت‌شناسی در مدل موش‌های سوری صورت گرفت. به‌طور کلی، نتایج این مطالعه نشان داد که ساختار بافتی مغز در حیوانات تیمار شده به مدت ۲۱ روز متوالی با غلظت‌های ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از داروی متیل فنیدیت، کاملاً تخریب شده و به‌صورت غیرطبیعی تغییر می‌یابد. اما در غلظت‌های ۰/۵ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از داروی متیل فنیدیت و به‌مدت ۲۱ روز متوالی، تغییرات ساختار بافتی مغز قابل توجه نیست. به‌عبارت دیگر، این دارو تا دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن فاقد تأثیرات سوء بر بافت مغز است.

یکی از مهمترین تغییرات هیستوپاتولوژیک در

مقاطع بافتی مربوط به بافت عصبی موش‌های سوری تیمار شده با متیل فنیدیت نسبت به گروه شاهد، پرخونی در رگ‌های کوچک، متوسط و بزرگ مغز بود. در این راستا گزارش شده است که تجویز متیل فنیدیت در موش‌های سوری به میزان ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به روش تزریق داخل صفاقی سبب صدمات غیرقابل برگشت در سلول‌های عصبی به دلیل تغییر در مقادیر $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ و همچنین فعال شدن روندهای التهابی می‌شود (Gonçalves *et al.*, 2010). بنابراین، یافته‌های مطالعه حاضر مبنی بر مشاهده روند اتساع عروقی و خونریزی در مویرگ‌های مغز متعاقب تیمار با غلظت بالای متیل فنیدیت می‌تواند به نوعی مؤید وقوع پروسه التهاب یا پیش التهاب در بافت مذکور باشد.

از طرف دیگر، محققان قبلی وقوع اثرات سوء در بافت مغز متعاقب تجویز متیل فنیدیت را از دیدگاه مولکولی و بیوشیمیایی بررسی کرده‌اند. بر اساس این تحقیقات، در موش‌های صحرایی مبتلا به فشار خون بالا و تیمار شده با متیل فنیدیت، تغییرات ساختاری بافت مغز به دلیل نارسایی عملکرد میتوکندری‌ها در تدارک متابولیسم انرژی سلولی در بافت مغز و افزایش استرس اکسیداتیو به وقوع می‌پیوندد (Comim *et al.*, 2014). همچنین نتایج محققان قبلی در بررسی اثرات هیستوپاتولوژیک متادون (از جمله داروهای ضد درد اوپیوئیدی و مؤثر بر سلول‌های عصبی) بر روی سیستم اعصاب مرکزی نوزادان موش سوری، در طول دوره شیرخواری در بافت مغز نوزادان گروه تیمار، ضایعاتی همچون پرخونی سیاهرگی مغز و خونریزی در زیر پرده نرم شامه بصل‌النخاع مشاهده کردند که در راستای یافته‌های مطالعه حاضر است (Namjoo *et al.*, 2011).

در تحقیق حاضر، یکی دیگر از تغییرات هیستوپاتولوژیک موجود در مقاطع بافتی مربوط به بافت عصبی موش‌های سوری تیمار شده با متیل فنیدیت نسبت

نوروترنسمیتور دوپامین در مایعات بین سلولی می‌شود (Volkow *et al.*, 2001). از طرف دیگر، اکسیده شدن دوپامین می‌تواند منجر به افزایش تولید رادیکال‌های آزاد واکنش‌گر و همچنین رادیکال‌های سوپراکسید شود (Graham, 1978)، عملکرد مضر این ترکیبات اکسیداتیو ممکن است تا حدودی بازگوکننده اتیوپاتولوژی اثر نروتوکسیک متیل فندیت در مطالعه فعلی باشد.

پژوهشگران دیگر از جمله مکانیسم‌های مؤثر در درک اثرات تخریب‌گر متیل فندیت بویژه در غلظت‌های بالا در بافت عصبی، اتصال این ماده شیمیایی به رسپتورهای غیر از رسپتورهای آلفا ۲ نورآدرژنیک و دوپامینرژیک را برشمرده‌اند. بر اساس مطالعات این محققان، فعال شدن رسپتورهای GABA (γ -Amino butyric acid) و در نتیجه مهار تحریکات سلول‌های عصبی مکانیسم قابل قبول‌تری به‌شمار می‌رود (Gopal *et al.*, 2007).

در مجموع، با توجه به نتایج تحقیق حاضر مبنی بر اثرات سوء متیل فندیت بر روی ساختار بافت‌شناسی مغز، پیشنهاد می‌شود تجویز داروی فوق با احتیاط صورت بگیرد.

سپاسگزاری

از حوزه محترم معاونت پژوهشی دانشگاه ایلام به خاطر تأمین مالی این تحقیق و همچنین از زحمات خانم طاهره چتر بسر، دانشجوی علوم آزمایشگاهی برای کمک به نگهداری و تیمار حیوانات آزمایشگاهی و از زحمات آقای دکتر حافظی اسدی برای کمک به تهیه مقاطع بافتی، تشکر و قدردانی می‌شود.

به گروه شاهد، کاهش اندازه سلول‌های عصبی و افزایش میزان هتروکروماتین در این سلول‌ها بود. این تغییرات در موش‌هایی که ریتالین را با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت کرده بودند بیشتر دیده شد. به علاوه، در این گروه، اندازه سلول‌های عصبی کاهش چشمگیری نسبت به سایر گروه‌ها داشت. این تغییرات به نوعی مبین بروز مرگ سلولی در سلول‌های عصبی و همچنین سلول‌های گلیال پارانشیم مغز است. در این راستا، *Banihabib et al.* (2016) تأثیرات تجویز متیل فندیت در غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و به مدت شش روز متوالی را در موش صحرایی نر بر روی بافت هیپوکامپ مطالعه کردند. این پژوهشگران، افزایش معنی‌دار تعداد سلول‌های نکروزه در پارانشیم بافت هیپوکامپ حیوانات گروه تیمار شده با متیل فندیت را اعلام کردند. این یافته‌ها در راستای نتایج مطالعه حاضر است.

در مورد مکانیسم‌های دخیل در زمینه اثرات سوء متیل فندیت بر روی ساختار بافت‌شناسی مغز شواهد قطعی در دسترس نیست. با این وجود، یکی از استدلال‌های موجود برای عوارض ناخواسته متیل فندیت هیدروکلراید؛ تحریک رسپتورهای D1 دوپامین و همچنین رسپتورهای آلفا ۲ نورآدرژنیک توسط این ماده شیمیایی در سیستم اعصاب است. به طوری که مطالعات قبلی نشان داده‌اند که متیل فندیت تجویز شده به بیماران، از طریق تحریک رسپتورهای مذکور موجب بهبود علائم مربوط به بیماری بیش فعالی همراه با نقص توجه می‌شود. در واقع ریتالین از طریق اتصال به انتقال‌دهنده‌های دوپامین، مهار بازجذب آن و در نتیجه افزایش میزان دوپامین در محل انتها‌های پیش‌سیناپسی، موجب افزایش غلظت

REFERENCES

- Arria, A.M.; Wish, E.D.; (2006). Nonmedical use of prescription stimulants among students. *Pediatr Ann*; 35(8): 565-71.
- Banihabib, N.; Hagi, M.E.; Zare, S.; Farrokhi, F.; (2015). The effect of oral administration of methylphenidate on hippocampal tissue in adult male rats,

- Neurosurgery Quarterly; 53: 153-161.
- Barbaresi, W.; Katusic, S.; Colligan, R.; Oankratz, V.; Weber, K.; Mrazek, D.; *et al.* (2002). How common is attention-deficit hyperactivity disorder? Incidence in a population-based cohort in Rochester Minnesota. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 156: 217-24.
- Comim, C.M.; Gomes, K.M.; Réus, G.Z.; Petronilho, F.; Ferreira, G.K.; Streck, E.L.; Dal-Pizzol, F.; Quevedo, J.; (2014). Methylphenidate treatment causes oxidative stress and alters energetic metabolism in an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder, *Acta Neuropsychiatr*; 26: 96-103.
- Dafny, N.; Yang, P.B.; (2006). The role of age, genotype, sex, and route of acute and chronic administration of methylphenidate: a review of its locomotor effects. *Brain Res Bull*; 68: 393-405.
- Daniali, S.; Madjd, Z.; Shahbazi, A.; Niknazar, S.; Shahbazzadeh, D.; (2013). Chronic Ritalin administration during adulthood increases serotonin pool in rat medial frontal cortex. *Iran Biomed J*; 17(3): 134-9.
- Gonçalves, J.; Baptista, S.; Martins, T.; Milhazes, N.; Borges, F.; Ribeiro, C.F.; Malva, J.O.; Silva, A.P.; (2010). Methamphetamine induced neuroinflammation and neuronal dysfunction in the mice hippocampus: preventive effect of indomethacin, *Eur. J. Neurosci.*; 31: 315-326.
- Gopal, K.V.; Miller, B.R.; Gross, G.W.; (2007). Acute and sub-chronic functional neurotoxicity of methylphenidate on neural networks in vitro. *J Neural Transm (Vienna)*. 114(11): 1365-75.
- Graham, D.G.; (1978). Oxidative Pathways for Catecholamines in the Genesis of Neuromelanin and Cytotoxic Quinones. *Mol Pharmacol*; 14(4): 633-43.
- Khademi, L.; Shariat V.; (2013). Prevalence of Nonmedical Use of Methylphenidate (Ritalin) in Residents of Tehran University of Medical Sciences and their Attitude toward Methylphenidate Use. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*; 19(1): 20-27.
- Louei Monfared, A.; Jaafari, A.; Sheibani M.T.; (2014). Histological and histometrical evidences for phenol immunotoxicity in mice. *Comparative Clinical Pathology*; 23: 529-534.
- Leonard, B.E.; McCartan, D.; White, J.; King, D.J.; (2004). Methylphenidate: A review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum Psychopharmacol*; 19(3): 151-80.
- Levin, F.R.; Kleber, H.D.; (1995). Attention-deficit hyperactivity disorder and substance abuse: relationships and implications for treatment. *Harv Rev Psychiatry*; 2(5): 246-58.
- Manjanatha, M.G.; Shelton, S.D.; Dobrovolsky, V.N.; Shaddock, J.G.; McGarrity, L.G.; Doerge, D.R.; *et al.* (2008). Pharmacokinetics, dose-range, and mutagenicity studies of methylphenidate hydrochloride in B6C3F1 mice. *Environ Mol Mutagen*; 49(8): 585-93.
- Marel Van der, K.; Bouet, V.; Meerhoff, G.F.; Freret, T.; Boulouard, M.; Dauphin, F.; Klomp, A.; Lucassen, P.J.; Homberg, J.R.; Dijkhuizen, R.M.; Reneman, L.; (2015). Effects of long-term methylphenidate treatment in adolescent and adult rats on hippocampal shape, functional connectivity and adult neurogenesis. *Neuroscience*; 19; 309: 243-58.
- Motaghinejad, M.; Motevalian, M.; Shabab, B.; (2016). Effects of chronic treatment with methylphenidate on oxidative stress and inflammation in hippocampus of adult rats. *Neurosci Lett*; 21; 619: 106-13.
- Namjoo, A.; Karimi, I.; Azizi, S.; Ansarinia, M.; (2011). Histopathologic effects of methadone on central

- nervous system of mice newborns in suckling period. J Shahrekord Univ Med Sci; 13(1): 1-8.
- Rowland, A.S.; Umbach, D.M.; Catoe, K.E.; Stallone, L.; Long, S.; Rabiner, D.; *et al.* (2001). Studying the epidemiology of attention deficit hyperactivity disorder: screening method. Can J Psychiatry; 46: 931-40.
- Sadasivan, S.; Pond, B.B.; Pani, A.K.; Qu, C.; Jiao, Y.; Smeyne, R.J.; (2012). Methylphenidate exposure induces dopamine neuron loss and activation of microglia in the basal ganglia of mice. PLoS One; 7(3): e33693.
- Schachter, H.M.; Pham, B.; King, J.; Langford, S.; Moher, D.; (2001). How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. CMAJ. 27; 165(11): 1475-88.
- Volkow, N.D.; Fowler, J.; Wang, G.; Ding, Y.; Gatley, S.J.; (2001). Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. J Atten Disord; 6: S31-43.