Archive of SID

● مقاله تحقیقی

اثر متیل فنیدیت و تمرین هوازی بر آنزیم‌های کبدی موش صحرایی نر

علی سپهریان[1]، *نادر شاکری[2]، حسین عابدنطنزی[2]، شهرام سهیلی[3]

چکیده

مقدمه: داروی متیل فنیدیت (ریتالین) برای درمان اختلال کم‌توجهی-بیش‌فعالی استفاده می‌شود. اما مصرف بدون تجویز پزشک آن برای افزایش عملکرد ورزشی و تحصیلی رواج یافته است. افزایش سوء مصرف دارو در ورزش و عدم اطلاع کافی از اثرات آن موجب شد، این مطالعه با هدف بررسی اثر متیل فنیدیت و تمرین هوازی بر عملکرد کبدی موش صحرائی انجام شد.

روش بررسی: نمونه‌های این تحقیق ۸۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزن ۱۵±۲۲۸ گرم بودند، که به‌طور تصادفی به ۸ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. گروه‌ها شامل کنترل، شم تمرین هوازی، شم دارو، تمرین هوازی، دارو ۱۰mg، دارو ۳۰mg، تمرین هوازی+۱۰mg دارو و گروه تمرین هوازی+۳۰mg دارو بودند. گروه‌های دارو و تمرین هوازی+دارو مقدار داروی متناسب به وزن خود را به‌صورت گاواژ دریافت کردند. گروه‌های تمرین هوازی و تمرین هوازی+دارو برای مدت دو ماه، هفته‌ای سه جلسه و هر جلسه ۳۰ دقیقه (سرعت ۲۵ متر بر دقیقه) فعالیت داده شدند. خون‌گیری یک روز پس از پایان آخرین جلسه تمرین انجام و میزان آنزیم‌های کبدی اندازه‌گیری شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌های از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی در سطح ۰/۰۵ استفاده شد.

یافته‌ها: محاسبات آماری بین گروه‌های مختلف نشان داد، تغییرات سرمی آنزیم‌های کبدی گروه تمرین هوازی نسبت به گروه‌های کنترل، شم تمرین هوازی و شم دارو معنادار نبود. اما در گروه‌های دارو و تمرین+دارو افزایش سرمی وابسته به دوز آنزیم‌های کبدی نسبت به گروه‌های کنترل، شم تمرین هوازی، شم دارو و تمرین هوازی معنادار بود ($p<0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری: افزایش وابسته به دوز آنزیم‌های کبدی در گروه‌های دارو و تمرین+دارو حتی نسبت به گروه تمرین هوازی، احتمال هپاتوتوکسیتی مصرف غیردرمانی متیل فنیدیت را بیان می‌کند. لذا برای تأیید این نتایج، نیاز به پژوهش‌های بیشتری است.

کلمات کلیدی: متیل فنیدیت، تمرین هوازی، آنزیم‌های کبدی

فصلنامه علمی پژوهشی ابن‌سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهاجا (سال بیست و یکم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۹۸، مسلسل ۶۹)

تاریخ دریافت: ۹۷/۸/۲۳ تاریخ پذیرش: ۹۸/۱/۲۰

۱. دانشجوی دکتری تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

۲. استادیار، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تهران، ایران

(*مؤلف مسئول) n.shakeri@srbiau.ac.ir

۳. استادیار، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهر قدس، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تهران، ایران

www.SID.ir

Archive of SID

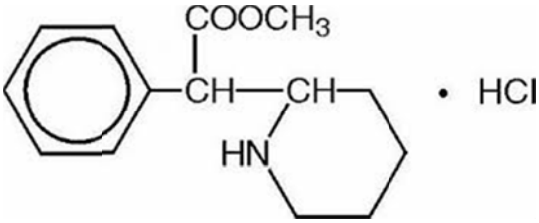
مقدمه

براساس گزارش آژانس جهانی ضد دوپینگ[1](WADA) و کمیته بین‌المللی المپیک[2] (IOC)، دوپینگ در مسابقات ورزشی و بازی‌های المپیک رو به افزایش است [۱]. در المپیک ۱۹۶۸ مکزیکوسیتی یک مورد آزمون دوپینگ مثبت اعلام شد، و در المپیک ۲۰۰۰ سیدنی تعداد ۳۱ مورد از آزمون‌های گرفته شده، مثبت بود [۲]. در المپیک‌های آتن (۲۰۰۴) و پکن (۲۰۰۸) این رویه افزایشی آزمون‌های مثبت ادامه داشته است [۳، ۴]. مک‌لارن مسئول کمیته حقیقت‌یاب آژانس جهانی ضد دوپینگ، گزارش کرد در طی المپیک زمستانی (۲۰۱۴) سوچی ورزشکاران روسیه با حمایت دولت، دوپینگ سازمان یافته انجام داده‌اند [۵].

در بین رده‌های دارویی دوپینگ، بیشترین میزان شیوع مصرف را استروئیدهای آنابولیک (حدود ۶۵٪)، محرک‌ها (۲۰٪) و دیورتیک‌ها (۴٪) دارند [۱، ۶، ۷]. با این وجود، داروهای محرک اولین ترکیباتی بوده‌اند که برای افزایش عملکرد در ورزش‌های استقامتی استفاده شدند و اولین موادی بوده‌اند که در اثر مصرف آنها گزارش‌هایی مبنی بر مرگ (آرتور لینتون، ۱۸۸۶) و یا عوارض حاد (توماس هیکس در المپیک ۱۹۰۴) گزارش شده بود [۱، ۸].

دارویی که در این تحقیق بررسی شد، داروی محرک متیل فنیدیت[3] (ریتالین) بود. داروهای محرک را در اصطلاح، مقلد سیستم سمپاتیک می‌نامند [۹]. این داروی محرک سیستم عصبی مرکزی، یک مشتق پیریدینی است که اثری ضعیف‌تر از آمفتامین و قوی‌تر از کافئین دارد [۱۲-۱۰]. فرمول مولکولی متیل فنیدیت $C_{14}H_{19}NO_2HCL$ بوده (شکل ۱) و در آب، الکل و کلروفورم انحلال پذیری بالایی دارد [۹، ۱۳، ۱۴].

این دارو از راه خوراکی جذب سریعی داشته و تجمع دارو در مغز بیش از سطح خونی آن است [۱۵، ۱۶]. متابولیک عمده

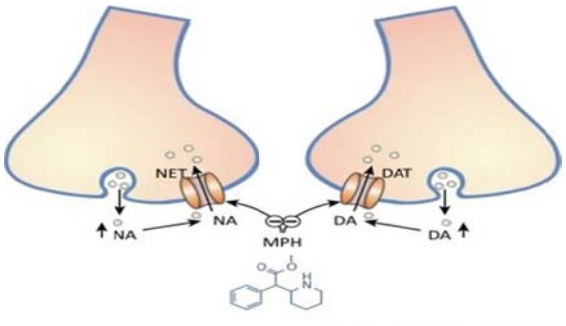


شکل ۱- ساختار شیمیایی داروی متیل فنیدیت

آن، اسید ریتالینیک است [۱۰، ۱۷]. اثر متیل فنیدیت با مهار بازجذب دوپامین و نوراپی نفرین از طریق بلاک کردن انتقال دهنده‌های منوآمینی غشاء پیش‌سیناپسی اعمال می‌شود [۱۸]. آگونیست‌های مقلد سمپاتیک از بازجذب کاته کولامین‌ها (نوراپی‌نفرین، اپی‌نفرین و دوپامین) توسط پایانه عصبی یا غشاء پیش‌سیناپسی جلوگیری می‌کنند (شکل ۲). لذا فعالیت سیناپسی میانجی‌های عصبی رها شده را افزایش می‌دهند و با مهار آنزیم‌هایی که میانجی‌های عصبی آدرنرژیک را متابولیزه می‌کند، مدت اثر این میانجی‌های عصبی را افزایش می‌دهند [۷، ۹، ۱۶]. دوز ۱۰ mg/kg متیل فنیدیت باعث پاسخ‌هایی مانند حساسیت رفتاری و افزایش تحمل خستگی می‌شود [۸، ۱۹].

فرایند عمل متیل فنیدیت در اعصاب به گونه‌ای است که، این دارو به انتقال دهنده‌های منو آمینی متصل می‌شود و از بازجذب پیام‌رسان‌های عصبی توسط عصب پیش‌سیناپسی جلوگیری می‌کند. افزایش پیام رسان‌های عصبی دوپامین و نوراپی‌نفرین در شکاف سیناپسی منجر به افزایش تأثیر بر عصب پس‌سیناپسی می‌شود.

از طرفی کبد یکی از اندام اصلی متابولیسم مواد شیمیایی خارجی و فارماکوکینتیک داروها است. این وظیفه هنگام استراحت و فعالیت بدنی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌شود



شکل ۲- فرایند عمل متیل فنیدیت در اعصاب

1. World Anti-Doping Agency
2. International Olympic Committee
3. Methylphenidate

www.SID.ir

Archive of SID

[۲۰، ۲۱]. میتل فنیدیت موجب افزایش معنادار آنزیم‌های کبدی آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) موش‌های صحرایی گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل می‌شود. که این افزایش سرمی آنزیم‌های کبدی با افزایش دوز دارو بیشتر می‌شود [۲۲، ۲۳]. مصرف طولانی‌مدت متیل فنیدیت، شیوع سلول‌های سرطانی کبد موش‌های صحرائی را افزایش داد. انتشار ترکیبی سلول‌های سرطانی خوش خیم و بدخیم در موش‌هایی که دوز بالا دریافت کردند، افزایش یافت [۱۱]. همچنین داروی محرک متیلن‌دی‌اکسی‌مت‌آمفتامین (MDMA) میزان آنزیم‌های AST، ALT و آلکالین فسفاتاز (ALP) گروه تجربی را نسبت به گروه کنترل و شم به طور معناداری افزایش داد. این مطالعه نشان داد که MDMA باعث افزایش آنزیم‌های کبدی و کاهش هپاتوسیت‌ها شده و این تغییرات وابسته به دوز بود [۲۴].

علاوه بر این در مورد اثر فعالیت بدنی بر عملکرد کبد نتایج متفاوتی بیان شده است. فعالیت بدنی شدید موجب افزایش معنادار پارامترهای بالینی عملکرد کبد مردان سالم بعد از تمرین و در طی ۷ روز پس از آن شد [۲۵]. آگاه و همکاران (۲۰۱۷) نیز تأثیر ۱۲ هفته مصرف مکمل ویتامین E و فعالیت هوازی بر میزان آنزیم‌های کبدی بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی را بررسی کردند. یافته‌ها کاهش معناداری میزان ALT و AST در گروه مکمل ویتامین E، گروه فعالیت هوازی و گروه ترکیبی را نشان داد. اما در سطوح ALP کاهش معناداری مشاهده نشد [۲۶]. بنابراین می‌توان بیان نمود اثر فعالیت بدنی بر آنزیم‌های کبدی به‌دلیل تفاوت فردی آزمودنی‌ها و تفاوت نوع فعالیت ورزشی بر سیستم‌های ترشحی و متابولیسمی بدن نتایج یکسان نخواهد داشت. علاوه بر این، فاصله زمانی نمونه‌گیری نسبت به زمان پایان فعالیت ورزشی نیز می‌تواند بر نتایج تأثیر بگذارد [۲۷].

با توجه به افزایش استفاده درمانی و غیردرمانی (بهبود عملکرد ورزشی و تحصیلی) داروی متیل فنیدیت [۱۲، ۲۸] و نتایج متفاوتی که از اثر فعالیت بدنی بر عملکرد کبد گزارش شده است. در این تحقیق، اثر مصرف داروی متیل فنیدیت و تمرین هوازی بر عملکرد کبدی موش صحرائی نر بررسی شد.

روش بررسی

نمونه‌های آماری این پژوهش ۸۰ موش صحرائی نر[1] نژاد ویستار با میانگین وزن ۱۵ ± ۲۲۸ گرم بودند، که به‌طور تصادفی در هشت گروه ده تایی تقسیم‌بندی شدند. گروه‌های تحقیق شامل، گروه کنترل (بدون تمرین هوازی و بدون دریافت دارو)، شم تمرین هوازی (۳۰ دقیقه فعالیت هوازی با شدت حدود ۷۸٪ VO_2max + گاواژ ۱ میلی لیتر آب مقطر)، شم دارو (فقط گاواژ ۱میلی لیتر آب مقطر)، تمرین هوازی (۳۰ دقیقه فعالیت هوازی با شدت حدود ٪ VO_2max)، گروه دارو ۱۰ mg/kg (دریافت ۱۰mg/kg دارو به‌صورت گاواژ) [۱۸، ۱۹]، گروه دارو ۳۰ mg/kg (دریافت ۳۰mg/kg دارو به‌صورت گاواژ)، تمرین هوازی+۱۰ mg/kg (۳۰ دقیقه فعالیت هوازی با شدت حدود ۷۸٪ VO_2max + دریافت ۱۰mg/kg دارو به‌صورت گاواژ) و گروه تمرین هوازی+ ۳۰ mg/kg (۳۰ دقیقه فعالیت هوازی با شدت حدود ۷۸٪ VO_2max + دریافت ۳۰mg/kg دارو به‌صورت گاواژ) بودند. حیوانات از مرکز تکثیر حیوانات آزمایشگاهی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه جندی شاپور تهیه شدند و در قفس‌های پلی کربنات شفاف (ساخت شرکت آوای دانش تهران) در محیطی با دمای ۲±۲۳ سانتی‌گراد و چرخه‌ی روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند. همه‌ی حیوانات آزادانه به آب و غذای سالم[2] مؤسسه رازی تهران دسترسی داشتند. به‌منظور سازگاری با محیط آزمایشگاه و عادت به دستکاری[3] آزمایشگر یک هفته قبل از شروع تحقیق موش‌ها از مرکز تکثیر حیوانات آزمایشگاهی به مرکز فیزیولوژی دانشکده پزشکی انتقال داده

1. Male Rat
2. Pellet
3. Handling

www.SID.ir

Archive of SID

شدند. برای آشنایی و سازگاری حیوانات با شرایط فعالیت بدنی، ۴۰ سر موش صحرایی طی ۶ جلسه در دو هفته از سرعت ۱۶ تا ۲۵ متر در دقیقه فعالیت داده شدند.

گروه‌های دریافت کننده دارو و تمرین هوازی+دارو، دوز داروی متناسب با وزن خود را به‌صورت گاواژ دریافت کردند. حدود نیم ساعت پس از گاواژ دارو و پس از ظاهر شدن آثار آن که با رفتارهایی مانند حرکت سریع به گوشه‌های قفس، ایستادن روی پاها و افزایش جابجایی نمونه‌ها همراه بود [۱۷]. حیوانات برای انجام پروتکل تمرین به درون دستگاه تردمیل انتقال داده می‌شدند.

جلسات تمرین هوازی دو ماه، هفته‌ای سه جلسه و هر جلسه ۳۰ دقیقه بود. هر جلسه تمرین هوازی شامل ۳۰ دقیقه فعالیت با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه (حدود ۷۸٪ VO_2max) بود [۳۱-۲۹]. یک روز (۲۴ساعت) پس از آخرین جلسه تمرین هوازی، آزمودنی‌ها به درون محفظه بیهوشی انتقال داده شدند. با استفاده اتر بیهوش و برای خون‌گیری به روی میز جراحی انتقال داده شدند. برای خون‌گیری، آزمودنی به پشت روی میز آزمایشگاه ثابت، با استفاده از قیچی جراحی شکم و قفسه سینه آنها باز و به‌وسیله سرنگ از طریق بطن چپ خون‌گیری انجام شد [۳۲]. کیت‌های تشخیصی این پژوهش از شرکت پارس آزمون تهیه شدند. با استفاده از کیت تشخیص کمّی (پارس آزمون) آنزیم‌های کبدیALP، ALT و AST به روش اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شدند. میزان فعالیت آنزیم‌ها بر حسب واحد بین‌المللی در لیتر(IU/L) ثبت و گزارش شد.

برای آگاهی از نرمال بودن داده‌ها آزمون کولموگروف-اسمیرنف و برای همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. همچنین برای اطلاع از اختلاف بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و جهت تعیین تفاوت بین گروهها از آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری $p<۰/۰۵$ استفاده شد. تمام محاسبات آماری از طریق نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ استفاده شد.

جدول ۱- میانگین ± انحراف معیار آنزیم‌های کبدی در گروه‌های مختلف

گروه	آنزیم‌های کبدی (IU/L)		
	AST	ALT	ALP
کنترل	۱۱۶/۳±۱۲/۶۸	۳۳/۱±۳/۵۷	۲۸۶/۹±۲۳/۲۷
شم تمرین	۱۱۵/۶±۹/۱۶	۳۳/۲±۲/۸۹	۲۸۷/۶±۱۳/۶۲
شم دارو	۱۱۶/۲±۱۱/۳۷	۳۳/۵±۴/۴۰	۲۸۸/۴±۳۸/۴۰
دارو۱۰ mg	۱۳۸/۹±۱۹/۱۲	۵۲/۷±۷/۷۷	۵۹۲/۵±۳۳/۷۰
دارو۳۰ mg	۱۵۰/۴±۱۱/۱۹	۵۳/۸±۷/۱۱	۶۵۳/۶±۷۵/۷۴
تمرین هوازی	۱۱۵/۶±۱۰/۳۹	۳۷/۲±۳/۷۹	۳۸۰/۴±۶۲/۴۶
تمرین+دارو۱۰mg	۱۵۶/۱±۱۱/۲	۵۳/۴±۵/۳۵	۷۳۲/۵±۶۹/۱۸
تمرین+دارو۳۰mg	۱۶۸/۲±۷/۵۸	۶۷/۸±۱۳/۳۸	۸۰۱/۸±۷۵/۲۴

یافته‌ها

میانگین و انحراف استاندارد آنزیم‌های کبدی گروه‌های مختلف در جدول ۱ بیان شده است. آزمون آنالیز واریانس یک سویه نشان داد، میزان سرمی آنزیم‌های کبدی در گروه‌های مختلف از نظر آماری تفاوت معنادار داشتند ($p=۰/۰۰۱$) (جدول ۲).

آزمون تعقیبی توکی نشان داد، میزان سرمی ALT گروه‌های کنترل، شم تمرین، شم دارو و تمرین از نظر آماری با هم تفاوت معناداری نداشتند. ولی افزایش سرمی ALT گروه‌های mg۱۰، mg۳۰، تمرین+mg۱۰ و تمرین+mg۳۰ نسبت به گروه‌های کنترل، شم تمرین، شم دارو و تمرین معنادار بود ($p=۰/۰۰۱$). همچنین افزایش سرمی ALT گروه تمرین+mg۳۰ نسبت به گروه‌های mg۱۰، mg۳۰ و تمرین+mg۱۰ معنادار بود ($p=۰/۰۰۱$).

همچنین آزمون توکی نشان داد، میزان سرمی AST گروه‌های کنترل، شم تمرین، شم دارو و تمرین از نظر آماری تفاوت معناداری نداشتند. ولی افزایش سرمی AST گروه‌های mg۱۰، mg۳۰، تمرین+mg۱۰ و تمرین+mg۳۰ نسبت به گروه‌های کنترل، شم تمرین، شم دارو و تمرین معنادار بود

جدول ۲- آنالیز واریانس آنزیم‌های کبدی در گروه‌های مختلف

متغیر وابسته	منابع واریانس	مجموع مربعات	df	میانگین مربعات	F	مقدار p
ALT	بین‌گروهی	۱۲۷۹۴/۰۸۷	۷	۱۸۲۷/۷۲۷	۳۹/۷۳۰	۰/۰۰۱
	درون‌گروهی	۳۳۱۲/۳۰۰	۷۲	۴۶/۰۰۴		
	کل	۱۶۱۰۶/۳۸۷	۷۹			
AST	بین‌گروهی	۳۲۵۴۷/۵۸۷	۷	۴۶۴۹/۶۵۵	۳۲/۸۳۹	۰/۰۰۱
	درون‌گروهی	۱۰۱۴۹/۳۰۰	۷۲	۱۴۱/۵۸۷		
	کل	۴۲۷۴۱/۸۸۸	۷۹			
ALP	بین‌گروهی	۳۲۸۷۷۱۳/۶۰۰	۷	۴۶۹۶۷۳/۳۷۱	۱۰۷/۶۱۲	۰/۰۰۱
	درون‌گروهی	۳۱۴۲۴۳/۶۰۰	۷۲	۴۳۶۴/۴۹۴		
	کل	۳۶۰۱۹۵۷/۲۰۰	۷۹			

www.SID.ir

Archive of SID

($p<۰/۰۵$). افزایش سرمی AST گروه تمرین+mg۱۰ نسبت به گروه mg۱۰ معنادار بود ($p<۰/۰۵$). همچنین افزایش سرمی AST گروه تمرین+mg۳۰ نسبت به گروه‌های mg۱۰، mg ۳۰ معنادار بود ($p<۰/۰۵$).

و در نهایت آزمون توکی نشان داد، میزان سرمی ALP گروه‌های کنترل، شم تمرین و شم دارو از نظر آماری تفاوت معناداری نداشتند. ولی افزایش سرمی ALP گروه تمرین نسبت به گروه‌های کنترل، شم تمرین و شم دارو معنادار بود ($p<۰/۰۵$). همچنین افزایش سرمی ALP گروه‌های mg۱۰، mg۳۰، تمرین+mg۱۰ و تمرین+mg۳۰ نسبت به گروه‌های کنترل، شم تمرین، شم دارو و تمرین تفاوت معنادار داشتند ($p<۰/۰۱$). علاوه براین افزایش سرمی ALP گروه‌های تمرین+mg۱۰ و تمرین+mg۳۰ نسبت به گروه mg۱۰ تفاوت معنادار داشت ($p<۰/۰۱$). همچنین افزایش سرمی ALP گروه تمرین+mg۳۰ نسبت به گروه mg ۳۰ معنادار بود ($p<۰/۰۵$).

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه اثر تمرین هوازی و مصرف داروی متیل فنیدیت بر آنزیم‌های کبدی موش صحرائی بررسی شد. ولی با توجه به عدم پیشینه‌ای که اثر دو متغیر مستقل این پژوهش یعنی متیل فنیدیت و تمرین هوازی را بررسی کرده باشد، بخش بحث مقاله در دو زیر عنوان انجام خواهد شد.

اثر فعالیت بدنی بر آنزیم‌های کبدی

نتایج این تحقیق نشان داد، تغییرات سرمی آنزیم‌های کبدی گروه‌های کنترل، شم تمرین، شم دارو و تمرین هوازی از نظر آماری در مقایسه با هم معنادار نبودند.

همچنان که فعالیت هوازی و مصرف مکمل ویتامین E در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی موجب تفاوت معنادار سطوح سرمی ALT و AST بین گروه‌های تحقیق نشد [۲۶]. تمرینات مقاومتی و ترکیبی در زنان دارای کبد چرب غیرالکلی باعث تفاوت معنادار میزان سرمی ALT و AST بین گروه‌ها نشد [۳۵]. تمرین هوازی و مصرف مکمل زنجبیل در زنان چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ موجب کاهش معنادار سطوح ALT و AST در گروه تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل شد [۳۶]. همچنین هشت هفته تمرین هوازی در زنان دارای اضافه وزن غیرفعال مقادیر ALT و AST را در گروه تمرین هوازی کاهش معنادار داد [۳۷]. احمدی‌زاده و همکاران (۲۰۱۲) نیز که اثر ورزش در سمیت ناشی از مورفین را بر کبد موش صحرایی مطالعه نمودند، دریافتند ورزش موجب کاهش پارامترهای بیوشیمیایی کبد می‌شود [۳۴]. از طرفی تمرین هوازی و تمرین مقاومتی در مردان سالم موجب شد، سطح ALT و AST سرمی دو گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنادار یابد [۳۸].

مطالعاتی نیز با یافته‌های این پژوهش ناهمسو بودند، از جمله، اثرات یک وهله فعالیت هوازی با شدت‌های مختلف بر شاخص‌های عملکردی کبد مردان سالم غیر ورزشکار نشان داد میزان AST و ALP در گروه‌های تمرینی [تمرین با شدت‌های سبک، متوسط و بالا (۶۰، ۷۰ و ۸۵٪ حداکثر ضربان قلب)] در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری داشت [۳۹]. همچنین تمرین عضلانی شدید (تمرین با وزنه) در افراد تمرین نکرده، آنزیم‌های کبد را افزایش معنادار داد و حداقل تا ۷ روز پس از تمرین پارامترهای AST و ALT افزایش یافته باقی ماندند. ولی ALP ۲۴ ساعت پس از تمرین به محدوده نرمال بازگشت [۲۵]. در مطالعه عجمی‌نژاد و همکاران (۲۰۱۴) شاید به علت غیرورزشکار بودن آزمودنی‌ها و یک مرحله‌ای بودن تمرین هوازی انتظار افزایش آنزیم‌های کبد را می‌توان داشت [۳۹]. همچنین در پژوهش پترسن و همکاران (۲۰۰۸) تمرین مقاومتی و غیر ورزشکار بودن نمونه‌ها نیز می‌تواند علت افزایش این پارامترهای بیوشیمیایی باشد [۲۵].

علاوه براین، پس از مسابقه ماراتون آنزیم‌های کبدی افزایش معنادار یافتند و ۲۴ ساعت بعد از مسابقه ALT و AST افزایش یافته باقی ماندند، ولی ALP به سطح اولیه بازگشت [۴۰، ۴۱]. اندر و همکاران (۲۰۰۲) نیز افزایش

www.SID.ir

Archive of SID

آنزیم‌های کبد را پس از مسابقه ماراتون بوستون گزارش کردند [۴۲]. همچنین در مطالعه‌ای که به نقش فعالیت بدنی بر فاکتورهای بیوشیمیایی خون پرداخته شده بود، نتایج نشان از افزایش معنادار سطوح سرمی AST و ALP پس از تمرین را داشت [۴۳]. شاید دلیل افزایش آنزیم‌های کبدی بعد از مسابقه به‌خصوص در مسابقه‌های طولانی با شدت بالا (ماراتن) افزایش گلوکوکورتیکوئیدها (کورتیزول)، افزایش نقش انرژی‌زایی پروتئین‌ها در تأمین انرژی مورد نیاز فعالیت بدنی و افزایش رادیکال‌های آزاد در بدن ورزشکاران باشد [۲۷، ۴۲].

بنابراین اثر فعالیت بدنی بر آنزیم‌های کبدی در همه مطالعات یکسان نیست. این نتایج متفاوت ممکن است به‌دلیل تفاوت در ویژگی‌های فردی (تفاوت سنی، جنسی، شرایط آمادگی جسمانی آزمودنی‌ها و وجود سطوح پایه بالاتر یا طبیعی آنزیم‌ها) شرکت‌کنندگان باشد. همچنین نوع فعالیت ورزشی انجام شده نیز می‌تواند اثرات متفاوتی را بر سیستم‌های ترشحی و متابولیسمی بدن بگذارد. علاوه بر این موارد، فاصله زمانی نمونه‌گیری نسبت به پایان فعالیت بدنی نیز می‌تواند در نتایج مؤثر باشد [۲۷، ۳۵]. به نظر می‌رسد مدت طولانی‌تر فعالیت بدنی و افزایش تعداد جلسات ورزشی در هفته نیز می‌تواند سبب کاهش آنزیم‌های کبدی گردد [۴۴].

اثر متیل فنیدیت بر آنزیم‌های کبدی

اما در پژوهش حاضر، افزایش سطح سرمی آنزیم‌های کبدی گروه‌های mg۱۰، mg۳۰، تمرین هوازی+mg۱۰ و تمرین هوازی+mg۳۰ نسبت به گروه‌های کنترل، شم تمرین هوازی، شم دارو و تمرین هوازی معنادار شد؛ و نکته مهم‌تر اینکه، افزایش سرمی ALT و AST گروه تمرین هوازی+۱۰ mg نسبت به گروه ۱۰ mg دارو نیز معنادار بود و همین‌طور افزایش سرمی آنزیم‌های گروه تمرین هوازی+۳۰ mg نسبت به گروه‌های ۱۰ و۳۰ mg دارو نیز معنادار مشاهده شد. یعنی افزایش معنادار آنزیم‌های کبدی وابسته به دوز دارو نیز بود.

در همین راستا ملزمی و همکاران (۲۰۱۸) اثر متیل فنیدیت را روی برخی آنزیم‌های کبدی موش صحرایی بررسی کردند، که افزایش معنادار سرمی آنزیم‌های ALT و AST گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل را مشاهده کردند و این افزایش سرمی آنزیم‌های کبدی وابسته به دوز دارو بود [۲۲]. حقیقی و همکاران نیز بیان داشتند، ریتالین (متیل فنیدیت) موجب افزایش معناداری سرمی آنزیم‌های AST و ALT گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل در موش‌های صحرایی می‌شود [۲۳]. مصرف داروی محرک دیگری به نام اکستازی (متیلن‌دی‌اکسی‌مت‌آمفتامین) سبب افزایش معنادار آنزیم‌های کبدی گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل و شم شد. در این مطالعه نیز مشاهده شد، افزایش آنزیم‌های کبدی وابسته به دوز دارو است [۲۴]. همچنین در مطالعه‌ای موردی، علائمی از نارسایی‌های کبدی (افزایش آنزیم‌های کبدی) به دلیل مصرف دوزهای بالای متیل فنیدیت مشاهده شد [۴۵] و در مطالعه موردی دیگری نیز احتمال بروز بیماری هپاتیت خود ایمن (هپاتیت اتوایمیون یا خود ایمن نوعی التهاب سلول‌های کبدی عود کننده با علت نامشخص است [۴۶]) به‌دلیل مصرف متیل فنیدیت گزارش شد [۴۷]. علاوه براین در اثر تزریق وریدی متیل فنیدیت سطح سرمی AST و ALT افزایش معنادار داشتند [۴۸].

البته مصرف اکستازی یکی دیگر از داروهای هم خانواده متیل فنیدیت (داروهای محرک سیستم عصبی مرکزی) نیز موجب افزایش آنزیم‌های ALT، AST و ALP سرمی در موش‌های صحرایی شد [۴۹]. همچنین مصرف طولانی مدت (۲ سال) متیل فنیدیت با دوزهای ۴۷-۴ mg/kg/day در موش‌های صحرایی نشان از افزایش هپاتوبلاستوما (سرطان کبد بدخیم غیرمعمول در نوزادان و کودکان) داد [۱۱]. و گزارشی نیز وجود دارد که مصرف دوز بالای متیل فنیدیت (۱۰۰-۷۵ mg/kg) موجب بروز نکروز کبدی در موش‌های صحرایی نر شده است [۵۰].

موضوعی که لازم به توجه دارد، اندازه اثر (ES) مداخله دارو (ES_{ALT}=۰/۸۴۸، ES_{AST}=۰/۷۰۴ و ES_{ALP}=۰/۹۰۴)

www.SID.ir

Archive of SID

است. این اندازه‌های اثر با توجه به معیار کوهن (۱۹۸۸) اندازه اثر بالایی محسوب می‌شوند. در صورتی که اندازه اثر مداخله تمرین هوازی (ES_{ALT}=۰/۰۷۴، ES_{AST}=۰/۱۱۲ و ES_{ALP}=۰/۱۷۳) با توجه به این معیار، اندازه اثر پایینی محسوب می‌شود. لذا با توجه به نتایج آزمون‌های آنوا، توکی و اندازه اثر می‌توان بیان کرد که متغیر مستقل دارو نسبت به متغیر مستقل تمرین هوازی بر متغیرهای وابسته (آنزیم‌های کبدی) اندازه اثر بسیار بالاتری داشته است و با افزایش دوز دارو این تفاوت بارزتر نیز شده است. تا جایی که افزایش آنزیم‌های کبدی گروه mg۳۰ نسبت به گروه mg۱۰ نیز معنادار مشاهده شده بود.

شاید دلیل افزایش سطح سرمی آنزیم‌های کبدی در اثر مصرف متیل فنیدیت، افزایش سطح سرمی سایتوکین‌های پیش‌التهابی (TNF-α، IL-1β، IL-6) باشد. زیرا متقی‌نژاد و همکاران (۲۰۱۷) لورنزو و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کرده‌اند مصرف دوزهای ۱۰ و ۲۰ mg/kg متیل‌فنیدیت، سطح اینترلوکین-۱بتا (IL-1β) و عامل نکروز تومور-الفا (TNF-α) را افزایش می‌دهند [۱۲، ۱۸]. همچنین پس از مصرف داروی متیل فنیدیت سایتوکین‌های پیش التهابی اینترلوکین-۶ (IL-6) و TNF-α به سرعت افزایش نشان دادند [۵۱]. گونسالوس و همکاران (۲۰۰۸) نیز گزارش کردند پس از مصرف دوز ۳۰ mg/kg متیل فنیدیت سیتوکین‌های پیش التهابی IL-6 و TNF-α به سرعت افزایش می‌یابند [۵۲]. همچنین دوز ۱۰ mg/kg متیل فنیدیت می‌توانند آبشار آپوپتوز را در سطح ژن و پروتئین در قشر و جسم مخطط مغز موش صحرایی فعال کند [۵۳]. بنابراین افزایش سایتوکین‌های پیش التهابی به‌خصوص TNF-α می‌تواند از طریق گیرنده TNF-R1 موجب فعال‌سازی کاسپازهای سلولی و ایجاد نکروز و آپوپتوز سلول‌های کبدی گردد [۵۴]. علاوه‌براین، برخلاف انتظار در گروه‌های تمرین هوازی+دارو افزایش تشدید شده آنزیم‌های کبدی مشاهده شد. این احتمال وجود دارد، هنگامی که متغیرهای تمرین هوازی و دارو با هم اعمال شوند، اثر تشدید کننده‌ای بر افزایش آنزیم‌های کبدی داشته باشند. همچنان که در برخی از تحقیقات اشاره به افزایش آنزیم‌های کبدی پس از فعالیت بدنی شده است [۲۵، ۴۱-۳۹، ۴۳، ۴۴].

با توجه به نتایج این مطالعه و یافته‌های پژوهش‌های بیان شده، احتمال هپاتوتوکسیتی داروی متیل فنیدیت حتی در دوز درمانی (mg/kg۱۰) و دوزهای بالاتر وجود دارد. علاوه براین براساس نتایج این تحقیق مصرف دارو همراه فعالیت بدنی موجب افزایش شدیدتر آنزیم‌های کبدی شد. لذا این احتمال قوت می‌گیرد که مصرف متیل فنیدیت همراه فعالیت بدنی می‌تواند موجب آسیب شدیدتر کبد شود. بنابراین با توجه به افزایش مصرف درمانی و غیردرمانی (دوپینگ و سوء مصرف برای بهبود عملکرد تحصیلی) داروی متیل فنیدیت بررسی فارماکودینامیک این دارو نیاز به پژوهش‌های بیشتر، به‌ویژه بررسی هیستولوژیکی کبد، کلیه، مغز و دیگر بافت‌های هدف دارد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات با کد اخلاق IR.IAU.SRB.REC.1397.166 مورد تأیید قرار گرفت. بدین‌وسیله از تمام افرادی که در انجام پژوهش حاضر همکاری کردند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

تعارض در منافع

بین نویسندگان هیچ‌گونه تعارضی در منافع انتشار این مقاله وجود ندارد.

www.SID.ir

Archive of SID

References

1. Willick SE, Miller GD, Eichner D. The Anti-Doping movement. The journal of injury, function, and rehabilitation. 2016; 8(3 Suppl):S125-S132.
2. Habibinia A. Doping and stimulants in exercise. Tehran: Science and sport; 1993. [Persian]
3. Viret M. Evidence in anti-doping at the intersection of science and law. The Hague: Asser Press; 2016.
4. Duval A, Ram H, Viret M, Wisnosky E, Jacobs HL, Morgan M. The world anti-doping code 2015: ASSER International Sports Law Blog symposium. The international sports law journal. 2016; 16(1-2):99-117.
5. Kornbeck J. Transferring athletes' personal data from the EU to third countries for anti-doping purposes: applying recital 112 GDPR in the post- schrems era. International data privacy law. 2017; 6(4):291-298.
6. Pasharavesh, L. Ramandi, M. Khoushbou, S. Rezaei, M. Rezvani, S. Abbasi, M. R. Mikaeili, A. Prevalence of doping agents' abuse and male bodybuilders' knowledge about their side effects in Kermanshah gymnasiums (2004). Journal of Kermanshah University of Medical Sciences (Behbood). 2008; 11(4):418–428.
7. Smith ME, Farah MJ. Are prescription stimulants "smart pills"? The epidemiology and cognitive neuroscience of prescription stimulant use by normal healthy individuals. Psychological bulletin. 2011; 137(5):717-741.
8. Halabchi F. Doping in athletes. Hakim research journal. 2007; 10(1):1-12. [Persian]
9. Katzung BG. Basic & clinical pharmacology. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
10. Kimko HC, Cross JT, Abernethy DR. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. Clinical pharmacokinetics. 1999; 37(6):457-470.
11. Dunnick JK, Hailey JR. Experimental studies on the long-term effects of methylphenidate hydrochloride. Toxicology. 1995; 103(2):77-84.
12. Loureiro-Vieira S, Costa VM, Duarte JA, Duarte-Araújo M, Gonçalves-Monteiro S, Maria de Lourdes B, et al. Methylphenidate clinically oral doses improved brain and heart glutathione redox status and evoked renal and cardiac tissue injury in rats. Biomedicine & pharmacotherapy. 2018; 100:551-563.
13. Motaghinejad M, Motevalian M, Shabab B. Effects of chronic treatment with methylphenidate on oxidative stress and inflammation in hippocampus of adult rats. Neuroscience letters. 2016; 619:106-113.
14. Simchon-Tenenbaum Y, Weizman A, Rehavi M. Alterations in brain neurotrophic and glial factors following early age chronic methylphenidate and cocaine administration. Behavioural brain research. 2015; 282:125-132.
15. Wargin W, Patrick K, Kilts C, Gualtieri CT, Ellington K, Mueller RA, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey. The journal of pharmacology and experimental therapeutics. 1983; 226(2):382-386.
16. Loureiro-Vieira S, Costa VM, Lourdes Bastos M de, Carvalho F, Capela JP. Methylphenidate effects in the young brain: friend or foe? International journal of developmental neuroscience. 2017; 60:34-47.
17. Cheng J, Xiong Z, Duffney LJ, Wei J, Liu A, Liu S, et al. Methylphenidate exerts dose-dependent effects on glutamate receptors and behaviors. Biological psychiatry. 2014; 76(12):953-962.
18. Motaghinejad M, Motevalian M, Babalouei F, Abdollahi M, Heidari M, Madjd Z. Possible involvement of CREB/BDNF signaling pathway in neuroprotective effects of topiramate against methylphenidate induced apoptosis, oxidative stress and inflammation in isolated hippocampus of rats: molecular, biochemical and histological evidences. Brain research bulletin. 2017; 132:82-98.
19. Claussen CM, Dafny N. Acute administration of methylphenidate alters the prefrontal cortex neuronal activity in a dose-response characteristic. Journal of experimental pharmacology. 2014; 6:1-9.
20. Hall JE. Guyton and hall textbook of medical physiology. 12th ed. The United States of America: Saunders; 2006.
21. Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. Physiology of sport and exercise. 6th ed. The United States of America: Human Kinetics; 2015.
22. Molzemi S, Bolbolhaghighi N, Sedighi M, Hadizade Bazaz M, Vaezi G. Effect of Ritalin on liver histology and some liver enzymes in treptozotocin-safe and diabetic rats. Tehran University Medical Journal. 2018; 76(2):103-110. [Persian]
23. Bolbol Haghighi N, Molzemi S, Karimi Mohamadi M, Molzemi S. Effect of ritalin on blood albumin and liver enzymes in rat. Govaresh. 2016; 20(4):237-242. [Persian]
24. Fattahi E, Forozanfar M, Bagheri Haghighi A. Effect of 3, 4 methylendioxy meth amphetamine on hepatocyte and liver enzymes wistar rats. Journal of Gorgan University of Medical Sciences. 2013; 14(4):24-30. [Persian]
25. Pettersson J, Hindorf U, Persson P, Bengtsson T, Malmqvist U, Werkström V, et al. Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men. British journal of clinical pharmacology. 2008; 65(2):253-259.
26. Aghah M, Daryanoosh F, Moeini M, Mohamadi M, Fatahi MR. The effect of 12 weeks vitamin E supplemention and aerobic training on liver enzymes of non-alcoholic steatohepatitis patients. Armaghane-Danesh. 2017; 21(10):964-975. [Persian]
27. Moosavi-Sohroforouzani A, Ganbarzadeh M. Reviewing the physiological effects of aerobic and resistance training on insulin resistance and some biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease. Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences. 2016; 20(3):282-296. [Persian]
28. Cooper A, McGee L. “At Such a Good School, Everybody Needs It": contested meanings of prescription stimulant use in college academics. Ethos. 2017; 45(3):289-313.
29. Mogharnasi M, Gaeini A, Sheikholeslami Vatani D. Comparing the effects of two training methods of aerobic and anaerobic on some pre-inflammatory cytokines in adult male rats. Iranian journal of endocrinology and metabolism. 2010; 11(2):191-198. [Persian]

www.SID.ir

Archive of SID

30. Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren MV, Irigoyen M-C, Angelis K de. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. Cardiovascular diabetology. 2007; 6:1-7.

31. Lawler JM, Powers SK, Hammeren J, Martin AD. Oxygen cost of treadmill running in 24-month-old Fischer-344 rats. Medicine and science in sports and exercise. 1993; 25(11):1259-1264.
32. Esmaelzadeh toloee M, Afshar Nezhad T, Yazdani F, Ahmadi B. The effect of 8 weeks of resistance training on ovary morphology, glycemic control and body composition on women with polycystic ovary syndrome. Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences. 2015; 58(7):381-389. [Persian]
33. Mirazi N, Abdolmaleki N, Mahmoodi M. Study of salvia officinalis hydroethanolic extract on serum thyroid hormone levels in hypothyroid male rat. Avicenna journal of clinical medicine. 2013; 19(4):27-35. [Persian]
34. Ahmadizadeh M, Sarkaki A, Farboud Y, Mohammadian B, Rahim F. Effect of exercise on morphine-induced toxicity in rat liver and kidney. Jundishapur scientific medical journal. 2012; 11(3):325-333. [Persian]
35. Barani F, Esmaeil Afzalpour M, Ilbiegi S, Kazemi T, Mohammadi Fard M. The effect of resistance and combined exercise on serum levels of liver enzymes and fitness indicators in women with nonalcoholic fatty liver disease. Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2014; 21(2):188-202. [Persian]
36. Esmaelzadeh toloee M, Faramarzi M, Noroozian P. Effect of aerobic training with ginger supplementation on some liver enzymes (AST,ALT,GGT) and resistance to insulin in obese women with type 2 diabetes. Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences. 2017; 60(4):636-647. [Persian]
37. Fathei M, Khairabadi S, Ramezani F, Hejazi K. The effects of eight weeks aerobic training, green tea supplementation and compound of them on serum liver enzymes and apolipoproteins in inactive overweight women. Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences. 2016; 59(2):114-123. [Persian]
38. Shamsoddini A, Sobhani V, Ghamar Chehreh ME, Alavian SM, Zaree A. Effect of aerobic and resistance exercise training on liver enzymes and hepatic fat in Iranian men with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatitis monthly. 2015; 15(10):e31434.
39. Ajami Nezhad M, Saberi kakhki A, Jahromi M. The effects of a single bout of aerobic exercise at different intensities on markers of liver function and blood hemoglobin in healthy untrained male. The horizon of medical sciences. 2014; 19(4):184-191. [Persian]
40. Foran SE, Lewandrowski KB, Kratz A. Effects of exercise on laboratory test results. Laboratory medicine. 2003; 34(10):736-742.
41. Kratz A, Lewandrowski KB, Siegel AJ, Chun KY, Flood JG, van Cott EM, et al. Effect of marathon running on hematologic and biochemical laboratory parameters, including cardiac markers. American journal of clinical pathology. 2002; 118(6):856-863.
42. Adner MM, Gembarowicz R, Casey J, Kelley R, Fortin R, Calflin K, et al. Point-of-care biochemical monitoring of Boston marathon runners: a comparison of prerace and postrace controls to runners requiring on-site medical attention. The journal of near-patient testing & technology. 2002; 1(4):237-240.
43. Priest JB, Oei TO, Moorehead WR. Exercise-induced changes in common laboratory tests. American journal of clinical pathology. 1982; 77(3):285-289.
44. Masoodsinaki H, Nazarali P, Hanachi P. Evaluation and impact of omega-3 supplementation with a period of selective aerobic exercise on liver enzymes (AST-ALT) of active student girls. Medical Journal of Hormozgan University. 2014; 18(3):247-256. [Persian]
45. Nymark T-B, Hovland A, Bjørnstad H, Nielsen EW. A young man with acute dilated cardiomyopathy associated with methylphenidate. Vascular health and risk management. 2008; 4(2):477-479.
46. Khajeh Jahromi S. Comparison of the therapeutic effect of melatonin, metformin and vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease under a diet program. [PhD thesis]. Qazvin: University of Medical Sciences; 2017. [Persian]
47. Lewis JJ, Iezzoni JC, Berg CL. Methylphenidate-induced autoimmune hepatitis. Digestive diseases and sciences. 2007; 52(2):594-597.
48. Mehta H, Murray B, LoIudice TA. Hepatic dysfunction due to intravenous abuse of methylphenidate hydrochloride. Journal of clinical gastroenterology. 1984; 6(2):149-151.
49. Beitia G, Cobreros A, Sainz L, Cenarruzabeitia E. Ecstasy-induced toxicity in rat liver. Liver. 2000; 20(1):8-15.
50. Roberts SM, Harbison RD, Roth L, James RC. Methylphenidate-induced hepatotoxicity in mice and its potentiation by beta-adrenergic agonist drugs. Life sciences. 1994; 55(4):269-281.
51. Schmitz F, Scherer EB, Machado FR, da Cunha AA, Tagliari B, Netto CA, et al. Methylphenidate induces lipid and protein damage in prefrontal cortex, but not in cerebellum, striatum and hippocampus of juvenile rats. Metabolic brain disease. 2012; 27(4):605-612.
52. Gonçalves J, Martins T, Ferreira R, Milhazes N, Borges F, Ribeiro CF, et al. Methamphetamine-induced early increase of IL-6 and TNF-alpha mRNA expression in the mouse brain. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008; 1139:103-111.
53. Réus GZ, Scaini G, Jeremias GC, Furlanetto CB, Morais MOS, Mello-Santos LM, et al. Brain apoptosis signaling pathways are regulated by methylphenidate treatment in young and adult rats. Brain research. 2014; 1583:269-276.
54. Wullaert A, van Loo G, Heyninck K, Beyaert R. Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor-kappaB: effects on liver homeostasis and beyond. Endocrine reviews. 2007; 28(4):365-386.

www.SID.ir

Archive of SID

The effect of methylphenidate and aerobic exercise on male rats' liver enzymes

Ali Sepehrian [1], *Nader Shakeri[2], Hossein Abed-natanzi[2], Shahram Soheily[3]

Abstract

Background: Methylphenidate (Ritalin) is used to treat attention deficit hyperactivity disorder. But taking it without prescription from a physician to increase athletic and academic performance is common. The purpose of this study was to determine the effects of methylphenidate and aerobic exercise on the function of rats' liver enzymes.

Materials and methods: Samples of this study were 80 male Wistar rats with average weight of 228±15 gr which divided into eight groups of ten. Studied groups included control group, aerobic exercise sham, drug sham, aerobic exercise, 10 mg of drug, 30 mg of drug, aerobic exercise +10 mg and aerobic exercise +30 mg group. Drug groups and aerobic exercise + drug groups took drugs according to their weights orally. The physical activity (25 m/min) was performed 30 minutes a day, three days a week for two months for aerobic exercise and aerobic exercise + drug groups. After the last session of aerobic exercise, blood samples were taken from the rats, and also liver enzymes were measured. Statistical computations (ANOVA, Tukey) were performed for data analysis at the level of 0.05.

Results: Statistical calculations among different groups showed that serum changes in liver enzymes in the aerobic exercise group were not significantly different from the control, aerobic, and sham groups. However, in the drug group and also in the exercise + drug group, the increased dose-dependent of serum in liver enzymes was significantly higher than the control, aerobic, drug sham, and aerobic training groups ($p<0.05$).

Conclusion: A dose-dependent increase in liver enzymes in the drug and exercise + drug groups, even in comparison to the aerobic exercise group, suggests a possible hepatotoxicity of non-therapeutic use of methylphenidate risk of non-therapeutic methylphenidate associated with aerobic exercise. Therefore, further research is needed to confirm and generalize these results.

Keywords: Methylphenidate, Aerobic Exercise, Liver Enzyme

1. PhD student of physical education and sport science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2. Assistant professor, Department of physical education and sport science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
(*Corresponding author)
n.shakeri@srbiau.ac.ir

3. Assistant professor, Department of physical education and sport science, Shahr-e-Qods Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

www.SID.ir