



The effect of simultaneous consumption of Ginkgo extract and Ritalin on the passive avoidance learning in male Wistar rats

Zohre Jafari¹, Sadaf Farhadi^{2*} , Hamidreza Mohajerani³, Abolfazl Saeedifar⁴, Zhila Mohseni⁵

1. Assistant Professor of Biology, Department of Biology, Arak Branch, Islamic Azad University of Arak, Arak, Iran
2. Graduate Student of Microbiology, Department of Biology, Arak Branch, Islamic Azad University of Arak, Arak, Iran
3. Assistant Professor of Physiology, Department of Biology, Arak Branch, Islamic Azad University of Arak, Arak, Iran
4. Assistant Professor of Statistics, Department of Statistics, Arak Branch, Islamic Azad University of Arak, Arak, Iran
5. Assistant Professor of Pharmacology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Abstract

Introduction: Ginkgo is one of the essential plants for improving memory and preventing age-related or secondary amnesia. Although it has been appeared that Ginkgo alone does not seem to increase memory, it is important to reduce amnesia. Ritalin, On the other hand, is medicine used to treat attention deficit disorder, the abuse of which harms the brain and causes dependency. This study aimed to determine the effect of Ginkgo biloba extract on Ritalin-treated rats' memory.

Methods: This experimental study was performed on 36 rats Wistar male rats, divided into 6 groups (n=6). The dosages used for Ritalin were 10mg/kg, and Ginkgo was 90mg/kg, and 40mg/kg. Prescriptions in gavage form administrated in 10 days. The shuttle box was used to measure the amount of avoidance learning. Data were analyzed using the Kruskal-Wallis test and SPSS-23 software.

Results: The results revealed that the shuttle box test in the Ginkgo group 90mg/kg outperformed than the control group. The Ginkgo consumer group at the dose of 90mg/kg and plus Ritalin had a significant difference with control ($P < 0.05$).

Conclusion: The findings showed that Ginkgo intake of 90 mg/kg causes elevated levels of step-through latency (STL). Overall, the results of this study indicate a positive effect of Ginkgo dosages alone and with Ritalin on the avoidance learning of Ritalin-treated rats.

Received: 7 Nov. 2018

Revised: 20 Feb. 2019

Accepted: 8 Apr. 2019

Keywords

Ritalin

Ginkgo biloba


Passive avoidance learning

Corresponding author

Sadaf Farhadi, Graduate Student of Microbiology, Department of Biology, Arak Branch, Islamic Azad University of Arak, Arak, Iran

Email: Sadaf.farhadi1337@yahoo.com



 doi.org/10.30699/icss.21.3.65

Citation: Jafari Z, Farhadi S, Mohajerani H, Saeedifar A, Mohseni Z. The effect of simultaneous consumption of Ginkgo extract and Ritalin on the passive avoidance learning in male Wistar rats. *Advances in Cognitive Sciences*. 2019;21(3):65-73.



تأثیر مصرف همزمان عصاره جینکو و ریتالین بر یادگیری شرطی احترازی غیر فعال در موش‌های نر نژاد ویستار

زهره جعفری^۱، صدف فرهادی^{۲*} ID، حمیدرضا مهاجرانی^۳، ابولفضل سعیدی فر^۴، ژילה محسنی^۵

۱. استادیار زیست‌شناسی سلولی تکوینی گیاهی، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، اراک، ایران
۲. دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی و مولکولی گرایش میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، اراک، ایران
۳. استادیار فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، اراک، ایران
۴. استادیار ریاضی و آمار، گروه ریاضی و آمار، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، اراک، ایران
۵. استادیار فارماکولوژی، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

چکیده

مقدمه: یکی از گیاهان مطرح برای تقویت حافظه و جلوگیری از فراموشی وابسته به سن و یا به دلیل بیماری، گیاه جینکو است. اگر چه نشان داده شده که جینکو به تنهایی موجب افزایش حافظه نمی‌شود ولی در کاهش فراموشی اهمیت دارد. از طرفی ریتالین یک دارو برای درمان اختلال اختلال نقص توجه و بیش‌فعالی است که سوءمصرف آن اثرات زیان‌باری را بر روی مغز می‌گذارد و ایجاد وابستگی می‌کند. هدف از این پژوهش تعیین اثر عصاره جینکو بیلوبا بر حافظه موش‌های تحت تیمار با ریتالین بود.

روش کار: این مطالعه تجربی بر روی ۳۶ سر موش نژاد ویستار نر که به ۶ گروه ۶ تایی تقسیم شدند انجام شد. دوزهای استفاده شده برای ریتالین ۱۰ mg/kg و جینکو ۴۰ mg/kg و ۹۰ mg/kg بود. تجویزها برای ۱۰ روز و به صورت گاوژ انجام گرفت. برای اندازه‌گیری میزان یادگیری احترازی از دستگاه شاتل باکس استفاده گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون کروس کالوایس و با نرم‌افزار SPSS-23 ارزیابی گردید.

یافته‌ها: نتایج آزمون شاتل باکس در گروه مصرف‌کننده جینکو ۹۰ mg/kg از بقیه گروه‌ها بهتر بوده و گروه مصرف‌کننده جینکو با دوز ۹۰ mg/kg به همراه ریتالین نیز اختلاف معناداری با گروه کنترل داشتند ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد مصرف جینکو ۹۰ mg/kg باعث افزایش سطح یادگیری شرطی احترازی غیر فعال می‌شود. در مجموع نتایج این تحقیق بیان‌گر اثر مثبت دوز ۹۰ جینکو به تنهایی و همراه با ریتالین بر یادگیری احترازی موش‌های تحت تیمار با ریتالین است.

دریافت: ۱۳۹۷/۰۸/۱۶

اصلاح نهایی: ۱۳۹۷/۱۲/۰۱

پذیرش: ۱۳۹۸/۰۱/۱۹

واژه‌های کلیدی

ریتالین

جینکو بیلوبا

یادگیری شرطی احترازی غیر فعال

نویسنده مسئول

صدف فرهادی، دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی و مولکولی گرایش میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، اراک، ایران

ایمیل: Sadaf.farhadi1337@yahoo.com



doi.org/10.30699/ics.21.3.65

مقدمه

اکتساب و ضبط، عموماً رمزگردانی، ذخیره و بازیابی اطلاعات است، توانایی ذخیره‌سازی، دست‌کاری و پردازش اطلاعات مرتبط با تجارب موقت و دائمی و استفاده از آنها در تعاملات بعدی با محیط می‌دانند. به همین علت، حافظه در سیستم شناختی انسان، یک توانایی مرکزی شناخته می‌شود (۲). نورون‌ها در مقاطع سنی مختلف می‌توانند دچار

توان یادگیری و قدرت حافظه از ویژگی‌های بارز انسان است که برای ادامه حیات و گذران زندگی عادی و پیشرفت‌های علمی او ضرورتی اجتناب‌ناپذیر می‌باشد. حافظه را می‌توان مجموعه متعدد بازتوانایی‌های شناختی دانست که اطلاعات را نگهداری و تجارب گذشته فرد را برای هدف کنونی وی بازسازی می‌کند (۱). حافظه را که شامل فرایندهای

نشده است، با این وجود در سالیان اخیر به برخی از این عوارض پرداخته شده است. به عنوان نمونه گروهی از محققان گزارش نمودند تجویز مداوم متیل‌فندیت در غلظت‌های ۱۰ و ۲۰ mg/kg وزن بدن در موش‌های صحرایی موجب بروز استرس اکسیداتیو، التهاب سیستم عصبی و خراب شدن بافت یا مرگ سلولی در هیپوکامپ موش‌های بالغ می‌گردد (۱۵). با این وجود گروه دیگری دریافتند که این دارو تأثیری در بروز روندهای موتاژنیک در کبد حیوانات آزمایشگاهی ندارد به علاوه، گزارش شده است که تجویز متیل‌فندیت در موش‌های سوری به میزان ۳۰ mg/kg وزن بدن به روش تزریق داخل صفاقی سبب صدمات غیر قابل برگشت در سلول‌های عصبی می‌شود (۱۶). این محققین اثرات مضر متیل‌فندیت را به نقش آن در تغییر مقادیر TNF- α و IL- β و همچنین فعال نمودن روندهای التهابی نسبت دادند (۱۷). از طرف دیگر مطالعات قبلی نشان داده‌اند که مصرف طولانی مدت ریتالین در سیستم سروتونرژیک مغز اختلال ایجاد نموده و تا ۱۲ هفته پس از قطع مصرف دارو، همچنان موجب افزایش میزان انتقال‌دهنده‌های ناقل سروتونین در مدل موش صحرایی می‌گردد (۱۸). علاوه بر این محققین دریافتند که تجویز ریتالین در موش‌های صحرایی بالغ موجب کاهش حجم و همچنین کاهش میزان میلین رشته‌های عصبی می‌شود (۱۹). همانطور که گفته شد متیل‌فندیت به عنوان یک داروی متداول برای درمان تمرکز حافظه کودک استفاده می‌شود. با این وجود گزارش شده است که این ماده شیمیایی به عنوان یک داروی اعتیادآور برای برطرف کردن عوارض خواب‌آور اپیوئیدها در بین دستیاران بعضی از دانشگاه‌های علوم پزشکی سوءمصرف دارد (۱۵). در سال‌های اخیر پژوهشگران توجه ویژه‌ای به داروهایی که ممکن است مورد سوءمصرف افراد قرار بگیرند داشته‌اند، به این علت که سوءمصرف این داروها اثرات مخرب و زیان‌باری را بر روی فرد به جا می‌گذارد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که متیل‌فندیت از نظر ساختار فارماکولوژیکی و دارویی شبیه به برخی از مواد مخدر مانند متامفتمین و کوکائین است و آسیب‌پذیری آن در افراد استفاده‌کننده، به علت شباهت ساختاری به کوکائین می‌تواند اثرات مشابهی را ایجاد نماید (۲۰). متیل‌فندیت محرک دستگاه عصبی است و منجر به آزادسازی و افزایش دوپامین در نورون‌های پس‌سیناپسی می‌شود (۲۱). این افزایش، زمینه را برای تحریک فعالیت سیستم مهاری حرکتی به وجود می‌آورد و باعث افزایش مهار ایمپالس‌ها می‌شود، در نتیجه سطح یادگیری بالا می‌رود (۲۲) در صورت استفاده زیاد از آن گیرنده‌های دوپامین در استریاتوم مغز دچار وابستگی می‌شوند و نیاز به تکرار استفاده پیدا می‌کنند (۲۳). با توجه به تأثیرات زیان‌آور و ایجاد وابستگی داروی ریتالین، این پژوهش با هدف

تخریب شوند، این پدیده با افزایش سن رابطه مستقیم دارد که باعث کاهش تدریجی توانایی یادگیری و قدرت حافظه می‌گردد (۳). جینکو یک داروی گیاهی است که خواص متعددی داشته از جمله تأثیر مثبت آن بر بهبود حافظه در برخی موارد گزارش شده است (۴). عصاره جینکو یک عصاره چند کاربرد است و می‌تواند روی کم‌خونی مغز تأثیرات مطلوب بگذارد (۵)، گرچه نشان داده شده که جینکو به تنهایی موجب افزایش حافظه نمی‌شود (۶) ولی در کاهش فراموشی اهمیت دارد (۷). اسید گاما آمینو بوتریک (GABA) انتقال‌دهنده مهاری است که در تمام نواحی مغز انسان یافت می‌شود و مشخص شده است که در تقویت حافظه نقش دارد. جینکو به عنوان آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های GABA نقش مهمی را در تقویت حافظه و یادگیری ایفا می‌کند (۸). جینکو مرکب از «گلیکوزید جینکو»، چندین نوع مولکول «ترپین» مختص این گیاه (گینکولیدوبیلوبالید) و اسیدهای آلی است (۹). یکی از خواص این گیاه خاصیت آنتی‌اکسیدانی و پاک‌کنندگی رادیکال‌های آزاد و همچنین تأثیر مثبت بر جریان خون خصوصاً مویرگ‌ها می‌باشد، مکانیسم عمل آن به این صورت است که با افزایش جریان خون به سمت مغز و توسعه و بهبود ارسال پیام‌های عصبی موجب کاهش نارسایی مغز و علاوه بر این باعث بهبود کار مغز و تقویت حافظه می‌شود (۱۰).

ریتالین با نام تجاری متیل‌فندیت از دسته داروهای سیستم مغزی است که با اثر بر قشر مغز و تالاموس و جلوگیری از جذب مجدد دوپامین در سلول‌های عصبی عمل می‌کند. این دارو از مشتقات گروه آمفتامین‌هاست که برای درمان بیش‌فعالی، نشانه‌های خواب‌آلودگی مزمن و در برخی از مبتلایان به افسردگی تجویز می‌گردد (۱۱). مطالعات دیگری نیز نشان داده‌اند که میلیون‌ها نفر در سراسر جهان در جهت افزایش توانایی‌های شناختی خود از ریتالین استفاده می‌کنند (۱۲). متیل‌فندیت مهم‌ترین داروی مورد استفاده در درمان اختلال ADHD است که از آن در جهت افزایش اعمال شناختی و ایجاد نشاط و لذت و حتی لاغر شدن نیز استفاده می‌شود (۱۳). مصرف نامناسب متیل‌فندیت ممکن است موجب ایجاد تحمل قابل ملاحظه و وابستگی جسمی یا روانی نسبت به آن شود. این دارو باید در دوران بارداری و شیردهی با احتیاط مصرف شود. از عوارض قطع مصرف متیل‌فندیت می‌توان به افسردگی شدید، رفتار غیرعادی و خستگی و ضعف غیرعادی اشاره نمود. شایع‌ترین عوارض جانبی ناشی از مصرف ریتالین عبارتند از بی‌اشتهایی، تهوع، کاهش وزن، بی‌خوابی، کابوس‌های شبانه، گیجی، تحریک‌پذیری، ملال، کج خلقی و بیقراری، که زیر نظر پزشک قابل کنترل می‌باشند (۱۴). متیل‌فندیت از جمله داروهای شیمیایی است که هنوز مطالعه کافی بر روی آثار و عوارض احتمالی آن انجام

بررسی اثر عصاره برگ گیاه جینکو بیلوبا بر حافظه موش‌های تحت تیمار با ریتالین انجام شد.

روش کار

پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی بود که در سال ۱۳۹۶ در خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک انجام شد. در این پژوهش از ۳۶ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰-۱۹۰ گرم استفاده شد، که در دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. نمونه‌ها به ۶ گروه ۶ تایی شامل: یک گروه کنترل، ۵ دسته تجربی تقسیم شدند. پروتکل این پژوهش بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حمایت از حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. آب آشامیدنی از آب لوله‌کشی شهری و تغذیه حیوانات به وسیله خوراک مخصوص موش شرکت (غذای فشرده) تهیه شده بود، به طور آزادانه در اختیار حیوانات قرار داده شد. قفس‌های نگهداری حیوانات از جنس پلی‌کربنات بود که هفته‌ای دو بار ضدعفونی و خرده‌های چوب آن هر روز تعویض می‌شد. به منظور سازش حیوانات با محیط آزمایشگاه تمام آزمایش‌ها یک هفته پس از استقرار و سازش حیوانات در محیط آزمایش انجام شد. ریتالین تهیه شده از شرکت NOVARTIS و جینکو از شرکت دارویی تولید دارو تهیه شد. طراحی پژوهش به این صورت بود که در کلیه گروه‌ها تجویز مواد شامل: نرمال سالین، ریتالین و جینکو از طریق گاواژ و به مدت یک هفته قبل از آزمون شاتل باکس صورت گرفت. با توجه به اینکه مطالعاتی قبل از این مطالعه تحقیقاتی در زمینه اثر جینکو به تنهایی بر یادگیری و حافظه صورت گرفته بود و دوز موثر جینکو در اکثر این مطالعات 40 mg/kg یا 90 mg/kg از طریق تست‌های دوز-پاسخ تعیین شده بود، این دوزهای موثر مبنای مطالعه حاضر در نظر گرفته شد. همچنین در مورد ریتالین دوز موثر 10 mg/kg بود که در مطالعه حاضر استفاده شد (۲۴).

گروه ۱: فقط آب و غذا (هیچ دارویی را دریافت نکردند)

گروه ۲: فقط ریتالین به میزان 10 mg/kg

گروه ۳: فقط عصاره جینکو به میزان 40 mg/kg

گروه ۴: فقط عصاره جینکو به میزان 90 mg/kg

گروه ۵: ریتالین به میزان 10 mg/kg به همراه عصاره جینکو به 40 mg/kg

گروه ۶: ریتالین به میزان 10 mg/kg به همراه عصاره جینکو به میزان 90 mg/kg

دستگاه شاتل باکس: از دو بخش جعبه آموزش و بخش کنترل‌کننده تشکیل گردیده است که جعبه آموزش دارای دو محفظه کوچک‌تر

مساوی، تاریک و روشن است که به وسیله یک درب گیوتینی از یکدیگر جدا شده است. در کف نیز دارای میله‌های فولادی به قطر $2/5$ میلی‌متر و با فاصله ۱ سانتی‌متر از یکدیگر می‌باشند که این میله‌ها یک در میان به قطب‌های مثبت و منفی جریان برق متصل می‌شوند. در قسمت داخلی دیواره‌های محفظه روشن لامپ باریکی تعبیه شده است. همچنین بخش کنترل‌کننده دارای پیچ‌های تنظیم‌کننده مدت زمان روشن ماندن لامپ، مدت زمان برقراری شوک، میزان شوک از نظر فرکانس است.

روش یادگیری احترازی غیر فعال: این یادگیری شامل سه مرحله: عادت، آموزش، به یادآوری است.

جلسه عادت: به منظور عادت دادن، حیوان را در بخش روشن دستگاه قرار داده و پس از ۵ ثانیه در گیوتینی را باز کرده و به محض ورود حیوان به بخش تاریک در گیوتینی بسته می‌شود. پس از ۳۰ ثانیه در گیوتینی را باز کرده تا حیوان به محفظه روشن برود و در صورتی که حیوان به محفظه روشن نرفت با دست آن را هدایت می‌کنیم و سپس حیوان را از دستگاه خارج می‌کنیم این مرحله پس از ۳۰ دقیقه مجدداً تکرار می‌گردد.

جلسه آموزش: بعد از گذشت ۵ دقیقه مجدداً حیوان به دستگاه برگردانده شد و به دنبال ورود به قسمت تاریک شوک الکتریکی دریافت کرد.

یادآوری ((Step through latency (STL): بعد از ۲۴ ساعت حیوان به دستگاه برگردانده شده و زمان تاخیر ورود به اتاق تاریک بعد از آموزش به عنوان معیار حافظه بلندمدت در نظر گرفته شد و رفتار حیوان تا ۶۰۰ ثانیه بررسی گردید.

شاخص ((Time in dark component (TDC): مدت زمانی است که حیوان در جلسه آزمون ظرف مدت ۶۰۰ ثانیه در بخش تاریک دستگاه به سر می‌برد و شاخصی است که با میزان یادگیری رابطه عکس دارد. تحلیل داده‌ها به کمک آزمون‌های آماری و با نرم افزارهای Excel و SPSS-23 صورت گرفت.

یافته‌ها

شاخص‌های توصیفی شامل میانگین، انحراف معیار، انحراف معیار و همچنین حدود اطمینان تقریبی ۹۵ درصد برای مقدار میانگین کل در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

برای مقایسه گروه‌ها در STL و TDC از آنجا که مقدار احتمال برای هر دو متغیر STL و TDC کمتر از $0/05$ بود ($P < 0/05$)، لذا داده‌ها نرمال نبودند و از آزمون ناپارامتری Kruskal-Wallis استفاده شده است که نتایج در جدول شماره ۲ خلاصه شده است.

جدول ۱. شاخص‌هاى توصيفى

گروه‌ها	۱	۲	۳	۴	۵	۶
میانگین STL	۱۰۴/۵۰	۱۵۹/۶۷	۶۲/۱۷	۵۳۴/۶۷	۱۵۷/۱۷	۴۷/۸۳
انحراف معيار	۱۵۱/۴۵	۱۵۳/۹۶	۱۱۷/۲۱	۷۸/۴۹	۱۵۶/۸۴	۲۹۷/۸۹
فاصله اطمینان ۹۵٪	۱۰۴/۵۰±۱۲۳/۶۶	۱۵۹/۶۷±۱۲۵/۷۰	۶۲/۱۷±۹۵/۷۰	۵۳۴/۶۷±۶۴/۰۸	۱۵۷/۱۷±۱۲۸/۰۵	۴۷/۸۳±۲۴۳/۱۴
میانگین TDC	۹۶	۸۰/۵۰	۶۱	۶/۳۳	۴۴/۳۳	۲۳/۶۷
انحراف معيار	۱۰۰/۱۴	۹۲/۸۲	۶۰/۲۷	۱۵/۵۱	۷۸/۶۱	۵۲/۱۶
فاصله اطمینان ۹۵٪	۸۱/۷۶±۹۶	۸۰/۵۰±۷۵/۷۸	۶۱±۴۹/۲۱	۶/۳۳±۱۲/۶۶	۴۴/۳۳±۶۴/۱۸	۲۳/۶۷±۴۲/۵۸

با توجه به نتایج جدول ۲ ملاحظه می‌شود که TDC در گروه‌ها یکسان ولی STL در گروه‌ها اختلاف معنادارى با هم دارند و از نظر میانگین رتبه‌ها در STL داریم:

جدول ۲. نتایج آزمون Kruskal-Wallis

گروه‌ها	P
شاخص STL	۰/۰۰۲
شاخص TDC	۰/۲۸۳

همچنین با بررسی بیشتر مقایسه بین گروه‌ها در STL و TDC از دو آزمون میانه و Jonckheere-Terpstra استفاده شد که نتایج این دو آزمون نیز مشابه آزمون قبلى بود. نتایج در آزمون میانه (P=۰/۰۱۲) و در آزمون Jonckheere-Terpstr (P=۰/۰۰۰۱) حاکی از تفاوت STL در گروه‌ها بود، اما در TDC تفاوت معنادارى بین گروه‌ها در آزمون میانه (P=۰/۰۷۵) و در آزمون Jonckheere-Terpstr (P=۰/۲۴۷) مشاهده نشد (جدول ۳).

همچنین مقایسه دو به دو گروه‌ها در STL نتایج آزمون من-ویتنى Mann-Whitney برای گروه‌هایی که اختلاف آنها معنادار بود در جدول ۴ خلاصه شده است.

جدول ۳. ترتیب میانگین رتبه‌ها در STL

ترتیب گروه گروه‌ها	۴	۶	۲	۵	۱	۳
میانگین رتبه رتبه‌ها	۵۰/۳۰	۶۷/۲۶	۱۶/۱۷	۰۸/۱۵	۰۸/۱۰	۱۰/۵۰

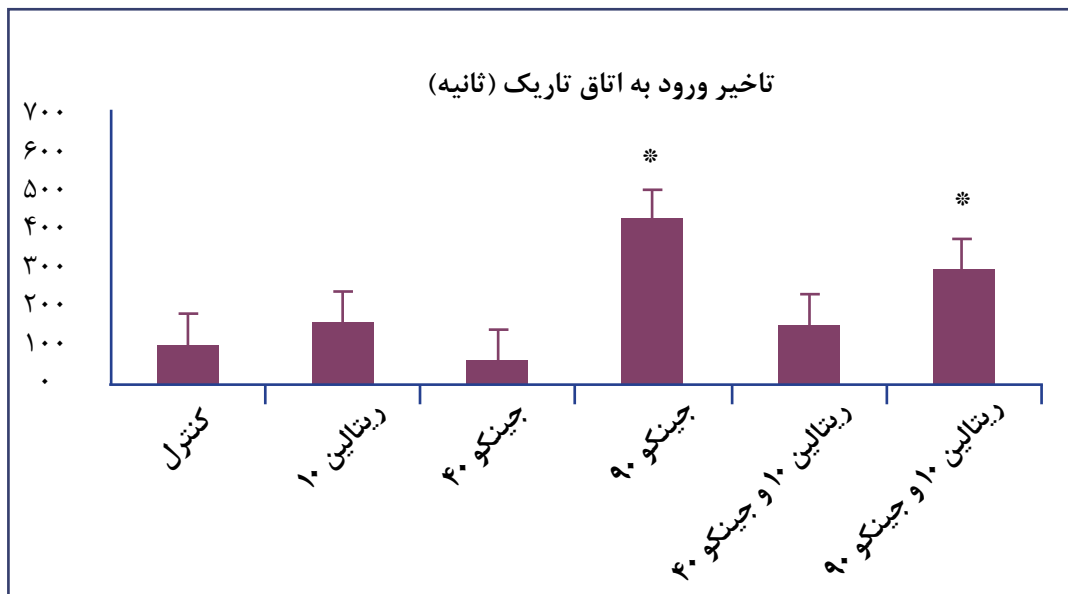
جدول ۴. مقایسه دو به دو مقدار STL گروه‌ها به وسیله آزمون Mann-Whitney

گروه‌ها	میانگین گروه اول	P	میانگین گروه دوم
۱-۴	۳/۵۰	۰/۰۰۲	۹/۵۰
۱-۶	۴/۱۷	۰/۰۲۶	۸/۸۳
۲-۴	۳/۰۵	۰/۰۰۲	۹/۵۰
۳-۴	۳/۵۰	۰/۰۰۲	۹/۵۰
۳-۶	۴/۱۷	۰/۰۲۶	۸/۸۳
۱-۵	۹/۵۰	۰/۰۰۲	۳/۵۰

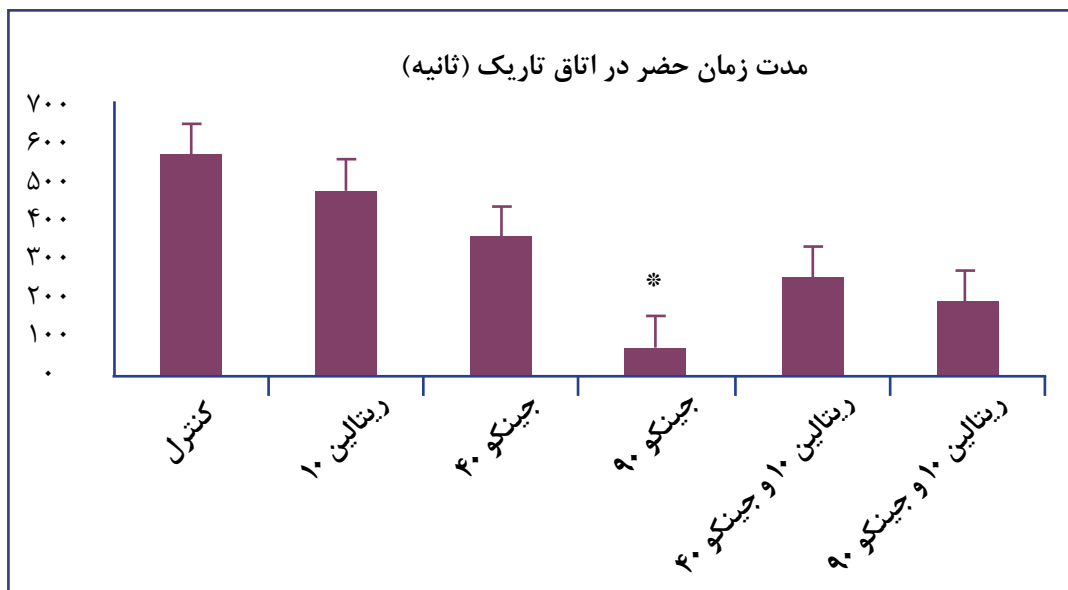
STL جینکو ۹۰ mg/kg به همراه ریتالین با جینکو با دوز ۹۰ mg/kg اختلاف معناداری نداشت ($P < 0/05$).

نمودار ۱. مقایسه اثر دوزهای مختلف جینکو و ریتالین با گروه کنترل بر میزان STL واحدهای اعداد گروه‌ها بر حسب mg/kg می‌باشد. میزان STL در گروه دریافت‌کننده جینکو ۹۰ mg/kg و ریتالین ۱۰ mg/kg در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری پیدا کرده است. (ستون‌های ستاره‌دار نمایانگر افزایش معنادار سطح STL نسبت به گروه کنترل می‌باشد).

طبق آزمون Mann-Whitney میزان STL در گروه مصرف‌کننده جینکو ۹۰ mg/kg به تنهایی و همراه با ریتالین ۱۰ mg/kg و همچنین گروه مصرف‌کننده جینکو ۴۰ mg/kg به همراه ریتالین اختلاف معناداری با گروه کنترل نداشت ($P < 0/05$). همچنین گروه مصرف‌کننده جینکو با دوز ۹۰ mg/kg اختلاف معناداری با گروه مصرف‌کننده جینکو با دوز ۴۰ mg/kg و گروه مصرف‌کننده ریتالین ۱۰ mg/kg نداشت ($P < 0/05$). مصرف همزمان جینکو ۹۰ mg/kg به همراه ریتالین اختلاف معناداری با گروهی که از جینکو ۴۰ mg/kg بودند نداشتند. تفاوت میزان



نمودار ۲. مقایسه اثر دوزهای مختلف جینکو و ریتالین با گروه کنترل بر میزان STL



نمودار ۲. مقایسه اثر دوزهای مختلف جینکو و ریتالین با گروه کنترل بر میزان TDC

بحث

نتایج به دست آمده در مورد تأثیر مصرف جینکو با دوزهای مختلف به همراه ریتالین و به صورت جداگانه و مقایسه آن با حیوانات گروه کنترل نشان داد که میانگین زمان تاخیر در قدم گذاری به اطاق تاریک (به عنوان یکی از شاخص‌های حافظه) و مدت اقامت در اتاق تاریک در تست احترازی غیر فعال نشان‌گر تأثیر افزایشی مصرف جینکو 90 mg/kg بر یادگیری احترازی غیر فعال می‌باشد. در واقع نتایج مربوط به STL نشان‌گر آن است که مقدار این شاخص در گروه دریافت‌کننده جینکو 10 mg/kg ، STL بیشتری نسبت به گروه کنترل دارد و این اختلاف معنادار بود. جینکو mg/kg 90 در مقایسه با ریتالین اثر بیشتری را روی یادگیری داشت اما زمانی که با ریتالین همراه شده بود این اثر افزایش پیدا کرد. نتایج نشان داد مصرف همزمان ریتالین با دوزهای مختلف جینکو (mg/ 40 kg یا 90 mg/kg) باعث کاهش میزان یادگیری نسبت به جینکو 90 mg/kg به تنهایی شده است. گروه مصرف‌کننده جینکو 90 به تنهایی و همراه با ریتالین هر دو باعث افزایش یادگیری شرطی احترازی غیر فعال در مقایسه با گروه کنترل شده بود این در حالی است که گروهی که ریتالین مصرف کرده بودند اختلاف معناداری با گروه کنترل نداشتند. بنابراین ریتالین باعث تغییری در یادگیری نشده ولی مصرف همزمان آن با جینکو 90 mg/kg باعث افزایش یادگیری در مقایسه با گروه کنترل شده است. لذا استفاده ریتالین به طور همزمان با جینکو 90 mg/kg باعث افزایش سطح یادگیری شده است. در مقایسه ترکیب ریتالین با جینکو mg/kg 40 و ریتالین با جینکو 90 mg/kg مشخص شد که ترکیب با دوز بالاتر جینکو باعث یادگیری بیشتری در موش‌ها شده است، بنابراین در مصرف‌کنندگان ریتالین، مصرف همراه با جینکو با دوز بالاتر می‌تواند یادگیری شرطی احترازی غیرفعال را افزایش دهد.

ریتالین به عنوان یک ماده افزایش‌دهنده قدرت تمرکز، احتمالاً با افزایش میانجی‌های عصبی گلوتامات و آسپاراتات در مراکز از مغز که با یادگیری مرتبط هستند همچون هیپوکمپ، آمیگدال سپتوم و به طور کلی دستگاه لیمبیک و همین‌طور قشر پیش‌پیشانی عمل می‌کند. Tannock و همکاران نشان دادند که درمان دارویی (ریتالین) سبب بهبود حافظه فعال کودکان دچار ADHD می‌شود، همچنین سطح فعالیت حرکتی آنها را کاهش می‌دهد که با نتایج این تحقیق همخوانی ندارد. علت آن می‌تواند به تفاوت دوز مصرفی و نیز مدل مورد بررسی برگردد (۲۵). در پژوهشی که در آن تزریق داخل صفاقی ریتالین به شکل وابسته به دوز بر روی موش‌های

سوری انجام گرفت، نتایج نشان داد که دوز پایین آن بی اثر است و دوز بالا بر اساس وزن حیوان می‌تواند ضایعات ساختمانی در سیستم عصبی ایجاد نماید (۲۶). در یک مطالعه گزارش‌موردی برای اولین بار به احتمال سوءمصرف متیل‌فندیت در بیماری که روزانه 125 قرص مصرف می‌کرد اشاره شد که علایمی همچون توهم‌زایی، پارانویا و سرخوشی را به همراه داشته است (۲۷).

از طرفی دیگر در این مطالعه مصرف همزمان جینکو 90 mg/kg و ریتالین باعث افزایش یادگیری در مقایسه با جینکو 40 mg/kg گردیده است. پس مصرف همزمان ریتالین و جینکو 90 mg/kg می‌تواند در افرادی که از جینکو به عنوان یک داروی گیاهی استفاده می‌کنند یادگیری را افزایش دهد. جینکو نیز می‌تواند از طریق اثر آنتی‌اکسیدانی و نیز با افزایش فاکتورهای مربوط به رشد و تقویت کارایی سیناپسی BDNF (فاکتور رشد مشتق از مغز) و همچنین NGF (فاکتور رشد عصب) باعث تقویت ارتباط سیناپسی بین مراکز درگیر در ایجاد پاسخ شرطی احترازی غیر فعال شود. این مراکز شامل مرکز بینایی و مراکز ارتباطی مرتبط با آن و از طرف دیگر در ارتباط با شوک به عنوان محرک غیر شرطی امیگدال می‌باشد که در ایجاد یادگیری‌های مرتبط با استرس دخالت دارد. جینکو احتمالاً می‌تواند از طریق تقویت محور HPA (هیپوتالاموس، هیپوفیز و غده فوق کلیه) هم عمل کند. تقویت این محور یا همان محور استرس موجب ترشح بیشتر کورتیزول، افزایش گلوکز مغز و افزایش کلسیم در دسترس جهت ارتباطات سیناپسی می‌باشد. جینکو یکی از گیاهانی است که تأثیر مثبت آن بر بهبود حافظه گزارش شده است. یکی از خواص این گیاه خاصیت آنتی‌اکسیدانی و پاک‌کنندگی رادیکال‌های آزاد و همچنین تأثیر مثبت بر جریان خون خصوصاً در مویرگ‌ها می‌باشد. مکانیسم عمل آن بدین صورت است که با افزایش جریان خون به سمت مغز و توسعه و بهبود ارسال پیام‌های عصبی موجب کاهش نارسایی مغز و علاوه بر این باعث بهبود کار مغز و تقویت حافظه می‌شود (۹).

نتایج پژوهش حاضر نشان‌گر آن بود که گروهی که جینکو 40 mg/kg را مصرف کرده بودند نسبت به گروه کنترل افزایش یادگیری نداشته‌اند. بنابراین جینکو با این دوز، یادگیری شرطی احترازی غیر فعال را افزایش نداده است. از طرفی ریتالین در مقایسه با گروه کنترل هم باعث افت یادگیری نشده، همچنین مصرف ریتالین به همراه جینکو 40 mg/kg نیز تغییری در یادگیری ایجاد نکرده است. ضمن اینکه جینکو با این دوز در افراد سالم باعث افزایش یادگیری نمی‌شود. نوشین‌فر و همکاران در مطالعه خود به این

نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد مصرف جینکو ۹۰ mg/kg باعث افزایش سطح یادگیری شرطی احترازی غیر فعال می‌شود. در مجموع نتایج این تحقیق بیان‌گر اثر مثبت دوز ۹۰ جینکو به تنهایی و همراه با ریتالین بر یادگیری احترازی موش‌های تحت تیمار با ریتالین است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی با مجوز شماره ۲۶۰ مورخ ۹۶/۵/۲ است که توسط کمیته پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک به تصویب رسیده است. بدینوسیله از زحمات کلیه همکاران و شرکت‌کنندگان در انجام این مطالعه تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

نتیجه رسیدند که تجویز جینکو با مقدار ۴۰ mg/kg قادر به جلوگیری از اختلال حافظه القا شده نمی‌باشد که تا حدی با نتایج پژوهش حاضر همسو می‌باشد (۹). در فرایند حافظه و یادگیری انتقال‌دهنده‌های استیل‌کولین و دوپامین دارای نقش کلیدی هستند به طوری که پژوهش دیگر محققین این مطالعه نشان داد که داروی تری‌هگزی‌فنیدیل به عنوان آنتاگونیست استیل‌کولین و موسیقی آرام به ترتیب با مهار و افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک، ترجیح مکان شرطی القا شده با مورفین را کاهش و افزایش می‌دهند (۲۷). در یک بررسی دیگر نیز نشان داده شده است که بوسپیرون به عنوان آنتاگونیست سروتونین باعث تقویت اعمال شناختی می‌شود (۲۱).

References

1. Baddeley AD. Working memory: Theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*. 2012;63:1-29.
2. Saadati A, Kiamanesh A, Kadivar P, Ali Hamidi M. Working memory, reading performance and academic achievement in male monolingual and bilingual students. *Quarterly Journal of Educational Innovations*. 2010;9(3):89-124. (Persian)
3. Aboukhatwa M, Dosanjh L, Luo Y. Antidepressants are a rational complementary therapy for the treatment of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2010;5(1):10.
4. Stough C, Clarke J, Lloyd J, Nathan PJ. Neuropsychological changes after 30-day Ginkgo biloba administration in healthy participants. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2001;4(2):131-134.
5. Tulsulkar J, Shah ZA. Ginkgo biloba prevents transient global ischemia-induced delayed hippocampal neuronal death through antioxidant and anti-inflammatory mechanism. *Neurochemistry International*. 2013;62(2):189-197.
6. Solomon PR, Adams F, Silver A, Zimmer J, DeVeaux R. Ginkgo for memory enhancement: A randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(7):835-840.
7. Stackman RW, Eckenstein F, Frei B, Kulhanek D, Nowlin J, Quinn JF. Prevention of age-related spatial memory deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease by chronic Ginkgo biloba treatment. *Experimental Neurology*. 2003;184(1):510-520.
8. Bing Y, Zhaobao W. Effects of Ginkgo biloba extract on free radical metabolism of liver in mice during endurance metabolism. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2010;7(4):291-295.
9. Nooshinfar E, Sabet-Kasaie M. A study of the effect of Ginkgo biloba extract on MK801 induced forgetfulness in rats. *Physiology and Pharmacology*. 2010;10(4):275-282. (Persian)
10. Singh J, Kakkar P. Antihyperglycemic and antioxidant effect of Berberis aristata root extract and its role in regulating carbohydrate metabolism in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;123(1):22-26.
11. Patel MB, Mishra S. Hypoglycemic activity of alkaloidal fraction of *Tinospora cordifolia*. *Phytomedicine*. 2011;18(12):1045-1052.
12. 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.
13. Manjanatha MG, Shelton SD, Dobrovolsky VN, Shaddock JG, McGarrity LG, Doerge DR, et al. Pharmacokinetics, dose-range, and mutagenicity studies of methylphenidate hydrochloride.

- ride in B6C3F1 mice. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2008;49(8):585-593.
14. Gonçalves J, Baptista S, Martins T, Milhazes N, Borges F, Ribeiro CF, et al. Methamphetamine-induced neuroinflammation and neuronal dysfunction in the mice hippocampus: Preventive effect of indomethacin. *European Journal of Neuroscience*. 2010;31(2):315-326.
15. Daniali S, Nahavandi A, Madjd Z, Shahbazi A, Niknazar S, Shahbazzadeh D. Chronic Ritalin administration during adulthood increases serotonin pool in rat medial frontal cortex. *Iranian Biomedical Journal*. 2013;17(3):134-139.
16. Van Der Marel K, Bouet V, Meerhoff GF, Freret T, Boulouard M, Dauphin F, et al. Effects of long-term methylphenidate treatment in adolescent and adult rats on hippocampal shape, functional connectivity and adult neurogenesis. *Neuroscience*. 2015;309:243-258.
17. Khademi L, Shariat SV. 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 & Clinical Psychology*. 2013;19(1):20-27. (Persian)
18. Arria AM, Wish ED. Nonmedical use of prescription stimulants among students. *Pediatric Annals*. 2006;35(8):565-571.
19. Tavakoli F, Hoseini SE, Mokhtari M, Vahdati A. Effect of memory attenuation and light music on morphine dependency in male mature mice using conditioned place preference. *Journal of Kashan University of Medical Sciences (FEYZ)*. 2014;18(1):1-8.
20. Monaco CM, Gebhardt KM, Chlebowski SM, Shaw KE, Cheng JP, Henchir JJ, Zupa MF, Kline AE. A combined therapeutic regimen of buspirone and environmental enrichment is more efficacious than either alone in enhancing spatial learning in brain-injured pediatric rats. *Journal of Neurotrauma*. 2014;31(23):1934-1941.
21. Kermanian F, Mehdizadeh M, Soleimani M, Bideskan AR, Asadi-Shekaari M, Kheradmand H, et al. The role of adenosine receptor agonist and antagonist on Hippocampal MDMA detrimental effects; A structural and behavioral study. *Metabolic Brain Disease*. 2012;27(4):459-469.
22. Soleimani Asl S, Mousavizadeh K, Pourheydar B, Soleimani M, Rahbar E, Mehdizadeh M. Protective effects of N-acetylcysteine on 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-induced neurotoxicity in male Sprague–Dawley rats. *Metabolic Brain Disease*. 2013;28(4):677-686.
23. Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Beck O, Franck J. Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: A pilot study. *Drug and Alcohol Dependence*. 2010;108(1-2):130-133.
24. Das A, Shanker G, Nath C, Pal R, Singh S, Singh H. A comparative study in rodents of standardized extracts of Bacopa monniera and Ginkgo biloba: Anticholinesterase and cognitive enhancing activities. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 2002;73(4):893-900.
25. Tannock R, Ickowicz A, Schachar R. Differential effects of methylphenidate on working memory in ADHD children with and without comorbid anxiety. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1995;34(7):886-896.
26. Comim CM, Gomes KM, Reus GZ, Petronilho F, Ferreira GK, Streck EL, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Methylphenidate treatment causes oxidative stress and alters energetic metabolism in an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Neuropsychiatrica*. 2014;26(2):96-103.
27. McCormick, Jr, T, McNeel TW. Acute psychosis and Ritalin abuse. *The Journal of Texas Medicine*. 1963;59:99-100.