

Effect of Ritalin on Blood Albumin and Liver Enzymes in Rat

Nahid Bolbol Haghighi¹, Sahar Molzemi², Maryam Karimi Mohamadi³, Shahram Molzemi⁴

¹ Shahrood University of Medical Sciences, School of Nursing and Midwifery, Shahrood, Iran

² School of Medical Sciences, Islamic Azad University, Shahrood Branch, Shahrood, Iran

³ Department of Biology, Faculty of Sciences, Islamic Free University of Damghan, Damghan, Iran

⁴ Shahrood University of Technology, School of Electronic Training, Shahrood, Iran

ABSTRACT

Background:

Ritalin (methylphenidate Methylphenidate) is an amphetamine used to treat ADHD, symptoms of Narcolepsy, and some people with depression. This study was to investigate the effect of Ritalin food on blood albumin and some liver enzymes.

Materials and Methods:

In this study, 40 male Wistar rats were randomized into 4 groups (1 control group, and three experimental groups). In the control group physiologic serum and in the experimental groups a dose of mercuric chloride infused into the peritoneal cavity for 30 days. The amount of Ritalin was 2.5 ml in 1st group, 5 ml in group 2, 10 ml group 3, every other day for 30 days. After the due date of the invoice for blood samples, were tested.

Results:

There was a significant difference in albumin levels in experimental groups compared to the control group and there was a significant decrease in the amount of liver transaminases; the experimental group compared to the control group.

Conclusion:

This study shows that Ritalin causes liver enzymes disrupt the balance and serum albumin levels were increased.

Keywords: Ritalin; Albumin; Liver enzymes; Mouse; Rats; Wistar

please cite this paper as:

Bolbol Haghighi N, Molzemi S, Karimi Mohamadi M, Molzemi S. Effect of Ritalin on Blood Albumin and Liver Enzymes in Rat. *Govaresh* 2016;20:237-42.

Corresponding author:

Sahar Molzemi, M.SC

School of Medical Sciences, Islamic Azad University,

Shahrood Branch, Shahrood, Iran

Tel: + 98 21 82415104

Fax:+ 98 23 32242304

E-mail: saharmolzemi@yahoo.com

Received: 23 Sep. 2015

Edited: 07 Dec. 2015

Accepted: 08 Dec. 2015

بررسی اثر خوراکی ریتالین بر میزان آلومین خون و برخی آنزیم های کبدی

ناهید بلبل حقیقی^۱، سحر ملزمی^۲، مریم کریمی محمدی^۳، شهرام ملزمی^۴

^۱ دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، دانشکده پرستاری و مامایی، شاهرود، ایران
^۲ گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود، شاهرود، ایران
^۳ دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان، دانشکده علوم پایه، دامغان، ایران
^۴ دانشکده آموزش های الکترونیکی، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

ریتالین (متیل فنیدات Methyl phenidate) از مشتقات گروه امفتامین ها است که برای درمان بیش فعالی، نشانه های نارکولپسی، و برخی از مبتلایان به افسردگی تجویز می شود. هدف از این تحقیق بررسی تاثیر خوراکی ریتالین بر میزان آلومین خون و برخی آنزیم های کبدی است.

روش بررسی:

در این تحقیق ۴۰ سر موش صحرایی رت نر نژاد ویستار به ۴ گروه (کنترل، تجربی ۱، ۲، ۳) تقسیم گردید، گروه کنترل که بافر سیترات را به صورت درون صفاقی دریافت کردند، گروه تجربی یک، ریتالین را با دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلو گرم و گروه دوم ۵ میلی گرم بر کیلو گرم، گروه سوم ۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم به صورت روزانه تا ۳۰ روز ریتالین را بصورت گاواژ دریافت کردند. بعد از پایان روز مقرر نمونه ها برای بررسی فاکتور های خونی، مورد آزمایش قرار گرفتند.

یافته ها:

در این بررسی کاهش معنی داری در میزان آلومین گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل و همچنین افزایش معنی داری در میزان آنزیم های SGPT و SGOT در گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید.

نتیجه گیری:

این تحقیق نشان داد که مصرف خوراکی ریتالین باعث بر هم زدن تعادل آنزیم های کبدی و افزایش میزان آلومین خون گردید.

کلید واژه: ریتالین، آلومین، آنزیم های کبدی، موش صحرایی رت، نژاد ویستار

گوارش/ دوره ۲۰، شماره ۴/ زمستان ۱۳۹۴/ ۲۴۲-۲۳۷

زمینه و هدف:

ریتالین^۱ با نام تجاری دارویی به نام متیل فنیدیت^۲ است که از دسته داروهای محرک سیستم مغزی است. ریتالین با اثر بر قشر مغز و تالاموس و با جلوگیری از جذب مجدد دوپامین در سلول های عصبی عمل می کند. (دوپامین یکی از مواد شیمیایی است که در انتقال عصبی نقش دارد) متیل

1. Ritalin
2. Methylphenidate

نویسنده مسئول: سحر ملزمی

گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود، شاهرود، ایران
 تلفن و نمابر: ۰۳۳-۳۲۲۴۲۳۰۴
 پست الکترونیک: saharmolzemi@yahoo.com
 تاریخ دریافت: ۹۴/۷/۱
 تاریخ اصلاح نهایی: ۹۴/۹/۱۶
 تاریخ پذیرش: ۹۴/۹/۱۷

فنیدات که بیشتر به نام تجاری آن، ریتالین شناخته می شود، از مشتقات گروه امفتامین ها است که برای درمان بیش فعالی، نشانه های نارکولپسی و برخی از مبتلایان به افسردگی تجویز می شود. (۱)
 از این دارو همچنین در درمان خواب آلودگی مزمن نارکولپسی^۳ در میان افراد میانسال و کهنسال استفاده می شود مصرف نامناسب متیل فنیدات ممکن است موجب ایجاد تحمل قابل ملاحظه و وابستگی جسمی یا روانی نسبت به آن شود. در دوران بارداری و شیردهی باید با احتیاط مصرف شود. از عوارضی که احتمالاً نشان دهنده علائم قطع مصرف دارو هستند و نیاز به توجه پزشکی دارند، افسردگی روانی شدید، رفتار غیرعادی و خستگی و ضعف غیرعادی هستند. شایع ترین عوارض جانبی ناشی از مصرف ریتالین عبارتند از بی اشتها، تهوع، کاهش وزن، آسیب های متابولیسمی، بی خوابی، کابوس های شبانه، گیجی، تحریک پذیری، ملال، کج خلقی، بی قراری که عموماً زیر نظر پزشک قابل کنترل هستند. (۲)

3. Narcolepsy

صورت $\text{Mean} \pm \text{SD}$ گزارش شد. مرز استنتاج آماری نتایج ($p \leq 0/05$) و ($p \leq 0/001$) و ($p \leq 0/01$) در نظر گرفته شد. در نهایت هیستوگرام های مربوطه با استفاده از نرم افزار Excel ۲۰۰۳ رسم گردید.

یافته‌ها:

شکل ۱، مقایسه میانگین \pm انحراف معیار تغییرات آلبومین بین گروه های کنترل، تجربی ۱، تجربی ۲، تجربی ۳ که نتایج نشان می دهد، کاهش معنی داری در مقدار آلبومین سرم گروه تجربی ۱ نسبت به کنترل مشاهده نگردید و کاهش معنی داری در مقدار آلبومین سرم، تجربی ۲ و ۳ نسبت به کنترل دیده می شود. (علامت * و ** نشان دهنده معنی دار بودن بین گروه های مورد بررسی در سطح $p \leq 0/05$ و $p \leq 0/001$ می باشد).

شکل ۲، مقایسه میانگین \pm انحراف معیار تغییرات SGPT بین گروه های کنترل، تجربی ۱، تجربی ۲، تجربی ۳ که نتایج نشان می دهد، افزایش معنی داری در مقدار SGPT سرم گروه تجربی ۱ نسبت به کنترل مشاهده نگردید و افزایش معنی داری در در مقدار SGPT سرم، تجربی ۲ و ۳ نسبت به کنترل دیده می شود. (علامت * و ** نشان دهنده معنی دار بودن بین گروه های مورد بررسی در سطح $p \leq 0/05$ و $p \leq 0/001$ می باشد).

شکل ۳، مقایسه میانگین \pm انحراف معیار تغییرات SGOT بین گروه های کنترل، تجربی ۱، تجربی ۲، تجربی ۳ که نتایج نشان می دهد، افزایش معنی داری در مقدار SGOT سرم گروه تجربی ۱ نسبت به کنترل مشاهده نگردید و همچنین افزایش معنی داری در مقدار SGOT، تجربی ۲ و ۳ نسبت به کنترل دیده می شود. (علامت * و ** نشان دهنده معنی دار بودن بین گروه های مورد بررسی در سطح $p \leq 0/05$ و $p \leq 0/001$ می باشد).

بحث:

مصرف ریتالین که برای درمان عارضه بیش فعالی و کم تمرکز کودکان از سوی روانپزشک تجویز می شود، در کوتاه مدت و درازمدت عوارضی را به دنبال دارد. اختلالات روانی، خلقی و رفتاری و تکانه‌ای، انجام رفتارهای بی پروا و بی مهابا مانند رانندگی های شبانه برخی جوانان در اتوبانها، بی توجهی به اطرافیان، سرخوشی، عدم تمرکز، پرش افکار، بی خوابی که منجر به خستگی و خماری می شود، همچنین افسردگی پس از اتمام دوره مصرف، افکار پارانوئید و سوء ظن نسبت به دوستان، اطرافیان و خانواده و پرخاشگری فیزیکی از مهمترین عوارض مصرف این مواد است. از این رو گاهی مصرف نامناسب داروهای گروه آمفتامین سبب آسیب های متابولیسمی فراوانی در بدن می شود ریتالین بر ناحیه مدیال کورتکس فرونتال مغز اثر دارد. (۲) از این رو برای اولین بار در این تحقیق به بررسی اثر خوراکی دارز مدت ریتالین بر میزان آلبومین و آنزیم های کبدی پرداخته شد.

آلبومین نقش انتقال مواد بیوشیمیایی را در سیستم گردش خون به

در سال ۲۰۱۳ در مطالعه ای بیان داشتند که احتمال زیادی وجود دارد که ریتالین سو مصرف شود. این دارو انتخاب اصلی جهت کنترل اختلال عدم توجه همراه با بیش فعالی است. بنابراین، بررسی نقش مصرف ریتالین بر روی مغز بالغ و کبد و آنزیم های قلبی، ارزشمند به نظر می رسد. از این رو در پژوهشی با عنوان مقایسه اثر مصرف خوراکی ریتالین بر آلبومین و برخی آنزیم های کبدی در موش صحرایی نر نژاد ویستار انجام شد. (جدول ۱) (۳)

روش بررسی:

در این مطالعه از ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ، نژاد ویستار با محدوده وزنی 20 ± 20 ، خریداری شده از موسسه پاستور آمل استفاده شد. نمونه ها به منظور انطباق با محیط، از یک هفته قبل از شروع آزمایش، در محیط آزمایشگاه با دمای 22 ± 2 درجه سلسیوس قرار گرفته و به طور آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند.

سپس موش ها به طور تصادفی به ۴ گروه ده تایی تقسیم شدند:

۱. گروه کنترل: شامل ۱۰ سر موش که به منظور حفظ تعادل بافر سیترات را به صورت درون صفاقی دریافت کردند.
۲. گروه تجربی اول: شامل ۱۰ سر موش که به مدت ۳۰ روز $2/5$ میلی گرم بر کیلوگرم ریتالین را به صورت گاواژ دریافت کردند.
۳. گروه تجربی دوم: شامل ۱۰ سر موش که به مدت ۳۰ روز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم ریتالین را به صورت گاواژ دریافت کردند.
۴. گروه تجربی سوم: شامل ۱۰ سر موش که به مدت ۳۰ روز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم ریتالین را به صورت گاواژ دریافت کردند.

در پایان پس از بیهوشی با مخلوط کتامین - زایلازین از تمام نمونه ها خون گیری از قلب به عمل آمده و سرم بدست آمده برای انجام آزمایش های بیوشیمیایی به آزمایشگاه انتقال یافت. خون گرفته شده درون لوله آزمایش ریخته شده و در دمای آزمایشگاه به مدت ۱۰ دقیقه قرار گرفت، تا تشکیل لخته دهد.

نمونه ها به مدت ۱۵ دقیقه در دستگاه سانتریفوژ با دور rpm ۴۰۰۰ قرار گرفتند، تا سرم آنها جدا شود.

سرم ها توسط سمپلر به لوله های اپندروف شماره گذاری شده منتقل گردیده و در فریزر ۲۰ درجه سانتی گراد قرار گرفتند. سپس نمونه ها جهت اندازه گیری میزان آلبومین سرم تحویل آزمایشگاه گردید. اندازه گیری آلبومین بوسیله کیت آلبومین شرکت پارس آزمون به روش فتومتریک انجام شد.

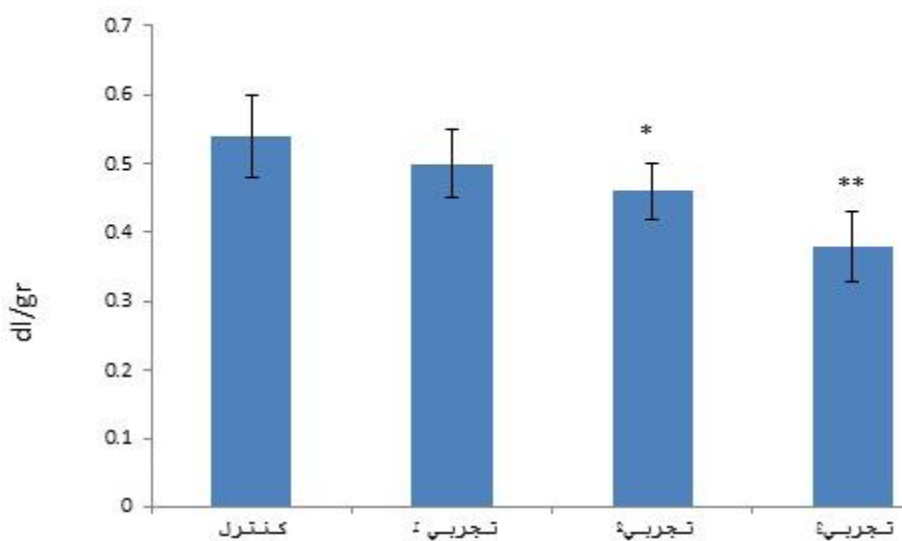
آنالیز آماری:

برای بررسی تغییرات آنزیم های کبدی و میزان آلبومین در گروه های مختلف براساس آزمون One way anova و آزمون تکمیلی Tukey تحت نرم افزار آماری SPSS با یکدیگر مقایسه شدند. نتایج آزمایش ها به

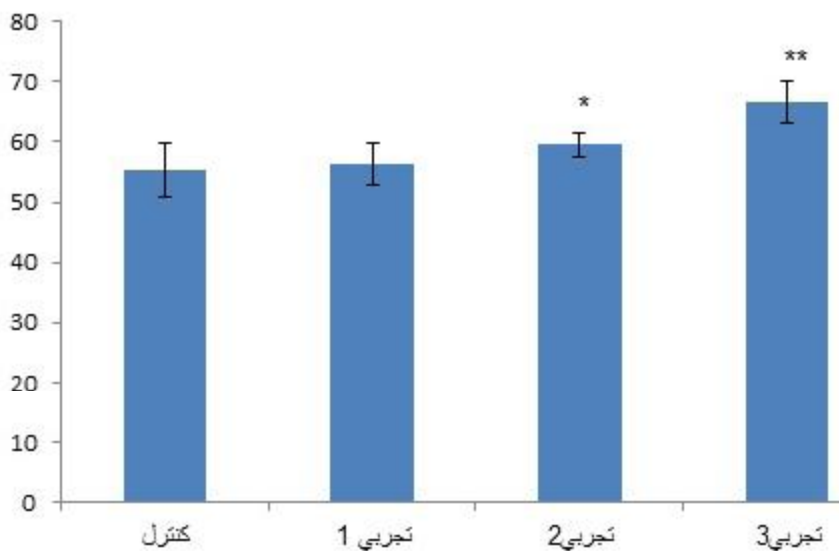
اثر خوراکی ریتالین در خون

جدول ۱: مقادیر پارامترهای مورد بررسی

پارامترها	آسپارات آمینو ترانسفراز سرم U/L SGOT	آلانین آمینو ترانسفراز سرم U/L SGPT	آلبومین سرم g/dl
کنترل	۷۰/۰۲ ± ۴/۲	۵۵/۴ ± ۴/۴۳	۰/۵۴ ± ۰/۰۶
تجربی ۱	۷۱/۲ ± ۵/۲	۵۶/۴ ± ۳/۴	۰/۵۰ ± ۰/۰۵
تجربی ۲	۷۵/۴ ± ۴/۸*	۵۹/۵ ± ۲/۱*	۰/۴۶ ± ۰/۰۴*
تجربی ۳	۷۷/۸ ± ۵/۱**	۶۶/۶ ± ۳/۶**	۰/۳۸ ± ۰/۰۵**

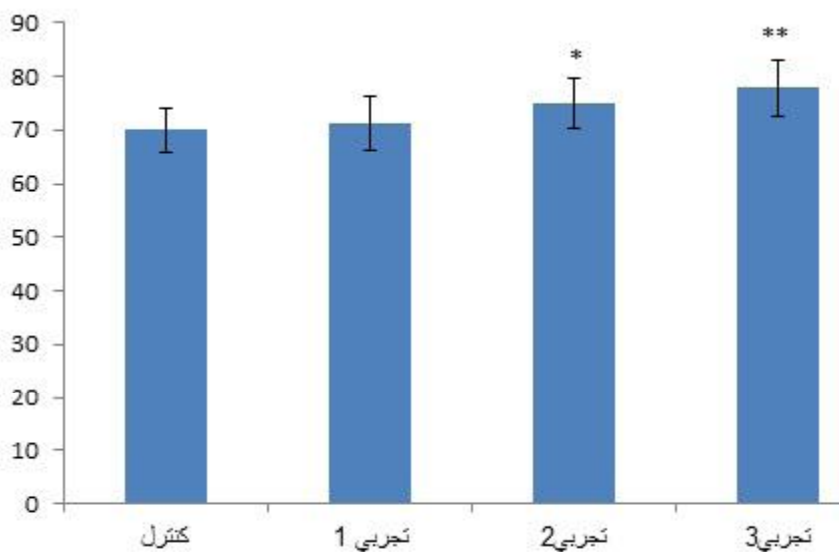


شکل ۱: نمودار تغییرات آلبومین سرم



شکل ۲: نمودار تغییرات SGPT

عده دارد و همچنین به عنوان یک پروتئین کوچک، یون های فلزی موجود در محیط زیست سلول ها را که، باعث پیشرفت و گسترش واکنش های پراکسیداسیون سلولی می شوند، جذب کرده و دور می سازد. (۴) از این رو مصرف خوراکی ریتالین به صورت دراز مدت به علت اختلال



شکل ۳: نمودار تغییرات SGOT

تغییر در هورمون های تخمدان ها، کاهش در گنادوتروپین های هیپوفیز و تغییرات در ساختار بافتی تخمدان می شود که این تحقیق نشان دهنده یکی از عوارض ریتالین در بدن می باشد. (۳)

غفار نژاد در مقاله خود تحت عنوان گزارش یک مورد از تزریق قرص متیل فنیدیت (ریتالین)، تشدید علائم اسکیزوفرنیا یا اختلال روانی مجزا پرداختند ، متیل فنیدیت از جمله آمفتامین های کلاسیک می باشد که مصرف آن ممکن است باعث ایجاد یا تشدید علائم روان پریشی در بیماران اسکیزوفرنی شود. این گزارش نشان دهنده ظهور نوعی از علائم روان پریشی در بیماران اسکیزوفرنی بعد از سوء مصرف متیل فنیدیت تزریقی می باشد که حتی درمان آنتی سایکوتیک بیماری زمینه نیز نمی تواند از بروز آن جلوگیری کند. این مورد وجود دو نوع سایکوز فانکشنال (ناشی از بیماری اسکیزوفرنی) و سایکوز ارگانیک (ناشی از مصرف متیل فنیدیت) را در یک بیمار نشان می دهد، این تحقیق نیز به عوارض دیگر ریتالین در بدن پرداخته است. (۲)

در مقاله ای به بررسی رفتار دارویی بروی اینترا سبرو و نیتیکولاربا تجویز پپتیدهای وابسته به cck-8 در موش پرداختند و فرم سولفات اوکتاپتید کوله سیستوکینین (cck-8) و (ceruletide) کاهش قابل توجهی میزان فعالیت حرکتی و پرورش در اولین ۱۰ دقیقه جلسه آزمون ۱۰ دقیقه پس از تزریق داخل بطن مغزی (ICV) ندارد اما اشکال غیر سولفات CCK-4 تجویز در دوزهای به ترتیب بیش از ۲۵، ۱۲۵ و ۳ میلی گرم. CER-S مخالف القامتیل فنیدیت بر تحرک بیشتر بعد از تجویز (ICV) بایک دوز ۸۰۰ ng. سطح CER پلازما مانند فعالیت IL-1 immunore CER سنجیده می شود ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق زیر جلدی. فعالیت های سرکوب حرکتی القاء شده توسط ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم دیگر مشاهده نمی شد، مشابه یا بسیار بالاتر از آن است که ۳۰ دقیقه بعد

در تولید و ترشح آلبومین باعث عدم تعادل میزان آلبومین سرم و کاهش معنی دار آن در گروه های تجربی با دوز های ۵ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم نسبت به کنترل گردید اما در دوز ۲/۵ هیچ تغییر معنی داری در میزان آلبومین مشاهده نگردید چراکه مقدار دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم دوز آسیب رسان به بدن برای افراد پیش فعال نیست.

در این پروژه نیز به بررسی میزان برخی آنزیم های کبدی چون آسپاراتات آمینو ترانسفراز و آلانین آمینو ترانسفراز نیز پرداخته شد. به علت وجود خاصیت آمفتامین و بر هم زدن مکانیسم عمل آمینوترانسفراز ها ، هرچه دوز دارو بیشتر می شد میزان آنزیم های کبدی نیز افزایش می یافت. استرس اکسیداتیو از طریق افزایش بیان ژن فاکتور رشد در سلول های اندوتلیال، مزانشیمال در بافت کبد سبب افزایش میزان آنزیم های کبدی می گردد و همچنین سبب افزایش بیان ژن فاکتور های رشدی مختلف از جمله $TGF-\beta$ و CTGF و PDGF در سلول های اندوتلیال ، سلول های مزانشیمی ، فیبروبلاست ها و ماکروفاژ ها می شوند. (۵)

دکتر فاضلی پور و همکاران به اثر متیل فنیدیت هیدروکلراید بر بافت تخمدان و سطح گنادوتروپین های هیپوفیز موش های آزمایشگاهی نابالغ پرداختند و بیان داشتند که اختلالات بیش فعالی و نقص توجه^۱ یکی از شایع ترین اختلالات روانپزشکی است. داروی ریتالین یا متیل فنیدیت هیدروکلراید از جمله داروهایی است که به صورت گسترده و طولانی مدت در کودکان برای درمان این اختلال به کار می رود. این مطالعه به منظور تعیین اثر متیل فنیدیت بر بافت تخمدان و سطح گنادوتروپین های هیپوفیز موش های آزمایشگاهی ماده نابالغ انجام شد. نتیجه گیری حاصل از مطالعه آنها نشان داد که در معرض قرارگیری موش های نابالغ با متیل فنیدیت هیدروکلراید منجر به کاهش وزن بدن، کاهش رشد تخمدان ها،

1. Attention Deficit Hyperactivity Disorder

کبدی را نیز به استرس اکسیداتیو ربط داد. (۹ و ۱۰) مطالعه اخیر دارای چند محدودیت میباشد، از جمله تفاوت موجود در بین مداخلات انجام شده در میزان آلومین، SGOT، SGPT، بین گروه ها و تلفات حاصل از گاوژ ریتالین در موش های رت و همچنین مهمترین و شاید اصلی ترین نقطه ضعف این مطالعه عدم بررسی پاتولوژی کبد می باشد که در مقاله ای دیگر شرح داده خواهد شد.

همچنین مطالعه حاضر نیز دارای نقاط قوت نیز بوده است. انجام متآنالیز بر روی کار نمونه های حیوانی، با توجه به این که مناسب ترین نوع مطالعه برای نشان دادن رابطه علت و معلولی، مطالعات کار آزمایشی حیوانی می باشد و انجام متآنالیز بر روی نتایج حاصل از آنها منجر به نتیجه گیری کامل تر در زمینه بررسی تاثیر درون صفاقی کلرید جیوه بر میزان آلومین خون و برخی آنزیم های کبدی گردید.

به طور کلی بر اساس سوابق پژوهش های انجام شده؛ این مطالعه، اولین گزارشی است که نشان دهنده اثر ریتالین بر میزان آلومین سرم و برخی آنزیم های کبدی است، که طی ۳۰ روز (دراز مدت)، توانسته است عوارضی چون کاهش میزان آلومین سرم افزایش میزان آنزیم های کبدی را بدنبال داشته باشد و علت انتخاب دوره دراز مدت این است که، در طی گاوژ دارو اثرات مخرب خود را در بدن بگذارد.

بنابراین با توجه به یافته های پژوهش حاضر، دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلو گرم ریتالین برای افراد پیش فعال توصیه می شود اما دوز های بیشتر به علت آسیب های جدی تر به کبد و بر هم زدن تعادل آنزیم های کبدی برای افراد پیش فعال توصیه نمی شود.

از تجویز داخل بطن مغزی با دوز ۸۰۰ نانوگرم بود این یافته ها نشان می دهد که ۱- شرط ساختاری برای فعالیت های سرکوب حرکتی باقیمانده تیروزین سولفات است. ۲- اثرات رفتاری تجویز تزریق CCK-8-S ICV و CER-S ناشی از فعالیت های مرکزی خودش است و با واسطه گری عمل مهار دوپامین مرکزی (DA) و CCK-8-S-3 در مغز عملکردی مرتبط با سیستم مرکزی مهار دوپامین DA دارد. (۶)

با استناد به مباحث تحقیقاتی فوق نیز، ریتالین با ایجاد بی اشتیاهی، خستگی بی خوابی باعث اختلال در میزان آنزیم های کبدی از جمله SGPT و SGOT می شود.

ریتالین مسیر مکانیسم عمل آمینو ترانسفراز ها را از طریق اختلال در تولید آنزیم پیردوکسال فسفات و همچنین با تولید بیش از حد اکسیژن های واکنشی و سوبه های مختلف رادیکال های آزاد از جمله ۸-هیدروکسی داکسی گوانوزین (8-OH-DG) و ۸-هیدروکسی آدنین، و ۷-متیل ۸-هیدروکسی گوانین، باعث آسیب به DNA، پروتئین ها و لیپید ها می شود. در مجموع آسیب های پروتئینی ایجاد شده توسط ROS در محیط های طبیعی و داخلی بدن مهم است، چرا که بر عملکرد رستپورها، آنزیم ها و پروتئین های انتقالی اثر می گذارد و در تخریب های ثانویه دیگر بیومولکول ها از طریق غیرفعال کردن آنزیم های دفاعی آنتی اکسیدانی و آنزیم های بازسازی کننده هم شرکت دارند. (۸ و ۷)

در سایر پژوهش ها به تولید مستقیم اکسیژن فعال توسط تاثیر جیوه بر بافت های بدن جانوران اشاره شد که موجب پیشبرد روند اکسیداسیون چرب در سلول های آنان می شود، شاید بتوان علت افزایش آنزیم های

REFERENCES

1. Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol* 2003;70: 83-244.
2. Ghafari nezhad A, Keradmand A, Reporting a Case of Injecting Methylphenidate (Ritalin) Tablets, Intensified Symptoms of Schizophrenia or Induce Separate Mental Disorder? *Addict Health*. 2009;1(2): 111-114
3. Fazelipour Q, parrots g, F Mohammad Kazrgah F, Kiaee b, c Chegini, Mohammad Kazrgah A. the effect of methylphenidate hydrochloride on pituitary gonadotropin ovarian tissue and immature rats. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry Turk J Agric* 2014;38:32-38.
4. Figge J, Rossing V, The role of serum proteins in acid-base equilibria. *Lab clin Med* 1991;117:453-67.
5. Halevy A, Shuper A. Methylphenidate induction of complex visual hallucinations. *J Child Neurol* 2009;24:1005-7.
6. Manahan, Stanley, Environmental Chemistry. *Islamic Azad University Press* 1379; 234-5.
7. Sack RB, Froehlich JL, Berberine-one herb in many ways. *Altern Med Rev* 2000;5:175-7.
8. Goldberg AF, Gergans GA, Loevy HT, Rudman D, Schlenker RA. Effect of amalgam restorations on whole body Potassium and bone mineral content in older men. *Gen Dent* 1996;44: 246-8.
9. Lund BO, Miller DM, Woods JS. Mercury-induced H2O2 production and lipid peroxidation in vitro in rat kidney mitochondria. *Biochem Pharmacol* 1991;42 Suppl:S181-7.
10. Nath KA, Croatt AJ, Likely S, Behrens TW, Warden D. Renal oxidant injury and oxidant response induced by mercury. *Kidney Int* 1996;50:1032-43.