



مقاله اصلی

مقایسه تأثیر تمرین هوازی و متیل فنیدیت بر شاخص‌های آنتی اکسیدانی بافت کبد رت‌های ویستار نر مبتلا به کاستی توجه/بیش‌فعالی

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۳/۱۱ - تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۶/۲۲

خلاصه

مقدمه: تحقیقات نشان داده است که فعالیت بدنی به ویژه تمرینات هوازی نقش حمایتی در برابر آسیب‌های اکسایشی کبدی کاهش التهاب، صدمات و فیروز کبدی دارد و مروری بر برخی مطالعات بیانگر اثرات مخرب متیل فنیدیت بر روی برخی از اعضای بدن است؛ بنابراین هدف از این پژوهش مقایسه تأثیر تمرین هوازی و متیل فنیدیت بر شاخص‌های آنتی اکسیدانی بافت کبد رت‌های ویستار نر مبتلا به کاستی توجه/بیش‌فعالی می‌باشد.

روش کار: روش تحقیق از نوع آزمایشگاهی بود. ۳۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار بیش‌فعال با میانگین و انحراف معیار وزنی $186/23 \pm 7/32$ به ۳ گروه ۹ تایی، تمرین هوازی، مصرف متیل فنیدیت، تمرین هوازی + مصرف متیل فنیدیت و یک گروه ۹ تایی کنترل تقسیم شدند. گروه‌های آزمایش به مدت ۶ هفته و ۵ روز در هفته و ۶۰ دقیقه در روز به تمرین پرداختند از آزمون تحلیل واریانس یک راه جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

نتایج: نتایج نشان داد که بین آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز گروه کنترل نسبت به دیگر گروه‌ها (ADHD بدون تمرین و بدون مصرف متیل فنیدیت، ADHD + تمرین هوازی، ADHD + مصرف متیل فنیدیت، ADHD + متیل مصرف فنیدیت + تمرین هوازی) تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($P \leq 0/001$). همچنین بین آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز گروه ADHD بدون تمرین هوازی و بدون مصرف متیل فنیدیت نسبت به دیگر گروه‌ها (کنترل، ADHD + تمرین هوازی، ADHD + مصرف متیل فنیدیت، ADHD + مصرف متیل فنیدیت + تمرین هوازی) تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($P \leq 0/001$). ولی بین آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز گروه ADHD + تمرینات هوازی با گروه ADHD + مصرف متیل فنیدیت و همچنین با گروه ADHD + مصرف متیل فنیدیت + تمرینات هوازی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P \geq 0/01$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که تمرینات هوازی می‌تواند جایگزین مصرف متیل فنیدیت در ارتباط با آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در رت‌های نر ویستار دارای اختلال نقص توجه/بیش‌فعالی باشد.

کلمات کلیدی: کبد، تمرین هوازی، متیل فنیدیت، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز، کاستی توجه/بیش‌فعالی

فاطمه جلالیان*^۱

دانشجوی دکتری، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

Email: Fatemeh.jalalian993@gmail.com

مقدمه

در اکثر تحقیقات از متیل فنیدیت برای درمان بیش فعالی استفاده شده است (۱). این بیماری به طور تقریبی در ۷ تا ۱۶ درصد افراد بین سنین ۸ تا ۱۹ سال در امریکا دیده می شود و در مردان به میزان بیشتری قابل تشخیص است (۲، ۳). هم چنین این اختلال در تعدادی از بزرگسالان نیز در ادامه اختلالات دوران کودکی دیده می شود. معمول ترین فرم دارویی متیل فنیدیت هیدروکلراید، قرص های خوراکی است که در دو نوع ۱۰ و ۲۰ میلی گرمی در دسترس است. این ماده به صورت پودر کریستالی، سفیدرنگ و بدون بو است که محلول در آب و متانول است. این دارو ضمن پایداری و ثبات مغزی برای کنترل علائم نامطلوب، از جمله عدم تمرکز، نقص توجه و اختلال بیش فعالی به کار می رود (۴). با توجه به مصرف گسترده متیل فنیدیت، هنوز در رابطه با بی خطر بودن آن و همچنین عوارض مصرف خودسرانه و یا سوء مصرف آن اطلاعات دقیقی در دسترس نیست. مروری بر مطالعات گذشته بیانگر اثرات مخرب این ماده شیمیایی بر روی برخی از اعضای بدن است. به عنوان مثال، در مطالعه ای کاهش معنی دار وزن بدن موش های تیمار شده با متیل فنیدیت هیدروکلراید گزارش شده است (۵). مطالعات فارماکوکینتیکی نشان داده است که محل عمده متابولیسم متیل فنیدیت کبد است و این ماده متعاقب ورود به بدن در کبد به ریتالینیک اسید متابولیزه می شود (۶). پ قلب، مغز و کبد ندارد (۱۵). نقش حمایتی تمرین مزمن هوازی در برابر آسیبهای اکسایشی کبدی (۷) کاهش التهاب، صدمات و فیروز کبدی از طریق سرکوب فیلتراسیون ماکروفاژها (۸) و افزایش سطوح آنتی اکسیدانتهی (۹) در مطالعات قبلی نشان داده شده است. هم چنین نقش مثبت ۸ هفته تمرین هوازی با کاهش سطوح پلاسمایی آنزیمهای ALT و AST در بیماران مبتلا به کبد چرب (۱۰) و کاهش سطوح افزایش یافته AST و ALT در بافت کبدی موشهای کوچک با رژیم غذایی پرچرب، گزارش شد (۱۱). بنابراین هدف از این پژوهش مقایسه تاثیر تمرین هوازی و متیل فنیدیت بر شاخص های آنتی اکسیدانتهی بافت کبد رت های ویستار نر مبتلا به کاستی توجه/بیش فعالی می باشد.

روش کار

روش تحقیق از نوع آزمایشگاهی بود. ۳۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار بیش فعال با میانگین و انحراف معیار وزنی $186/23 \pm 7/32$ به ۳ گروه ۹ تایی، تمرین هوازی، مصرف متیل فنیدیت، تمرین هوازی + مصرف متیل فنیدیت و یک گروه ۹ تایی

کنترل تقسیم شدند. گروه های آزمایش به مدت ۶ هفته و ۵ روز در هفته و ۶۰ دقیقه در روز به تمرین پرداختند. به گروه آزمایش L-NAME، به میزان ۱۰ میلی گرم به ازاء یک کیلوگرم وزن، ۸ هفته و ۵ بار در هفته جهت بیش فعالی رت ها تزریق شد (۱۲). پس از اتمام دوره تمرینی، گروه های تجربی و شاهد، ۴۸ ساعت پس از قطع تمرین و پس از ۴ ساعت ناشتایی از غذا، به وسیله تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین و زایلوزین بیهوش شدند. بافت کبد به سرعت جدا شده و در نیتروژن مایع قرار داده شده و سپس در دمای -80°C درجه سانتیگراد نگهداری شد. پس از آن بافت، با بافر ۱۷ میلی مولار فسفات و با سرعت ۸۰۰۰ دور در دقیقه هموژن گردید. فعالیت آنزیم های مذکور، با استفاده از کیت های کمپانی کایمن آمریکا (USA Cayman Chemical Company, MI) و به روش رنگ سنجی آنزیمی اندازه گیری شد. الگوی حیوانی ADHD. آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و نیتريت اکساید (NO) جهت تشخیص پرفشارخونی موش های صحرایی بعد از تزریق L-NAME مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت (۱۳، ۱۴). بعد از پایان این دوره آزمون Open field جهت تشخیص علائم رفتاری اختلال کم توجهی - بیش فعالی موش های صحرایی گرفته شد (۱۴، ۱۵). موش های صحرایی که با توجه به آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و نیتريت اکساید (NO) پرفشارخون بودند و به علائم اصلی اختلال کم توجهی - بیش فعالی از قبیل بیش فعالی، تکانش گری و کم توجهی با استفاده از آزمون Open Field پاسخ دادند به عنوان نمونه های تحقیق (الگوی حیوانی ADHD) انتخاب شدند (۱۲، ۱۴). همانطور که ملاحظه می شود ساخت الگوی حیوانی ADHD براساس منابع معتبر داخلی و خارجی اخیر صورت گرفته است.

برای بررسی وضعیت نورمال بودن داده ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف و برای مقایسه واریانس های بین گروه ها از آزمون لوین استفاده شد. از آزمون تحلیل واریانس یک راه جهت تجزیه و تحلیل داده ها استفاده شد.

نتایج

اطلاعات مربوط به توصیف توزیع طبیعی وزن رت ها در جدول ۲ نشان داده شده است:

جدول ۱. توصیف توزیع طبیعی وزن رت ها

متغیر	آماره	درجه آزادی	P
وزن (پیش آزمون)	۰/۰۸۷	۳۵	۰/۲۰۰

جدول ۲. نتایج تحلیل تعقیبی توکی جهت تفاوت بین گروهی در سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز

متغیر	گروه	تفاوت میانگین	خطای استاندارد	P-value	
سوپراکسید دیسموتاز	کنترل	ADHD	۱۱/۱۲۸۷۴	۰/۰۰۱	
	ADHD	ADHD + تمرین	۱۱/۱۲۸۷۴	۰/۲۳۴۶۵	۰/۰۰۱
		ADHD + متیل فنیدیت	۱۱/۱۲۸۷۴	۰/۲۳۴۶۵	۰/۰۰۱
		ADHD + متیل فنیدیت + تمرین	۱۱/۱۲۸۷۴	۰/۲۳۴۶۵	۰/۰۰۱
		ADHD + تمرین	۰/۳۴۵۴۳	۰/۲۳۴۶۵	۰/۸۷
	ADHD + متیل فنیدیت	ADHD + متیل فنیدیت	۰/۳۴۵۴۳	۰/۲۳۴۶۵	۰/۶۶
		ADHD + متیل فنیدیت + تمرین	۰/۳۴۵۴۳	۰/۲۳۴۶۵	۰/۳۳
		ADHD + متیل فنیدیت	۰/۶۵۴۳۲	۰/۲۳۴۶۵	۰/۱
		ADHD + متیل فنیدیت + تمرین	۰/۶۵۴۳۲	۰/۲۳۴۶۵	۰/۸۷
		ADHD + متیل فنیدیت + تمرین	۰/۴۳۵۲۴	۰/۲۳۴۶۵	۰/۴۵
کاتالاز		کنترل	ADHD	۱۴/۱۲۷۶۶	۰/۰۰۱
	ADHD	ADHD + تمرین	۱۴/۱۲۷۶۶	۰/۳۵۴۶۳	۰/۰۳
		ADHD + متیل فنیدیت	۱۴/۱۲۷۶۶	۰/۳۵۴۶۳	۰/۰۴
		ADHD + متیل فنیدیت + تمرین	۱۴/۱۲۷۶۶	۰/۳۵۴۶۳	۰/۰۱
		ADHD + تمرین	۰/۲۴۷۳۶	۰/۳۵۴۶۳	۰/۸۹
	ADHD + متیل فنیدیت	ADHD + متیل فنیدیت	۰/۲۴۷۳۶	۰/۳۵۴۶۳	۰/۵۶
		ADHD + متیل فنیدیت + تمرین	۰/۲۴۷۳۶	۰/۳۵۴۶۳	۰/۴۴
		ADHD + متیل فنیدیت	۰/۵۴۷۶۳	۰/۳۵۴۶۳	۰/۸۷
		ADHD + متیل فنیدیت + تمرین	۰/۵۴۷۶۳	۰/۳۵۴۶۳	۰/۸۶
		ADHD + متیل فنیدیت + تمرین	۰/۵۴۶۳۵	۰/۳۵۴۶۳	۰/۵۵

تمرین هوازی، ADHD + مصرف متیل فنیدیت، ADHD + مصرف متیل فنیدیت + تمرین هوازی) تفاوت معنی داری وجود داشت ($P \leq 0/001$). ولی بین تعداد آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز گروه ADHD + تمرینات هوازی با گروه ADHD + مصرف متیل فنیدیت و همچنین با گروه ADHD + مصرف متیل فنیدیت + تمرینات هوازی تفاوت معنی داری وجود نداشت.

نتایج جدول ۲ نشان می دهد که بین آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز گروه کنترل نسبت به دیگر گروه ها (ADHD بدون تمرین و بدون مصرف متیل فنیدیت، ADHD + تمرین هوازی، ADHD + مصرف متیل فنیدیت، ADHD + متیل مصرف فنیدیت + تمرین هوازی) تفاوت معنی داری وجود داشت ($P \leq 0/001$). همچنین بین آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز گروه ADHD بدون تمرین هوازی و بدون مصرف متیل فنیدیت نسبت به دیگر گروه ها (کنترل، ADHD +

بحث و نتیجه گیری

هدف از این پژوهش مقایسه تاثیر تمرین هوازی و متیل فنیدیت بر شاخص های آنتی اکسیدانی بافت کبد رت های ویستار نر مبتلا به کاستی توجه/بیش فعالی می باشد.

نتایج تحقیق حاضر با نتایج تحقیق جمشیدی طاری و همکاران (۱۳۹۵) همراستا بود در تحقیق مذکور با عنوان مطالعه تغییرات هیستومتریک، هیستوپاتولوژیک و عملکرد بیوشیمیایی کبد در موش سوری نژاد Balb/c تیمار شده با متیل فنیدیت نشان داد که تجویز متیل فنیدیت در غلظت های مختلف سبب کاهش معنی دار قطر هپاتوسیت ها، کاهش قطر هسته هپاتوسیت ها، افزایش اندازه سینوزوئیدهای کبدی، نکروز و پرخونی ورید مرکز لوبولی شد. به علاوه، میزان تغییرات آنزیم های مرتبط با عملکرد بیوشیمیایی کبد در گروه های تجربی افزایش معنی داری را نشان داد. به نظر می رسد متیل فنیدیت اثرات سویی بر بخش های مختلف بافت کبد دارد و تا اندازه ای باعث بی نظمی و غیر طبیعی بودن بافت می شود. نتایج تحقیق متا و همکاران (۱۶) با عنوان اختلال عملکرد کبدی به علت سوء مصرف داخل متیل فنیدات هیدروکلراید نیز نشان داد که تجویز متیل فنیدیت موجب افزایش غیر طبیعی پارامترهای کبد می شود. نتایج تحقیق

لویز و همکاران (۱۷) نیز با عنوان هپاتیت خودایمن ناشی از متیل فنیدیت دریافتند که مصرف خودسرانه و طولانی مدت متیل فنیدیت موجب وقوع هپاتیت خودایمن در مردان می شود. این شدت در گروه ریتالین+ ورزش کمتر است. می توان استنباط کرد که اثرات مثبت ورزش تا حدودی باعث این مسئله شده است. همانطور که در تحقیق داودی و همکاران (۱۰) با عنوان تاثیر هشت هفته تمرینات استقامتی بر روی پارانشیم کبد و آنزیم های کبدی (ALT و AST) مردان مبتلا به بیماری کبد چرب نشان داده شده است که بعد از ۸ هفته برنامه ورزشی هوازی منتخب سطوح پارانشیم منطقه سطحی کبد گروه آزمای در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان داد. میزان آسپاراتات آمینو ترانسفراز و آلانین آمینو ترانسفراز سرم خون بیماران در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری داشت. نمونه های مورد مطالعه ۲۴ مرد مراجعه کننده به کلینیک های سونوگرافی شهرستان شوشتر بودند که به روش در دسترس و با تشخیص بیماری کبد چرب انتخاب و به دو گروه کنترل (۱۲) نفر و تجربی (۱۲ نفر) تقسیم شدند. تمرینات هوازی با شدت ۵۰ تا ۷۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی همراه با افزایش بار فزاینده تمرینی قرار بود.

*Original Article***Comparison of the effect of aerobic exercise and methylphenidate on antioxidant indices of liver tissue in male Wistar rats with attention deficit / hyperactivity disorder**

Received: 31/05/2020 - Accepted: 12/09/2020

Fatemeh Jalalian^{1*}¹ PhD student, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, IranEmail:
Fatemeh.jalalian993@gmail.com**Abstract**

Introduction: Research has shown that physical activity, especially aerobic exercise, has a protective role against oxidative liver damage, reducing inflammation, injury and liver fibrosis, and a review of some studies shows the destructive effects of methylphenidate on some organs; Therefore, the aim of this study was to compare the effect of aerobic exercise and methylphenidate on the antioxidant indices of liver tissue in male Wistar rats with attention deficit / hyperactivity disorder.

Methods: The research method was laboratory. Thirty-six hyperactive male Wistar rats with mean and standard deviation of 186.23 ± 7.32 were divided into 3 groups of 9 rat : endurance training, methylphenidate consumption, endurance training + methylphenidate consumption and a group of 9 rat. The experimental groups practiced for 6 weeks, 5 days a week and 60 minutes a day. One-way analysis of variance test was used to analyze the data.

Results: The results showed that there was a significant difference between superoxide dismutase and catalase enzymes in the control group compared to other groups (ADHD without exercise and without methylphenidate, ADHD + aerobic exercise, ADHD + methylphenidate, ADHD + methylphenidate + aerobic exercise). Had ($P \leq 0.001$). Also, there is a significant difference between superoxide dismutase and catalase enzymes of ADHD group without aerobic exercise and without methylphenidate consumption compared to other groups (control, ADHD + aerobic exercise, ADHD + methylphenidate consumption, ADHD + methylphenidate consumption + aerobic exercise) ($P \leq 0.001$). But there was no significant difference between superoxide dismutase and catalase enzymes in ADHD + aerobic exercise group with ADHD + methylphenidate group and also with ADHD + methylphenidate + aerobic exercise group ($p \geq 0.01$).

Conclusion: It seems that aerobic exercise can replace the use of methylphenidate in connection with superoxide dismutase and catalase enzymes in male Wistar rats with attention deficit / hyperactivity disorder.

Key words: Liver, Endurance training, Methylphenidate, Superoxide dismutase and catalase, Attention Deficit / Hyperactivity Disorder

References

1. Van der Oord S, Prins PJ, Oosterlaan J, Emmelkamp PM. Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: a meta-analysis. *Clinical psychology review*. 2008;28(5):783-800.
2. Rowland AS, Lesesne CA, Abramowitz AJ. The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a public health view. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*. 2002;8(3):162-70.
3. Rowland AS, Skipper BJ, Umbach DM, Rabiner DL, Campbell RA, Naftel AJ, et al. The prevalence of ADHD in a population-based sample. *Journal of attention disorders*. 2015;19(9):741-54.
4. Froehlich TE, Lanphear BP, Epstein JN, Barbaresi WJ, Katusic SK, Kahn RS. Prevalence, recognition, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of US children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2007;161(9):857-64.
5. Mohammadpour N, Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Djalali M, Hosseini M, Effatpanah M, et al. Effect of vitamin D supplementation as adjunctive therapy to methylphenidate on ADHD symptoms: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Nutritional neuroscience*. 2018;21(3):202-9.
6. Tong HY, Díaz C, Collantes E, Medrano N, Borobia AM, Jara P, et al. Liver transplant in a patient under methylphenidate therapy: a case report and review of the literature. *Case reports in pediatrics*. 2015;2015.
7. Belviranlı M, Gökbel H, Okudan N, Büyükbaş S. Effects of grape seed polyphenols on oxidative damage in liver tissue of acutely and chronically exercised rats. *Phytotherapy Research*. 2013;27(5):672-7.
8. Kawanishi N, Yano H, Mizokami T, Takahashi M, Oyanagi E, Suzuki K. Exercise training attenuates hepatic inflammation, fibrosis and macrophage infiltration during diet induced-obesity in mice. *Brain, behavior, and immunity*. 2012;26(6):931-41.
9. Memar Moghadam M. Effects of lead acetate, endurance training and curcumin supplementation on heat shock protein levels in liver tissue. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011;13(1):74-81.
10. Davoodi M. The effect of eight weeks selected aerobic exercise on liver parenchyma and liver enzymes (AST, ALT) of fat liver patients. *Journal of Shahrekord Uuniversity of Medical Sciences*. 2012;14.
11. Cui B, Liu S, Lin X, Wang J, Li S, Wang Q, et al. Effects of Lycium barbarum aqueous and ethanol extracts on high-fat-diet induced oxidative stress in rat liver tissue. *Molecules*. 2011;16(11):9116-28.
12. Arab M, Abdi H. The comparison of two approach of exercise training and therapeutic on some structural changes in testicular tissue in rats with ADHD. *Journal of Research in Behavioural Sciences*. 2019;17(3):434-47.
13. Kumar S, Saravanakumar M, Raja B. Efficacy of piperine, an alkaloidal constituent of pepper on nitric oxide, antioxidants and lipid peroxidation markers in L-NAME induced hypertensive rats. *Int J Res Pharm Sci*. 2010;1(3):300-7.
14. Abdi H GA, Arab-Ameri E, Ghazalian F. The Effects of Endurance Training Along with Methylphenidate Consumption on Balance in Rats with ADHD. *J Res Behav Sci*. 2017;15(2):253-60.
15. Somkuwar S, Kantak K, Bardo M, Dwoskin L. Adolescent methylphenidate treatment differentially alters adult impulsivity and hyperactivity in the Spontaneously Hypertensive Rat model of ADHD. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2016;141:66-77.
16. Mehta H, Murray B, LoIudice T. Hepatic dysfunction due to intravenous abuse of methylphenidate hydrochloride. *Journal of clinical gastroenterology*. 1984;6(2):149-51.
17. Lewis JJ, Iezzoni JC, Berg CL. Methylphenidate-induced autoimmune hepatitis. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(2):594-7.