

تحقیقی

اثر متیل فنیدیت هیدروکلراید بر بافت تخمدان و سطح گنادوتروپین های هیپوفیز موش های آزمایشگاهی نابالغ

دکتر سیمین فاضلی پور^۱، دکتر زهرا طوطیان^۲، فرزانه محمدزاده کازرگاه^۳، بابک کبانی^۴
دکتر حمیدرضا چگینی^۱، دکتر افسانه محمدزاده کازرگاه^۵، دکتر منصوره سلیمانی^{۶*}

۱- دانشیار گروه علوم تشریحی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، ۲- دانشیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، ۳- دانشجوی دکتری بیولوژی تولید مثل، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۴- دانشجوی رشته پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۵- استادیار گروه غدد و تولید مثل، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی تولید مثل، پژوهشگاه فن آوری های نوین علوم پزشکی جهاد دانشگاهی ابن سینا، ۶- استادیار گروه علوم تشریحی، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

چکیده

زمینه و هدف: اختلالات بیش فعالی و نقص توجه (attention deficit hyperactivity disorder: ADHD) 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.

روش بررسی: این مطالعه تجربی روی ۴۰ سر موش سوری ماده نژاد BALB/c نابالغ در سن سه هفتگی با وزن تقریبی ۱۵-۱۲ گرم انجام شد. موش ها با تعداد مساوی و به صورت تصادفی در یک گروه کنترل و سه گروه تجربی قرار گرفتند. گروه های تجربی I، II و III داروی خوراکی متیل فنیدیت هیدروکلراید را با دوزهای ۲، ۵ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۶۰ روز به روش گاوژ دریافت نمودند. گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکرد. پس از پایان مطالعه، موش ها مجدداً توزین شدند. سپس سطح سرمی هورمون های استروژن (pg/ml)، پروژسترون (ng/ml) و گنادوتروپین های هیپوفیز اندازه گیری شد. تخمدان ها برای آماده سازی بافتی از بدن خارج و طول، عرض، ضخامت و مساحت آنها تعیین و ساختار بافتی تخمدان مورد ارزیابی قرار گرفت. داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-17 و ANOVA و توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: میانگین تفاوت توزین ابتدا و انتهای مطالعه وزن بدن (گرم) گروه های تجربی I (۱۴/۹۲±۱/۴۵) و III (۱۴/۵۴±۱/۸۰) در مقایسه با گروه کنترل (۲۰/۰۲±۰/۸۴) تفاوت آماری معنی داری نشان داد (P<۰/۰۵). بین میانگین ابعاد تخمدان ها در گروه های تجربی I، II و III نسبت به گروه کنترل کاهش آماری معنی داری وجود داشت (P<۰/۰۵). میانگین سطح هورمون استروژن در گروه تجربی I (۱۷۳/۳ pg/ml) نسبت به گروه کنترل (۴۸۳ pg/ml) کاهش آماری معنی داری نشان داد (P<۰/۰۵). میانگین سطح هورمون FSH (Mlu/ml) در گروه های تجربی نسبت به کنترل از نظر آماری معنی دار نبود. میانگین میزان هورمون پروژسترون گروه تجربی I و III (۲۱/۹ و ۳۷ ng/ml) نسبت به گروه کنترل (۶۹/۲ ng/ml) کاهش آماری معنی داری نشان داد (P<۰/۰۵). میانگین سطح هورمون LH (mlu/ml) در گروه های تجربی نسبت به کنترل از نظر آماری معنی دار نبود. در بافت تخمدان گروه های تجربی I و III در مقایسه با کنترل سلول های غیر طبیعی در بین سلول های لوتینی گرانولوزا، تغییر در ساختار سلول های لوتینی گرانولوزا و اختلال در رشد فولیکول ها مشاهده شد. نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که در معرض قرارگیری موش های نابالغ با متیل فنیدیت هیدروکلراید منجر به کاهش وزن بدن، کاهش رشد تخمدان ها، تغییر در هورمون های تخمدان ها، کاهش در گنادوتروپین های هیپوفیز و تغییرات در ساختار بافتی تخمدان می شود. کلید واژه ها: متیل فنیدیت هیدروکلراید، تخمدان، هیپوفیز، استروژن، پروژسترون، FSH، LH، موش آزمایشگاهی

* نویسنده مسؤول: دکتر منصوره سلیمانی، پست الکترونیکی mansourehsoleimani@gmail.com

نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی، تلفن ۰۲۱-۸۶۷۰۳۲۰۲، نمابر ۸۸۶۲۲۶۸۹
وصول مقاله: ۹۰/۸/۹، اصلاح نهایی: ۹۱/۱/۱۹، پذیرش مقاله: ۹۱/۱/۲۳

مقدمه

متوسط برای تحریک سیستم اعصاب مرکزی است. قرص های خوراکی متیل فنیدیت هیدروکلراید در دو نوع ۱۰ و ۲۰ میلی گرمی در دسترس است. این ماده به صورت پودر کریستالی، سفیدرنگ و

داروی ریتالین یا متیل فنیدیت هیدروکلراید (MPH) (Methylphenidate hydrochloride) یکی از داروهای با قدرت

واحد تهران شمال طی سال‌های ۹۰-۱۳۸۹ انجام شد. پروتکل اصول کار روی حیوانات رعایت گردید. موش‌ها برای سازگاری با شرایط محیط، به مدت دوازده روز در شرایط استاندارد از نظر دما، رطوبت، تغذیه و نور (۱۲ ساعت روشنایی - ۱۲ ساعت تاریکی) در حیوانخانه نگهداری شدند. در ابتدای مطالعه، موش‌ها توزین شدند و اختلاف معنی‌داری در بین چهار گروه مورد مطالعه وجود نداشت.

حیوانات با تعداد مساوی و به صورت تصادفی در گروه‌های کنترل، تجربی I، تجربی II و تجربی III قرار گرفتند. گروه‌های تجربی I، II و III داروی خوراکی متیل‌فنیدیت هیدروکلراید را با دوزهای ۲، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۶۰ روز به روش گاوآژ دریافت نمودند (۴). گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکرد.

در پایان مطالعه، موش‌ها مجدداً توزین و بیهوش شدند. برای تعیین سطح سرمی هورمون‌های استروژن (pg/ml)، پروژسترون (ng/ml) FSH (Mlu/ml) و LH (mlu/ml) از قلب حیوانات خونگیری به عمل آمد. تخمدانها از شکم حیوانات خارج شد و پس از تثبیت و مراحل آماده‌سازی بافتی (۵ میکرون، رنگ آمیزی هماتوکسیلین اتوزین) عکسبرداری از نمونه‌ها به کمک فتومیکروسکوپ Olympus IX10 ساخت ژاپن کالیبره شده متصل به کامپیوتر مجهز به نرم‌افزار Olysia انجام شد. مطالعه هیستولوژیک توسط ۲ نفر و بر اساس مطالعه فولیکول‌های تخمدان، از هر گروه ۱۰ سر موش و از هر موش ۲ لام و در هر لام ۴ مقطع و در هر مقطع کلیه بخش‌های تخمدان انجام شد. طول، عرض و مساحت تخمدان‌ها محاسبه گردید و با توجه به ضخامت هر مقطع و تعداد مقاطع، ضخامت تخمدان‌ها تعیین گردید.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماري SPSS-17 و آزمون‌های ANOVA و توکی تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین تفاوت توزین ابتدا و انتهای مطالعه وزن بدن گروه‌های تجربی I (۱/۴۵±۱۴/۹۲۵۰) و III (۱/۸۰±۱۴/۵۴۲۵) در مقایسه با

بدون بو است که محلول در آب و متانول محلول است. این دارو به‌عنوان درمان کلی اختلالات بیش‌فعالی و نقص توجه (ADHD) (attention deficit hyperactivity disorder) به‌صورت گسترده استفاده شده و ضمن پایداری و ثبات مغزی برای کنترل علائم نامطلوب از جمله عدم تمرکز، نقص توجه و اختلال بیش‌فعالی به کار می‌رود (۱ و ۲). این بیماری در تعدادی از بزرگسالان نیز در ادامه اختلال در دوران کودکی دیده می‌شود. به دلیل مصرف زیاد این دارو در درمان ADHD در کنترل رفتارهای نامطلوب، مطالعات زیادی انجام شده است (۶-۲). در مطالعه‌ای وزن موش‌های نری که از متیل‌فنیدیت هیدروکلراید استفاده کردند؛ به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (۷). همچنین در مطالعه‌ای وزن موش‌های تحت تیمار با متیل‌فنیدیت هیدروکلراید در طولانی مدت کاهش آماری معنی‌داری یافت (۸). مصرف این ماده به‌صورت مزمن موجب اختلال در رشد حیوانات شده است (۹). افراد نابالغ نسبت به تخریب غدد درون‌ریز و همچنین گنادها حساس می‌باشند. زیرا در این مرحله سیستم تولید مثلی در حال تکامل بوده و تغییرات کوچک در سطح هورمون‌های درون‌ریز می‌تواند منجر به تغییرات ساختاری و عملکردی دائمی گردد (۱۰). برخی از مواد می‌توانند بر شرح گنادوتروپین‌های هیپوفیز اثرگذار بوده و در نتیجه بر عملکرد و ساختار تخمدان اثر گذارند (۱۱). ابعاد تخمدان در دوران رشد در اثر مصرف مواد مختلف نیز می‌تواند تغییر نماید (۱۲). به دلیل مصرف گسترده این دارو به‌صورت مزمن در کودکان مبتلا به اختلالات رفتاری از یک‌سو؛ اهمیت گنادها در تولید گامت از سوی دیگر و کمبود مطالعه در زمینه اثر این دارو بر گنادها در طی دوران رشد و بررسی آنها پس از رشد؛ این مطالعه به منظور تعیین اثر متیل‌فنیدیت هیدروکلراید بر بافت تخمدان و سطح گنادوتروپین‌های هیپوفیز موش‌های آزمایشگاهی ماده نابالغ انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۴۰ سر موش سوری ماده نژاد BALB/c نابالغ در سن سه هفتهگی با وزن تقریبی ۱۲-۱۵ گرم تهیه شده از انستیتو پاستور تهران، در دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار وزن بدن و ابعاد تخمدان در گروه‌های ده‌تایی کنترل و تجربی دریافت‌کننده متیل‌فنیدیت هیدروکلراید به مدت ۶۰ روز با مقادیر ۲، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن

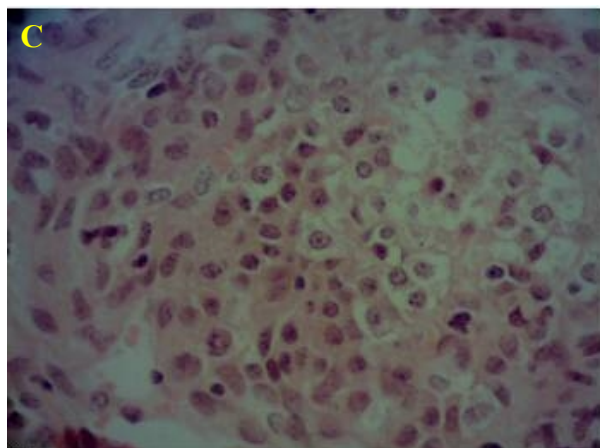
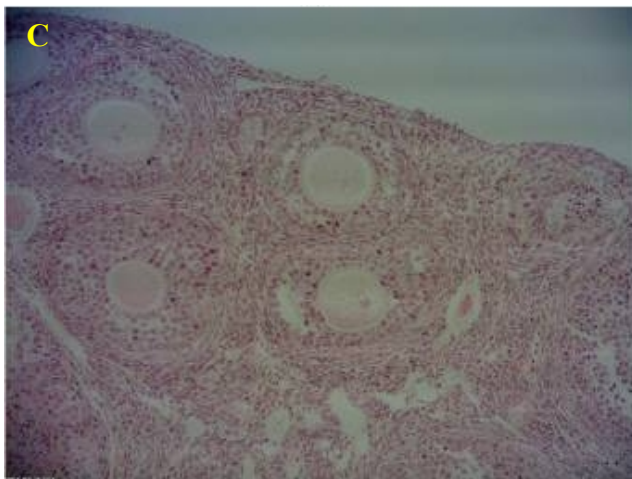
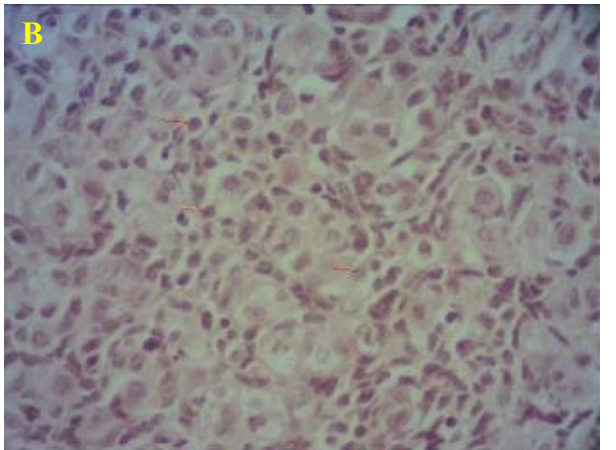
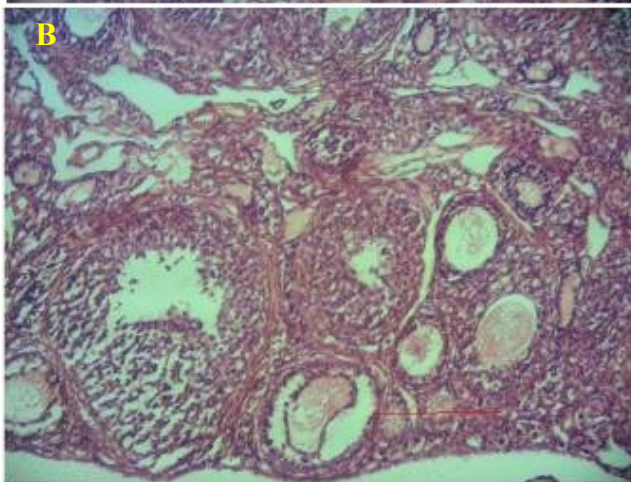
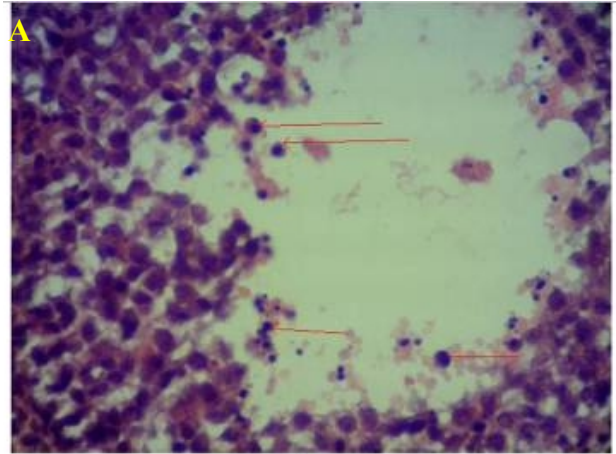
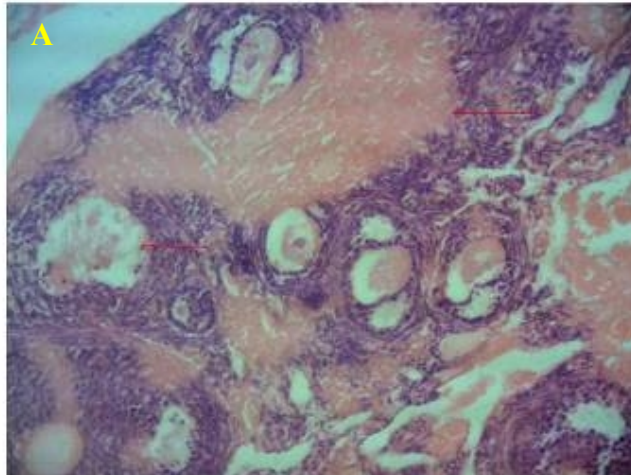
کنترل	گروه تجربی I ۲ mg/kg	گروه تجربی II ۵ mg/kg	گروه تجربی III ۱۰ mg/kg
تفاوت وزن ابتدا و انتهای مطالعه (گرم)	۲۰/۰۲±۰/۸۴	۱۹/۰۶±۱/۳۳	۱۴/۵۴±۱/۸۰ *
ضخامت تخمدان (میکرون)	۲۰۳۹/۲۹±۱۱۱/۴۹	۲۰۰۶/۲۵±۲۴۸/۱۱	۱۷۶۵/۶۳±۲۷۹/۳۲
طول تخمدان (میلی‌متر)	۲/۳۶±۰/۳۱	۱/۸۶±۰/۲۳	۱/۶۰±۰/۱۹
عرض تخمدان (میلی‌متر)	۱/۷۷±۰/۰۴۸	۱/۳۰±۰/۱۴ *	۱/۱۵±۰/۹۹ *
مساحت تخمدان (میلی‌متر)	۴/۰۷±۰/۲۳	۱/۶۷±۰/۲۹ *	۱/۴۷±۰/۲۹ *

* P<۰/۰۵

۱۴ / اثر متیل فنیدیت هیدروکلراید بر بافت تخمدان و سطح گنادوتروپین های هیپوفیز موش

گروه کنترل (۲۰/۰۲۸۶±۰/۸۴) تفاوت آماری معنی داری نشان داد (جدول یک). ($P < 0/05$)

بین میانگین ابعاد تخمدان ها در گروه های تجربی I، II و III نسبت به گروه کنترل کاهش آماری معنی داری وجود دارد (جدول یک). ($P < 0/05$)



شکل ۲: A) سلول های غیر طبیعی لوتینی در بین سلول های گرانولوزای لوتینی گروه های تجربی دریافت کننده متیل فنیدیت هیدروکلراید به مدت ۶۰ روز با مقادیر ۲، ۵ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن. B) سلول های گرانولوزای لوتینی غیر مشخص دارای هسته فشرده و تیره بدون نظم خاص در گروه های تجربی. C) سلول های گرانولوزای لوتینی گروه کنترل. رنگ آمیزی هماتوکسیلین انوزین، شاخص ۱۰۰ میکرون

شکل ۱: A و B) رشد غیر طبیعی فولیکول های تخمدان و اختلال در رشد اووسیت های مراحل مختلف رشد و نمو در گروه های دریافت کننده متیل فنیدیت هیدروکلراید به میزان ۲ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۶۰ روز. C) تخمدان گروه کنترل. رنگ آمیزی هماتوکسیلین - انوزین $\times 100$

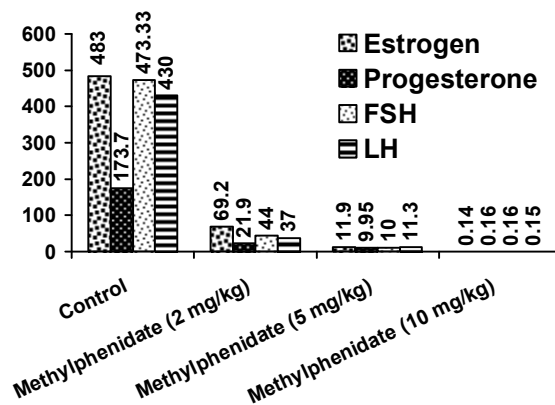
۲ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش، موجب کاهش معنی دار وزن بدن در گروه‌های تجربی ماده نابالغ در حال رشد گردید. در مطالعه مشابهی وزن موش‌هایی که از متیل فنیدیت استفاده کردند؛ نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری یافت (۴). همچنین در مطالعه‌ای که روی وزن موش‌های CD-1 Swiss در اثر مصرف مزمن متیل فنیدیت انجام گرفت؛ نتایج مشابهی حاصل شد (۳). در مطالعه Teo و همکاران روی سگ‌های ماده، متیل فنیدیت خوراکی در دوزهای ۱، ۳، ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، روزانه به مدت ۳۰ تا ۹۰ روز موجب کاهش وزن بدن حیوان گردید و نتیجه‌گیری شد که اثر این ماده بر کاهش وزن بدن به دلیل کم‌اشتهایی و عدم استفاده کافی از مواد غذایی بوده است (۱۳).

در مطالعه حاضر متیل فنیدیت سبب کاهش معنی دار ابعاد و ضخامت تخمدان موش‌های نابالغ گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل گردید. در مطالعه Manjanatha و همکاران اثر متیل فنیدیت بر حجم تخمدان در سنین مختلف ارزیابی شد و با افزایش سن حجم تخمدان کاهش معنی داری نشان داد (۸) که دلیلی بر اثبات تغییر ابعاد تخمدان در اثر افزایش سن است. بنابراین شاید مصرف بعضی از مواد، به خصوص در دوران رشد، سبب تغییر ساختار تخمدان شود.

در این مطالعه میزان هورمون استروژن و FSH در گروه تیمار با متیل فنیدیت به میزان ۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، نسبت به گروه کنترل کاهش نشان داد. شاید متیل فنیدیت با اثر بر محور مغز-هیپوفیز-تخمدان توانسته موجب کاهش میزان FSH و به دنبال آن کاهش ترشح استروژن شود. همچنین در بررسی بافت تخمدان اختلال در رشد فولیکول‌ها به خصوص در گروه تیمار با متیل فنیدیت به میزان ۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، مشاهده گردید و در همین گروه میزان هورمون FSH کاهش معنی داری نشان داد. چنین به نظر می‌رسد که اثر متیل فنیدیت بر محور مغز-هیپوفیز از یک طرف موجب کاهش این گنادوتروپین شده و کاهش این هورمون کاهش رشد فولیکول را سبب شده است. از طرف دیگر اثر مستقیم این دارو به صورت مزمن بر تخمدان موجب اختلال در رشد فولیکول‌ها گردیده است که به دنبال آن کاهش معنی داری را در استروژن موجب شده است. از طرفی با توجه به این که هورمون استروژن با هورمون LH، خودتنظیمی مثبت دارد؛ لذا کاهش معنی دار میزان استروژن موجب کاهش معنی دار میزان هورمون LH نیز شده است که خود حاکی از اثر این ماده بر محور مغز-هیپوفیز است. بررسی سطح سرمی پروژسترون در این گروه آزمایشی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری نشان داد و این کاهش نیز موجب کاهش هورمون LH بر عملکرد تخمدان و در نتیجه کاهش میزان هورمون پروژسترون است. همچنین توجه به ساختار بافتی سلول‌های لوتئینی

میانگین سطح هورمون استروژن در گروه تجربی I (۱۷۳/۷ pg/ml) نسبت به گروه کنترل (۴۸۳ pg/ml) کاهش آماری معنی داری نشان داد ($P < 0.05$) (نمودار یک).

میانگین میزان هورمون پروژسترون در گروه تجربی I (۲۱/۹ ng/ml) و در گروه تجربی III (۳۷ ng/ml) بود که نسبت به گروه کنترل (۶۹/۲ ng/ml) کاهش معنی داری نشان داد ($P < 0.05$).



نمودار ۱: میانگین سطح هورمون‌های استروژن، پروژسترون، LH و FSH در گروه‌های ده‌تایی کنترل و تجربی دریافت‌کننده متیل فنیدیت هیدروکلراید به مدت ۶۰ روز با مقادیر ۲، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن.
 $P < 0.05$ *

میانگین سطح هورمون FSH (mlu/ml) در گروه‌های تجربی I، II و III به ترتیب ۱۱/۳، ۱۰ و ۹/۹۵ mlu/ml تعیین شد که در مقایسه با گروه کنترل (۱۱/۹ mlu/ml) معنی دار نبود.

میانگین سطح هورمون LH در گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل تفاوت آماری معنی داری نشان نداد (نمودار یک). رشد و نمو تعدادی از فولیکول‌ها در بافت تخمدان گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل دچار اختلال گردید و در رگ‌های خونی ناحیه مدولا پرخونی دیده شد (شکل یک). به علاوه در بافت تخمدان، سلول‌های غیرطبیعی لوتئینی با هسته تیره و فشرده در بین سلول‌های لوتئینی گرانولوزا گروه‌های تحت تیمار با متیل فنیدیت هیدروکلراید مشاهده گردید (شکل ۲). همچنین در مقایسه سلول‌های لوتئینی گرانولوزا گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل تغییراتی دیده شد. به طوری که سلول‌های گرانولوزای لوتئینی در گروه کنترل با اندازه بزرگ و هسته یوکروماتین و هستک مشخص دیده می‌شود که ویژگی سلول‌های سازنده استروئید را نشان می‌دهند؛ اما در گروه‌های تجربی این سلول‌ها کوچک و هسته آنها فشرده و دنس بود (شکل ۲).

بحث

در این مطالعه تیمار خوراکی متیل فنیدیت هیدروکلراید به میزان

گرانولوزا در سه گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل حاکی از تغییر ساختاری سلول های سازنده استروئیدی است که نشان دهنده کاهش فعالیت این سلول ها است. همچنین وجود سلول های غیر طبیعی در بین این سلول ها حاکی از کاهش فعالیت آنها و به دنبال آن کاهش ترشح پروژسترون است. لذا می توان نتیجه گیری کرد که متیل فنیدیت ماده ای است که هم با اثر بر محور مغز-هیپوفیز موجب کاهش گنادوتروپین ها در نتیجه استروئیدهای تخمدان شده و هم با اثر بر تخمدان، موجب کاهش رشد تخمدان ها از سوی دیگر و از طرفی کاهش عملکردی تخمدان ها را سبب شده است. در صورتی که در گروه کنترل و گروه تیمار با متیل فنیدیت به میزان ۵ میلی گرم بر کیلوگرم (گروه تجربی II)، میزان هورمون FSH و به دنبال آن استروژن نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت. همچنین میزان LH در گروه تجربی II تفاوت معنی داری را با گروه کنترل نشان نداد. اندازه گیری سطح سرمی پروژسترون در گروه تجربی II با کنترل تاییدی در ارتباط بین هورمون های تخمدان با گنادوتروپین ها است.

در مطالعه Lakhman و همکاران (۱۱) روی گروه های ده تایی موش های صحرایی ماده به مدت ۴ هفته، در گروه تیمار با متیل فنیدیت با دوز ۴۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه به صورت مزمن، تخمدان ها به دلیل مهار آزادسازی LH از هیپوفیز عملکرد کمتری داشتند و فولیکول های کمتری تولید کردند. لذا می توان نتیجه گرفت که استفاده از متیل فنیدیت در دوران رشد، رشد تخمدان ها را به تاخیر می اندازد. همچنین در مطالعه انجام شده روی پریمات ها که به مدت ۲۰ ماه تحت تیمار با متیل فنیدیت بودند؛ ابعاد غدد جنسی در اثر مصرف این ماده تغییر نمود و نتیجه گیری شد که این ماده بر سیستم تولید مثل می تواند اثر گذارد (۱۲). در مطالعه ای اثر مواد شیمیایی و داروهای مختلف به مدت یک ماه بر عمل درون ریز دستگاه تناسلی در پستانداران مختلف در جنس ماده بررسی شد و سطح سرمی هورمون های دستگاه تناسلی نشان داد که این مواد می توانند در رشد تخمدان ها اثر گذار باشد (۱۳ و ۱۴). این نتایج بیان می کند که شاید تغییر در ترشح گنادوتروپین ها که نشان دهنده ایزوله کردن هیپوفیز و تغییر در عملکرد آن است؛ توانسته بر دستگاه تناسلی اثر گذارد. همچنین مواد شیمیایی ممکن است روی محور گناد-هیپوفیز-هیپوتالاموس اثر کرده و در نتیجه بر

روی عمل درون ریز دستگاه تناسلی اثر گذار باشد (۱۳ و ۱۴). در مطالعه ما در گروه تجربی II میزان FSH کاهش معنی داری نسبت به کنترل نداشت. بنابراین میزان استروژن نیز با گروه کنترل معنی دار نبود. بررسی میزان LH و پروژسترون نیز در گروه تجربی II تفاوت آماری معنی داری با گروه کنترل نداشت. این یافته نشان داد که دوز متوسط متیل فنیدیت اثر کمتری نسبت به دوز بیشتر دارد. در مطالعه ای مصرف تعدادی از دارو ها با دوزهای بالاتر موجب مقاوم تر شدن سیناپس ها نسبت به ماده مورد نظر گردید و با افزایش دوز دارو تا یک حد مشخص که برای داروهای مختلف متفاوت است؛ اثر کمتری مشاهده گردید (۱۵).

در مطالعه حاضر در گروه تجربی III میزان FSH با گروه کنترل اختلاف آماری معنی داری نداشت. بنابراین میزان استروژن نیز معنی دار نبود؛ ولی به دلیل کاهش در میزان LH سطح سرمی پروژسترون نیز کاهش معنی داری نسبت به کنترل نشان داد. شاید دلیل این یافته حساسیت بیشتر سلول های ترشح کننده LH در هیپوفیز و یا شاید تغییر در میزان ترشح هورمون آزاد کننده از هیپوتالاموس باشد. بنابراین رشد گنادها در دوران رشد، بسیار تحت اثر هورمون ها و مواد مختلف است. لذا ابعاد تخمدان ها در گروه تجربی III نیز کاهش نشان داد. این کاهش از گروه تجربی II بیشتر است. بنابراین تخمدان ها در دوران رشد به شدت تحت اثر گنادوتروپین ها می باشند.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که در معرض قرارگیری موش های نابالغ با متیل فنیدیت هیدروکلراید منجر به کاهش وزن بدن، کاهش رشد تخمدان ها، تغییر در هورمون های تخمدان ها، کاهش در گنادوتروپین های هیپوفیز و تغییر در بافت تخمدان می شود. بنابراین توصیه می شود در تجویز این دارو برای کودکان دختر مبتلا به اختلالات بیش فعالی و نقص توجه، نهایت دقت به عمل آید.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از نتایج طرح تحقیقاتی مصوب (شماره ۴۹۷) مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی تهران بود. بدین وسیله از مدیریت محترم آن مرکز و کارکنان محترم آزمایشگاه اعصاب گروه آناتومی دانشکده پزشکی واحد همت سپاسگزاری می شود.

References

1. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 10th. New York: Lippincott Williams & Wilkins. 2007. pp: 109-21.
2. Levin FR, Kleber HD. Attention-deficit hyperactivity disorder and substance abuse: relationships and implications for treatment. Harv Rev Psychiatry. 1995 Jan-Feb;2(5):246-58.
3. Teo SK, Stirling DI, Thomas SD, Hoberman AM, Christian MS,

Khetani VD. The perinatal and postnatal toxicity of D-methylphenidate and D,L-methylphenidate in rats. Reprod Toxicol. 2002 Jul-Aug;16(4):353-66.

4. Fazelipour S, Hadipour Jahromi M, Tootiyan Z, Babaei L, Kiaei SB. [Effects of nicotine on sperm motility in male mice under methylphenidate treatment]. Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch. 2012;21(1): 1-6. [Article in Persian]

5. Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ*. 2001 Nov 27;165(11):1475-88.
6. Suter W, Martus HJ, Elhajouji A. Methylphenidate is not clastogenic in cultured human lymphocytes and in the mouse bone-marrow micronucleus test. *Mutat Res*. 2006 Sep 5;607(2):153-9.
7. Chapin RE, Sloane RA. Reproductive assessment by continuous breeding: evolving study design and summaries of ninety studies. *Environ Health Perspect*. 1997 Feb;105 (Suppl 1):199-205.
8. Manjanatha MG, Shelton SD, Dobrovolsky VN, Shaddock JG, McGarrity LG, Doerge DR, et al. Pharmacokinetics, dose-range, and mutagenicity studies of methylphenidate hydrochloride in B6C3F1 mice. *Environ Mol Mutagen*. 2008 Oct;49(8):585-93.
9. Markowitz JS, DeVane CL, Pestreich LK, Patrick KS, Muniz R. A comprehensive in vitro screening of d-, l-, and dl-threo-methylphenidate: an exploratory study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Dec;16(6):687-98.
10. Dorost Ghol M, Moazedi AA, Nooraei P. [Effects of caffeine consumption during lactation on postnatal development of testis in offspring Wistar Rats]. *J Isfahan Med Sch*. 2011; 28(15): 1223-31. [Article in Persian]
11. Lakhman SS, Singh R, Kaur G. Morphine-induced inhibition of ovulation in normally cycling rats: neural site of action. *Physiol Behav*. 1989 Sep;46(3):467-71.
12. Shipp TD. Ultrasound assessment of ovarian volume: does ovarian size matter? *Menopause*. 2003 May-Jun;10(3):193-5.
13. Teo SK, Stirling DI, Thomas SD, Evans MG, Khetani VD. A 90-day oral gavage toxicity study of d-methylphenidate and dl-methylphenidate in beagle dogs. *Int J Toxicol*. 2003 May-Jun;22(3):215-26.
14. Covey LS, Hu MC, Weissman J, Croghan I, Adler L, Winhusen T. Divergence by ADHD subtype in smoking cessation response to OROS-methylphenidate. *Nicotine Tob Res*. 2011 Oct;13(10):1003-8.
15. Chatterjee-Chakrabarty S, Miller BT, Collins TJ, Nagamani M. Adverse effects of methylphenidate on the reproductive axis of adolescent female rats. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84 Suppl 2:1131-8.

Original Paper

Effect of methylphenidate hydrochloride on ovarian and pituitary gonadotropin hormone in peripubertal mice

Fazelipour S (PhD)*¹, Tootian Z (PhD)², Mohammadzadeh Kazergah F (BSc)³
Kiaie B⁴, Chegini HR (PhD)¹, Mohammadzadeh Kazergah A (PhD)⁵, Soleimani M (PhD)*⁶

¹Associate Professor, Department of Anatomy, Islamic Azad University, Tehran Medical Branch, Tehran, Iran.
²Associate Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran.
³PhD Candidate in Biology of Reproductive, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ⁴Student in Medicine, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ⁵Assistant Professor, Department of Reproductive Endocrinology and Embryology, Reproductive Biotechnology Research Center, Avicenna Research Institute (ACERCR), Tehran, Iran. ⁶Assistant Professor, Department of Anatomy, Cell and Molecular Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Background and Objective: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most common in psychology and Methylphenidate hydrochloride (MPH) is one of the most frequently prescribed pediatric medicine. This study was done to determine the effect of Methylphenidate hydrochloride on ovarian and pituitary gonadotropin hormone in peripubertal mice

Materials and Methods: This experimental study was done on 40 prepubertal female mice (BALB/c) with three weeks age and approximate 12-15 gram. The mice were allocated randomly in one control and three experimental groups, designated as I, II and III. Animals in group I, II and III were received by gavage Methylphenidate hydrochloride with 2, 5 and 10 mg/kg body weight for six days, respectively. At the end of experiment body weight, serum estrogen, progesterone and pituitary gonadotropins were measured. Morphometric and histopathological evaluation of ovary were examined. Data were analyzed using SPSS-17, ANOVA and Tukey tests.

Results: The body weight and ovary dimensions of animals in experimental groups were reduced significantly in comparison with control ($P<0.05$). Abnormal cells, structural alternations of granules cells and follicular growth abnormality were observed in experimental groups I and III in compare to control group. A significant reduction of estrogen, in group I, progesterone levels in group I and III were observed in comparison with the controls ($P<0.05$).

Conclusion: This study showed that the Methylphenidate hydrochloride administration induces the reduction of body weight, ovary dimensions and hormones.

Keywords: Methylphenidate hydrochloride, Ovary, Progesterone, Gonadotropins, Mouse

* Corresponding Author: Soleimani M (PhD), E-mail: mansourehssoleimani@gmail.com

Received 31 October 2011

Revised 7 April 2012

Accepted 11 April 2012