

## Research Paper

# Effect of Oral Methylphenidate on the Experimental Epileptiform Activity in Male Rats



\*Yousef Panahi<sup>1</sup> , Davood Kiani Fard<sup>1</sup> , Fatemeh Feyzi<sup>1</sup> 

1. Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran.



**Citation:** Panahi Y, Kiani Fard D, Feyzi F. [Effect of Oral Methylphenidate on the Experimental Epileptiform Activity in Male Rats (JAMS). 2020; 22(6):252-261. <https://doi.org/10.32598/JAMS.22.6.5959.1>

 <https://doi.org/10.32598/JAMS.22.6.5959.1>



### Article Info:

**Received:** 04 Aug 2019

**Accepted:** 09 Dec 2019

**Available Online:** 01 Feb 2020

### Key words:

Methylphenidate,  
Rat, Epilepsy, Pentyl-  
enetetrazole

## ABSTRACT

**Background and Aim** The purpose of this study was to investigate the stimulatory and protective effects of Methylphenidate (MPD) on the experimental epilepsy induced by intraperitoneal injection of Pentyl-enetetrazole (PTZ) in adult male rats.

**Methods & Materials** In this study, 15 male rats (weight, 200-250 gr) divided into one control group (n=5) received normal saline and two treatment groups; the first group (n=5) received MPD with a dose of 2.5 mg/kg and the second group (n=5) received MPD with a dose of 5 mg/kg by gavage. After anesthesia with ketamine-xylazine combination and animal skull surgery, the recorded electrodes were inserted into the cranium in the stratum striatum layer of the CA1 region of the hippocampus, and epileptic activity was induced by intraperitoneal injection of PTZ (80 mg/kg) and the epileptiform activity was evaluated in terms of the number of spikes per time unit and their amplitudes by eTrace software.

**Ethical Considerations** This study with an ethics code of FVMT.REC.1397.67 was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Veterinary Medicine at University of Tabriz.

**Results** Oral MPD at 2.5 and 5 mg/kg doses increased the number of spikes up to 576 and 613, respectively, compared to the control group (330 spikes), which were statistically significant. Amplitude of PTZ-induced epileptic activity after treatment with 2.5 and 5 mg/kg MPD reached 1254 and 1085 respectively compared to control group (1051), which were not statistically significant.

**Conclusion** The doses of oral MPD used in this study potentiate seizure activity. Therefore, the use of this drug in people with a background of seizure or suffering from some types of seizure should be cautious, and the evaluation of its effect in these patients need further studies.

## Extended Abstract

### Introduction

**T**

he surgical extraction of third molars is the most frequent surgical procedure in oral surgery. Complications may occur despite the skill and experience of sur-

geon. Subcutaneous emphysema is an uncommon clinical condition caused by forceful injection of air into the loose connective tissue below the dermal layer, and mostly is the result of using a high-speed air-driven hand piece during surgical tooth extraction. The aim of this article is to report a case of the subcutaneous emphysema created molar tooth extraction in a patient and its treatment.

### \* Corresponding Author:

Yousef Panahi, PhD.

**Address:** Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

**Tel:** +98 (914) 4919516

**E-mail:** y.panahi@tabrizu.ac.ir

### Methods and Materials

The surgical extraction of third molars is the most frequent surgical procedure in oral surgery. Complications may occur despite the skill and experience of surgeon. Subcutaneous emphysema is an uncommon clinical condition caused by forceful injection of air into the loose connective tissue below the dermal layer, and mostly is the result of using a high-speed air-driven hand piece during surgical tooth extraction. The aim of this article is to report a case of the subcutaneous emphysema created molar tooth extraction in a patient and its treatment.

### Results

In the clinical examination of crepitation and sensitivity in the right side of the face, the right carotid triangle extended to the right clavicle was observed. Trismus was present with maximum opening of about 30 mm (Figure 1, 2, and

3), and no signs of dysphagia and dyspnea were reported. The patient's blood pressure was 125.65, heart rate 73 and body temperature 37.3. Arterial oxygen saturation was reported 94%. Patient was administered 4 million units of penicillin Intravenous (IV) every 4 hours, metronidazole 500 mg IV every 8 hours solved in 100 cc normal saline infused slowly, and rinsing mouth with 0.2% chlorhexidine every 8 hours. On CT, it was observed that emphysema was spread to the right subcutaneous areas, lower eyelid, buccal, submandibular salivary glands lie under the side of the jaw, the back of the neck around the carotid sheath, chest wall and mediastinum (Figure 1, 2, and 3). The patient was hospitalized for 36 hours and treated with antibiotic regimen and monitored with no respiratory distress or pain. Following a decrease in swelling, maximal opening of the mouth by more than 30 mm became possible. Then, she was followed up for day 5 until complete resolution of swelling, maximum opening up to 50 mm, and lack of crepitation.

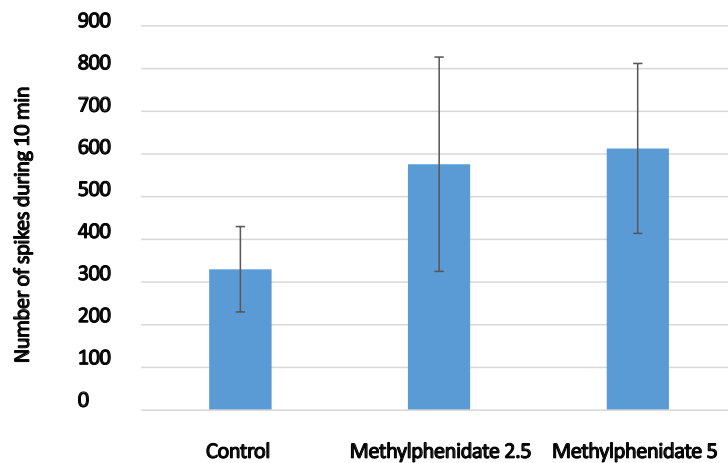


Figure 1. Number of spikes during 10 min in each study groups

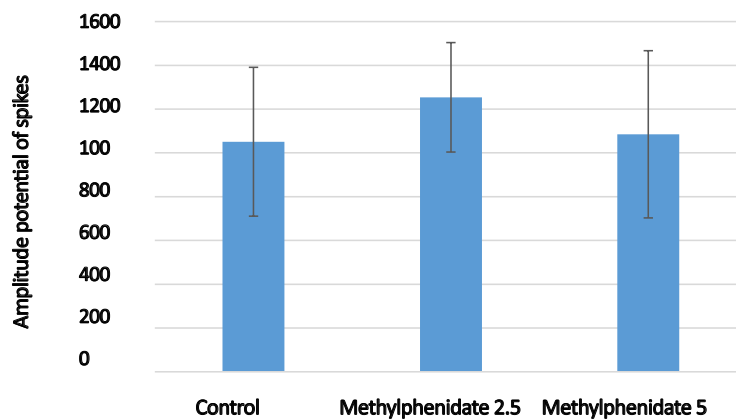
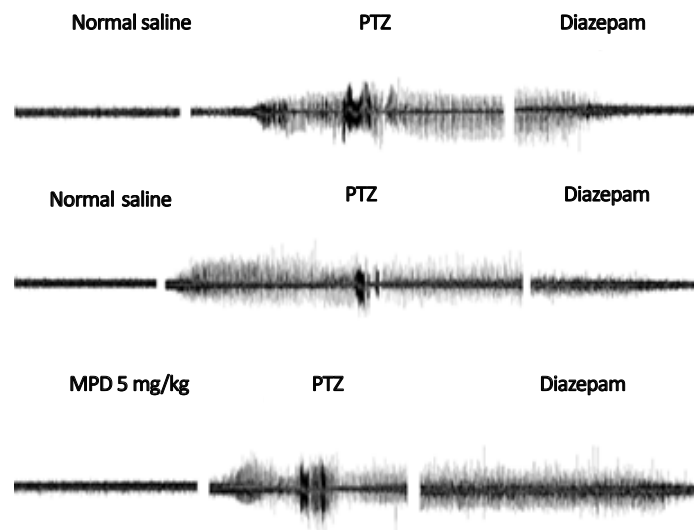


Figure 2. Amplitude of spikes during 10 min in each study groups



**Figure 3.** Spike potentials created by PTZ (80 mg/kg) and induced 30 min after using oral normal saline, and MPD 2.5 and 5 mg/kg. Diazepam 10 mg/kg was used to suppress epileptic activity

No other local, systemic and infectious complications occurred.

## Discussion

Subcutaneous emphysema is seen mostly in the third and fifth decade of life and in the right mandibular wisdom tooth extraction surgery site. Emphysema can spread to deep spaces such as infratemporal, pterygomandibular, masseteric, lateral or retropharyngeal or mediastinum [6]. Differential diagnoses in this case may include allergic reactions to drugs, hematoma, angioedema, and infection [4, 9, 10]. Emphysema is an uncommon condition in oral health and mostly is the result of using a high-speed air-driven handpiece during surgical tooth extraction [11, 12]. A review of studies in which 32 cases of subcutaneous emphysema were investigated showed that half of the cases involved the use of air-driven hand pieces [12]. The retropharyngeal space, also called the potential space, has the ability to transmit air to the dorsal mediastinum. The involvement of the lateral and pharyngeal spaces may block the airway, so their careful monitoring is necessary. In some cases, the orbital space is compressed by the air and subsequently the optic nerve is injured [4]. In most cases, subcutaneous emphysema begins after days 3 to 5, and is then fully managed within 7 to 10 days [12]. It is important to advise patients to avoid increasing pressure inside the mouth, for example, by heavily nose blowing or playing wind instruments [16]. Emphysema can be prevented by following routine surgical procedures. The height of the periosteal mucosal flap should be minimal and should not extend to the alveolar lingual segment of the third mandibular molar. Moreover,

the duration of the use of air-driven high-speed handpieces should not be excessive, or even be replaced by the multiplier contra-angle 1: 5 handpieces, which does not use high-speed airflow for movement.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, with Code: FVMT.REC.1397.67.

### Funding

This study received a financial support from the University of Tabriz.

### Authors' contributions

Conceptualization, Methodology, Investigation, Original Draft Preparation, Writing, Funding Acquisition, Resources, Supervision: Yousef Panahi; Review & Editing: Davood Kianifard [B]; Experiments: Fatemeh Feyzi.

### Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Acknowledgements

The authors would like to thank the University of Tabriz for their support.

## اثر متیل فنیدات خوراکی بر فعالیت‌های شبه‌صرع تجربی در موش صحرایی نر

\* یوسف پناهی<sup>۱</sup>، داود کیانی فرد<sup>۱</sup>، فاطمه فیضی<sup>۱</sup>

۱. گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

## چکیده

**زمینه و هدف:** هدف از انجام این پژوهش بررسی اثر تحریکی و حفاظتی متیل فنیدات بر فعالیت‌های شبه‌صرع تجربی القا شده توسط تزریق داخل صفاقی پنتیلن تترازول در موش صحرایی نر بالغ بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه از ۱۵ سر موش صحرایی نر بالغ ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرمی، در قالب یک گروه کنترل (پنج سر) که نرمالین سالیین دریافت کردند و دو گروه درمان که گروه اول (پنج سر) متیل فنیدات را با دز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه دوم (پنج سر) با دز پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت گاواژ دریافت کردند استفاده شد. به این صورت که بعد از بیهوشی با ترکیب کتامین زایلازین و جراحی ناحیه جمجمه حیوان، الکتروود ثبت در داخل جمجمه در لایه استریاتوم ناحیه CA1 هیپوکامپ قرار داده شد و فعالیت‌های صرعی با استفاده از تزریق داخل صفاقی پنتیلن تترازول ایجاد شد و فعالیت‌های صرعی ایجاد شده از لحاظ تعداد اسپایک‌ها در واحد زمان و دامنه آن‌ها توسط نرم‌افزار eTrace ارزیابی شدند.

**ملاحظات اخلاقی:** این تحقیق در کمیته اخلاق پژوهش دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز با کد FVMT.REC.1397.67 تصویب شده است.

**یافته‌ها:** نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که متیل فنیدات خوراکی با دز ۲/۵ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم تعداد پتانسیل عمل نیزه‌ای را در مقایسه با گروه کنترل (۳۳۰ اسپایک) به ترتیب به ۵۷۶ و ۶۱۳ افزایش می‌دهد که از نظر آماری معنی‌دار نیست و دامنه فعالیت‌های صرعی ناشی از پنتیلن تترازول به دنبال استفاده از متیل فنیدات ۲/۵ و پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل (۱۰۵۱) به ۱۲۵۴ و ۱۰۸۵ می‌رسند که از لحاظ آماری این تغییرات هم معنی‌دار نیستند.

**نتیجه‌گیری:** دزهای مورد استفاده از متیل فنیدات در این مطالعه باعث تشدید فعالیت‌های تشنجی می‌شوند؛ بنابراین استفاده از این دارو در افرادی که پیش‌زمینه ابتلا به تشنج دارند و یا به نوعی از این بیماری رنج می‌برند باید با احتیاط باشد و ارزیابی اثرات استفاده آن در این بیماران نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۳ مرداد ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۱۸ آذر ۱۳۹۸

تاریخ انتشار: ۱۲ بهمن ۱۳۹۸

## کلیدواژه‌ها:

متیل فنیدات، موش صحرایی، صرع، پنتیلن تترازول

متیل فنیدات برای درمان اختلال توجه در این افراد، نگرانی‌هایی را در مورد وقوع صرع بوجود آورده است.

## مقدمه

مطالعات مختلف با نتایج متناقض در مورد اثرات تشنج‌جزایی متیل فنیدات وجود دارد؛ به طوری که مشخص شده است استفاده از متیل فنیدات در افراد بزرگسال مبتلا به صرع، بدون اینکه باعث ایجاد یا تشدید تشنج شود، باعث بهبود مشکلات شناختی می‌شود [۳]. متیل فنیدات همانند دیگر مشتقات آمفتامین ممکن است از سد جفتی عبور کند [۴] و دارای میل ترکیبی زیادی به گیرنده‌های دوپامینی است [۵]؛ بنابراین به نظر می‌رسد هدف اصلی آن سیستم عصبی دوپامینرژیک است [۶] که برای رشد مغز حیاتی است و نقش مهمی را در مغز ایفا می‌کند و در معرض متیل فنیدات قرار گرفتن در اوایل بارداری و هنگام شکل‌گیری سیستم دوپامین، می‌تواند این سیستم را در حیوانات بالغ تحت تأثیر قرار دهد [۷]؛ به طوری که موش‌های

صرع یک اختلال عصبی مزمن است که حدود یک درصد جمعیت جهان از آن رنج می‌برند [۱] و مشخصه آن تشنج‌های مکرر است. علل متعددی برای وقوع انواع مختلفی از تشنج و صرع ارائه شده است و تلاش و بودجه فراوانی برای توضیح مکانیسم پاتوفیزیولوژی مولکولی و سلولی آن صرف شده است، اما ارتباط مورد نظر هنوز سؤال‌برانگیز است [۲]. بیماران مبتلا به صرع اغلب دچار اختلال در توجه، حافظه و سرعت پردازش اطلاعات هستند که ممکن است به علت تشنج یا علل زمینه‌ای یا داروهای ضد تشنج اتفاق بیفتد. بنابراین بهبود کنترل تشنج، کاهش داروهای ضد صرع مصرفی یا تغییر دادن آن‌ها ممکن است این مشکلات را برطرف کند، ولی در اغلب موارد این مشکلات حل نمی‌شوند. به طوری که استفاده از محرک‌های روانی مثل

\* نویسنده مسئول:

یوسف پناهی

نشانی: تبریز، دانشگاه تبریز، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم پایه.

تلفن: ۴۹۱۹۵۱۶ (۹۱۴) ۰۹۸

پست الکترونیکی: y.panahi@tabrizu.ac.ir



صحرایی درمان شده با متیل فنیدات در مناطق مربوط به سیستم دوپامینرژیک، اختلالات متابولیکی نشان می‌دهند و قرارگیری در معرض متیل فنیدات در دوران جنینی منجر به تغییراتی در سطح دوپامین و بیان C-fos در پوسته و هسته اکومبسنس می‌شود؛ به طوری که قرار گرفتن جنین در معرض متیل فنیدات می‌تواند خطرات درازمدت و شاید دائمی بر کودک در آینده آن داشته باشد [۸].

با توجه به ناکافی بودن مطالعات و تناقض در نتایج به دست آمده از آن‌ها و بررسی اثرات دزهای مختلف متیل فنیدات در تشدید یا تضعیف فعالیت‌های تشنجی، نیاز انجام مطالعات بیشتر در زمینه اثر متیل فنیدات در فعالیت‌های صرعی و افراد مبتلا به صرع احساس می‌شود؛ بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر متیل فنیدات خوراکی بر فعالیت‌های شبه‌صرع تجربی ایجادشده توسط پنتیلن تترازول در موش صحرایی نر بود.

## مواد و روش‌ها

### حیوانات

در مطالعه حاضر ۱۵ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز خریداری شد و پس از انتقال به آزمایشگاه فارماکولوژی، برای تطابق با محیط به مدت یک هفته در قالب دو گروه کنترل (پنج سر موش صحرایی) و درمان (۱۰ سر موش صحرایی) در داخل قفس‌های مخصوص در محیطی با دمای ۲۲ و رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. گروه درمان بر اساس دز متیل فنیدات مصرفی، به دو زیرگروه شامل متیل فنیدات ۲/۵ (پنج سر موش صحرایی) و پنج (پنج سر موش صحرایی) میلی‌گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند.

برای انجام مطالعه حیوانات گروه کنترل با نرمال سالین و حیواناتی که در گروه درمان قرار داشتند با دزهای ۲/۵ و پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم متیل فنیدات (به صورت پودر از شرکت سیگما تهیه شد) گاواژ شدند و ۳۰ دقیقه بعد با ترکیب کتامین (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (هشت میلی‌گرم بر کیلوگرم) [۹] و تزریق به صورت داخل صفاقی بیهوش شدند و بعد از تراشیدن موهای ناحیه سر، سر حیوان با استفاده از دستگاه استریوتاکسی ثابت شد و یک برش طولی در ناحیه پوست سر حیوان ایجاد شد تا دسترسی به جمجمه امکان‌پذیر شود و با استفاده از مختصات موجود برای نقطه برگما طبق اطلس واتسون و پاکسینوس و با استفاده از مته دندان پزشکی سوراخی برای قراردادن الکتروود ثبت در لایه استریاتوم ناحیه CA1 هیپوکامپ ایجاد شد و فعالیت‌های شبه‌صرعی توسط پنتیلن تترازول (۸۰

میلی‌گرم بر کیلوگرم) ایجاد شد که با استفاده از سامانه ثبت فعالیت‌های پتانسیل‌های میدانی elab ثبت شد. به این صورت که در گروه درمان ابتدا متیل فنیدات (تهیه‌شده به صورت پودر از شرکت مرک آلمان) با دز ۲/۵ و پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت گاواژ به حیوانات داده شد [۱۰] و در گروه کنترل، نرمال سالین گاواژ شد.

۳۰ دقیقه بعد از گاواژ، حیوانات با ترکیب کتامین (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (هشت میلی‌گرم بر کیلوگرم) و تزریق به صورت داخل صفاقی بیهوش شدند و موهای قسمت سر حیوان تراشیده شد و سر حیوان با استفاده از دستگاه استریو تاکسی ثابت نگذاشته شد و برشی به طول ۱/۵ تا ۲ سانتی‌متر در قسمت پوست سر حیوان ایجاد شد و بعد از مشخص کردن ناحیه برگما، با استفاده از مختصات بر طبق نقشه واتسون، سوراخی در قسمت جمجمه ایجاد شد و الکتروود ثبت در ناحیه CA1 قرار داده شد. به مدت ۱۰ دقیقه ثبت فعالیت‌های پتانسیل عمل پایه صورت گرفت و بعد از آن برای القای فعالیت‌های صرعی، پنتیلن تترازول با دز ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق شد تا فعالیت‌های تشنجی ایجاد شود و بدین‌وسیله به مدت ۱۰ دقیقه، اثر متیل فنیدات بر زمان شروع، تعداد اسپایک‌ها و دامنه فعالیت‌های صرعی بررسی شد. برای سرکوب فعالیت‌های صرعی ایجادشده از دیازپام ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده شد.

### یافته‌ها

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که متیل فنیدات با دز ۲/۵ و پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث افزایش تعداد پتانسیل‌های عمل نیزه‌ای در واحد زمان ۱۰ دقیقه می‌شود. هرچند این افزایش به لحاظ آماری معنی‌دار نیست ( $P < 0/05$ ). در ضمن متیل فنیدات با دز ۲/۵ و پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم اثر معنی‌داری ( $P < 0/05$ ) دامنه پتانسیل عمل نیزه‌ای را تقویت می‌کند که این تقویت دامنه از نظر آماری در حیوانات مورد مطالعه معنی‌دار نیست.

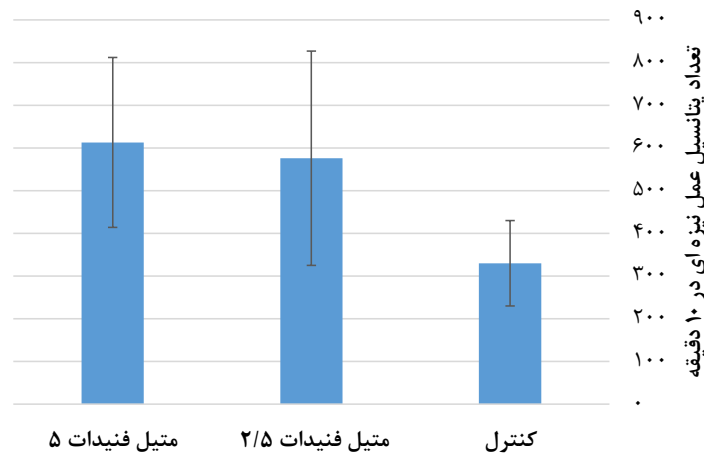
### آنالیز آماری

در این پژوهش با استفاده از نسخه ۲۲ نرم‌افزار SPSS برای بررسی تفاوت‌های موجود بین گروه‌های کنترل و درمان از آزمون ویلکاکسون استفاده شد و  $P < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهند که متیل فنیدات خوراکی با دز ۲/۵ و پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث افزایش تعداد پتانسیل عمل نیزه‌ای و دامنه این فعالیت‌ها در مدت زمان ثبت ۱۰ دقیقه می‌شوند. لحاظ آماری این افزایش معنی‌دار نیست، اما از نظر متخصصین این زمینه می‌تواند قابل توجه و تأمل باشد.

از اثرات متیل فنیدات در فعالیت‌های صرعی گزارشات متفاوت



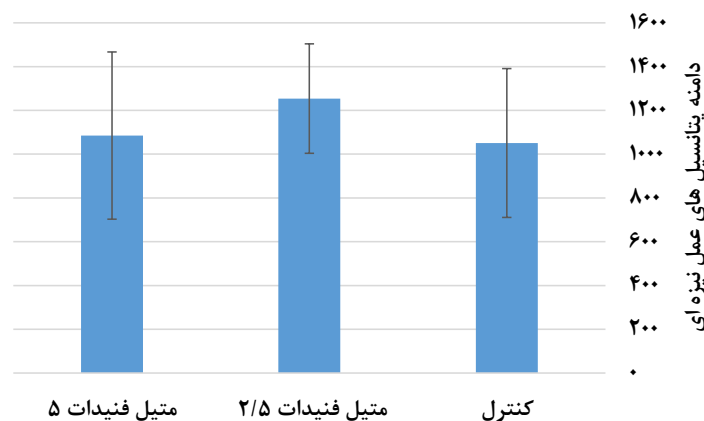
تصویر ۱. تعداد پانتوتیک عمل نیزه‌ای در مدت زمان ۱۰ دقیقه. کنترل: تعداد پانتوتیک عمل نیزه‌ای به دنبال تزریق نرمال سالین؛ متیل فنیدات ۲/۵: تعداد پانتوتیک عمل نیزه‌ای به دنبال مصرف خوراکی متیل فنیدات با دز پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ متیل فنیدات پنج: تعداد پانتوتیک عمل نیزه‌ای به دنبال مصرف خوراکی متیل فنیدات با دز پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم.

شده‌اند و دارای سرعت فعال هستند در صورت استفاده از متیل فنیدات به تدریج کاهش داشته است [۱۴].

مطالعات مختلفی وجود دارند که مشابه نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر را تأیید نمی‌کنند [۱۵] ولی در مقابل، مطالعاتی انجام شده‌اند که نتایج آن‌ها نشان می‌دهد که متیل فنیدات نسبت به داروهای ضد صرع موجود فعالیت‌های تشنجی را بهتر کنترل می‌کند [۱۶، ۱۷].

مطالعه‌ای که روی موش‌های صحرایی دچار جهش در ژن *Snc1a* انجام شده است، نشان می‌دهد که متیل فنیدات، سرعت القاشده توسط هایپرترمی را به شدت سرکوب می‌کند؛ به طوری که متیل فنیدات با دز ۰/۵ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طور

و متناقضی شده است؛ به طوری که در مطالعات انجام شده هم اثرات حفاظت‌کننده و هم اثرات تشدیدکننده از این دارو در فعالیت‌های مورد نظر مشاهده می‌شود. گزارشاتی در این زمینه هم وجود دارد که داروی مورد نظر فاقد هرگونه اثر مهارکننده یا تشدیدکننده در فعالیت‌های صرعی است. مطالعات زیادی نشان‌دهنده اثرات حفاظتی متیل فنیدات در فعالیت‌های صرعی هستند [۱۱]؛ به طوری که با بررسی این مطالعات مشخص می‌شود که متیل فنیدات در کودکانی که سرعت کنترل شده دارند، قابل استفاده است و در افراد مبتلا به سرعت داروی ایمنی است [۱۲] و در افرادی که همزمان دچار بیش‌فعالی با عدم تمرکز و سرعت هستند داروی ایمن و قابل استفاده‌ای است [۱۳]. در ضمن تعداد فعالیت‌های تشنجی در افرادی که دچار آسیب مغزی



تصویر ۲. دامنه پانتوتیک عمل نیزه‌ای در مدت زمان ۱۰ دقیقه. کنترل: دامنه پانتوتیک عمل نیزه‌ای به دنبال تزریق نرمال سالین؛ متیل فنیدات ۲/۵: دامنه پانتوتیک عمل نیزه‌ای به دنبال مصرف خوراکی متیل فنیدات با دز پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ متیل فنیدات پنج: دامنه پانتوتیک عمل نیزه‌ای به دنبال مصرف خوراکی متیل فنیدات با دز پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم.



نرمال سالین

پنتیلن تترازول

دیازپام



تصویر ۳. شکل پتانسیل‌های عمل نیزه‌ای ثبت‌شده در گروه کنترل که نرمال سالین خوراکی را قبل القای فعالیت‌های صرعی توسط پنتیلن تترازول دریافت کردند

متیل فنیدات ۲/۵

پنتیلن تترازول

دیازپام



تصویر ۴. شکل پتانسیل‌های عمل نیزه‌ای ثبت‌شده در گروهی که متیل فنیدات را با دز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت خوراکی قبل از القای فعالیت‌های صرعی توسط پنتیلن تترازول دریافت کرده‌اند.

متیل فنیدات ۵

پنتیلن تترازول

دیازپام



تصویر ۵. شکل پتانسیل‌های عمل نیزه‌ای ثبت‌شده در گروهی که متیل فنیدات را با دز پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت خوراکی قبل از القای فعالیت‌های صرعی توسط پنتیلن تترازول دریافت کرده‌اند.

باشد [۲۱].

این باور قدیمی که متیل فنیدات می‌تواند آستانه تشنج را در بیماران مستعد کاهش دهد، در هیچ مطالعه کنترل‌شده‌ای تأیید نشده است [۲۲]، اما در مطالعه حاضر استفاده از متیل فنیدات با دز ۲/۵ و پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث تشدید فعالیت‌های صرعی شده است. هرچند این اثرات از لحاظ آماری معنی‌دار نیستند (تصویر شماره ۱). از طرفی استفاده از متیل فنیدات و سایر محرک‌های سیستم عصبی برای درمان اختلال بیش‌فعالی و کمبود توجه در بیماران مبتلا به صرع پیچیده، باعث ایجاد نگرانی‌هایی در ارتباط با کاهش آستانه تشنج توسط این داروها شده است؛ به طوری که بر اساس هشدارهای سازمان غذا و داروی آمریکا ممکن است خطر حملات تشنجی در بیماران با سابقه صرع افزایش یابد [۲۳] چون در یک مطالعه نشان داده شده است که متیل فنیدات آهسته‌رهش در دزهای بالا ممکن است باعث افزایش تشنج‌های روزانه شود [۲۴]. هرچند در مطالعات بالینی در کودکان، خطر افزایش حملات تشنجی در دزهای عادی (دزهای

معنی‌داری طول دوره تشنج را کاهش داده و دز بالاتر از دو میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث افزایش آستانه تشنج می‌شود [۱۸]. این نتایج با گزارش ما از اثر متیل فنیدات در فعالیت‌های صرعی مطابقت ندارد و تأییدکننده مطالعه حاضر نیست؛ چون نتایج ما نشان‌دهنده اثرات تشدیدکنندگی فعالیت‌های مورد نظر در دزهای استفاده شده است (تصویر شماره ۱).

گزارشاتی همسو با نتایج حاصل از مطالعه حاضر وجود دارند که طبق آن‌ها متیل فنیدات ممکن است در بیمارانی که سابقه تشنج دارند یا افرادی که دچار اختلالاتی در الکتروانسفالوگرام هستند، ولی تشنج ندارند، آستانه تشنج را کاهش دهد [۱۹]، ولی اینکه متیل فنیدات چگونه بر تشنج‌های صرعی تأثیر می‌گذارد نامشخص است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که درمان با متیل فنیدات تأثیر نامطلوبی بر تشنج‌های صرعی دارد [۲۰] و حتی ممکن است تشنج‌های صرعی در افراد بیش‌فعال مبتلا به صرع را تشدید کند و یا اینکه ممکن است در بیماران مبتلا به بیش‌فعالی با عدم تمرکز و صرع، بر چنین فعالیت‌هایی تأثیر منفی داشته

منافعی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از دانشگاه تبریز بابت حمایتشان تشکر می‌کنند

بالای آهسته‌رهش) مشاهده نشده است [۲۵].

مطالعات انجام‌شده در ارتباط با متیل فنیدات، ایمنی و تأثیرگذاری آن در کودکان مبتلا به بیش‌فعالی با عدم تمرکز و صرع را تأیید می‌کند؛ به طوری که در مطالعات بالینی، مشخص شده است متیل فنیدات با افزایش قابل توجه حملات تشنجی ارتباطی ندارد [۲۶]. در ضمن متیل فنیدات آهسته رهش ممکن است یک داروی ایمن و مؤثر در درمان اختلالات شناختی در افراد بزرگسال مبتلا به صرع باشد [۲۷].

با تمام این موارد درمان بیش‌فعالی با عدم تمرکز با متیل فنیدات در کودکان مبتلا به صرع بحث‌برانگیز بوده است. باور عمومی بر این است که متیل فنیدات آستانه تشنج را کاهش می‌دهد، اما هیچ اثر نامطلوبی بر روی کنترل تشنج دیده نشده است [۲۸]. چون در این مطالعه استفاده از متیل فنیدات با دزهای ذکر شده باعث کاهش آستانه تشنج شده است، بنابراین با توجه به نتایج متناقض در مورد اثرات متیل فنیدات، استفاده از آن در شرایط مختلف و بیماران با مشکلات سیستم عصبی خاص، نیازمند انجام مطالعات بیشتری است.

### نتیجه‌گیری

طبق نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر، متیل فنیدات خوراکی با دز ۲/۵ و پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم، تعداد پتانسیل عمل و دامنه آن‌ها را در واحد زمان افزایش می‌دهد؛ بنابراین استفاده از آن برای درمان صرع و بعضی از اختلالات همراه صرع باید با احتیاط بیشتری انجام شود. بررسی اثرات نامطلوب احتمالی در این موارد نیازمند انجام مطالعات بیشتری است.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این تحقیق در کمیته اخلاق پژوهش دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز با کد FVMT.REC.1397.67 تصویب شده است.

#### حامی مالی

این پژوهش از طرف دانشگاه تبریز حمایت مالی شده است.

#### مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین‌المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند.

#### تعارض منافع

بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد



## References

- [1] Panahi Y, Saboory E, Rassouli A, Sadeghi-Hashjin G, Roshan-Milani S, Derafshpour L, et al. The effect of selective opioid receptor agonists and antagonists on epileptiform activity in morphine-dependent infant mice hippocampal slices. *Int J Dev Neurosci*. 2017; 60:56-62.
- [2] Panahi Y, Sabori E, Rasouli A, Sadeghi HG, Roshanmilani S, Derafshpour L. Morphine and Naloxone Effects on Seizure in Brain Slice of Morphine-Dependent Infant Mice. *Arak Med Uni J*. 2017, 20 (118);1-13.
- [3] Koneski JA, Casella EB, Agert F, Ferreira MG. Efficacy and safety of methylphenidate in treating ADHD symptoms in children and adolescents with uncontrolled seizures: a Brazilian sample study and literature review. *Epilepsy Behav*. 2011; 21(3):228-32.
- [4] Bolea-Alamanac BM, Green A, Verma G, Maxwell P, Davies SJ. Methylphenidate use in pregnancy and lactation: a systematic review of evidence. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 77(1):96-101.
- [5] Gatley SJ, Pan D, Chen R, Chaturvedi G, Ding Y-S. Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci*. 1996; 58(12):PL231-PL9.
- [6] Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28(3):S46-S53.
- [7] Olson L, Seiger Å, Fuxe K. Heterogeneity of striatal and limbic dopamine innervation: highly fluorescent islands in developing and adult rats. *Brain Res*. 1972; 44(1):283-8.
- [8] Lepelletier F-X, Tauber C, Nicolas C, Solinas M, Castelnau P, Belzung C, et al. Prenatal exposure to methylphenidate affects the dopamine system and the reactivity to natural reward in adulthood in rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015; 18(4):pyu044.
- [9] Van LP. Ketamine and xylazine for surgical anesthesia in rats. *J Am Vet Med Assoc*. 1977; 171(9):842-4.
- [10] Beth Levant, Troy J. Zarcone, Paul F. Davis, Marlies K. Ozias, Stephen C. Fowler. Differences in Methylphenidate Dose Response between Periadolescent and Adult Rats in the Familiar Arena-Novel Alcove Task. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011; 337(1): 83-91.
- [11] Wu Q, Wang H. The spatiotemporal expression changes of CB2R in the hippocampus of rats following pilocarpine-induced status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2018; 148:8-16.
- [12] Feldman HS, Arthur GR, Covino BG. Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog. *Anesth Analg*. 1989; 69(6) 794-801.
- [13] Semrud-Clikeman M, Wical B. Components of attention in children with complex partial seizures with and without ADHD. *Epilepsia*. 1999; 40(2):211-5.
- [14] Wroblewski BA, Leary JM, Phelan AM, Whyte J, Manning K. Methylphenidate and seizure frequency in brain injured patients with seizure disorders. *Neurology*. 2017; 88(5): 470-476.
- [15] Cepeda C, Li Z, Cromwell H, Altemus K, Crawford C, Nansen E, et al. Electrophysiological and morphological analyses of cortical neurons obtained from children with catastrophic epilepsy: dopamine receptor modulation of glutamatergic responses. *Dev Neurosci*. 1999; 21(3-5):223-35.
- [16] Dideriksen D, Pottegård A, Hallas J, Aagaard L, Damkier P. First trimester in utero exposure to methylphenidate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013; 112(2):73-6.
- [17] Pottegård A, dePont Christensen R, Houji A, Christiansen CB, Paulsen MS, Thomsen JL, et al. Primary non-adherence in general practice: a Danish register study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70(6):757-63.
- [18] Ohmori I, Kawakami N, Liu S, Wang H, Miyazaki I, Asanuma M, et al. Methylphenidate improves learning impairments and hyperthermia-induced seizures caused by an S cn1a mutation. *Epilepsia*. 2014; 55(10):1558-67.
- [19] Barnhart E. *Physicians Desk Reference*, Oradell, NJ: Medical Economics Co. Inc; 1988.
- [20] Kaufmann RK, Ullman B. Oil prices, speculation, and fundamentals: Interpreting causal relations among spot and futures prices. *Energy Econ*. 2009; 31(4):550-8.
- [21] Torres AR, Whitney J, Gonzalez-Heydrich J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. *Epilepsy Behav*. 2008; 12(2):217-33.
- [22] Wernicke JF, Holdridge KC, Jin L, Edison T, Zhang S, Bangs ME, et al. Seizure risk in patients with attention-deficit-hyperactivity disorder treated with atomoxetine. *Dev Med & Child Neurol*. 2007; 49(7):498-502.
- [23] Baptista-Neto L, Dodds A, Rao S, Whitney J, Torres A, Gonzalez-Heydrich J. An expert opinion on methylphenidate treatment for attention deficit hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008; 17(1):77-84.
- [24] Adams J, Alipio-Jocson V, Inoyama K, Bartlett V, Sandhu S, Oso J, et al. Methylphenidate, cognition, and epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Neurology*. 2017; 88(5):470-6.
- [25] Tavakoli SA, Gleason OC. Seizures associated with venlafaxine, methylphenidate, and zolpidem. *Psychosomatics*. 2003; 44(3):262.
- [26] Gucuyener K, Erdemoglu AK, Senol S, Serdaroglu A, Soysal S, Kockar I. Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *J Child Neurol*. 2003; 18(2):109-12.
- [27] Van der Feltz-Cornelis C, Aldenkamp A. Effectiveness and safety of methylphenidate in adult attention deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy: An open treatment trial. *Epilepsy Behav*. 2006;8(3):659-62.
- [28] Beth Levant, Troy J. Zarcone, Paul F. Davis, Marlies K. Ozias, Stephen C. Fowler. Differences in Methylphenidate Dose Response between Periadolescent and Adult Rats in the Familiar Arena-Novel Alcove Task. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011; 337(1):83-91.

---

This Page Intentionally Left Blank

---