

داخل اثر کافئین با استرپتومایسین بر تغیرات هیستوپاتولوژیک کلیه و کبد موش صحرائی

حسین نجف زاده (PhD)*، بابک محمدیان (PhD)، مریم رهبر (DVM)، نسترن اکبری (DVM)، محمد درویش خادم (DVM)، لیلانیک روان (DVM)

- ۱- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز
- ۲- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز
- ۳- دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

دربافت: ۹۳/۶/۲۳، اصلاح: ۹۳/۹/۱۵، پذیرش: ۹۳/۱۱/۱۵

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به احتمال افزایش سمیت کلیوی استرپتومایسین بواسیله چای و قهوه که حاوی متیل گزانتین ها از جمله کافئین هستند، هدف از این مطالعه، بررسی تغییرات هیستوپاتولوژیک بافت کلیه و کبد و برخی فاکتورهای سرمی موش صحرائی در مصرف همزمان استرپتومایسین و کافئین می باشد.

مواد و روشها: این مطالعه تجربی در مدل حیوانی و بر روی ۲۵ سر موش صحرائی ماده نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۰۰ گرم در ۵ گروه انجام شد. گروه اول بعنوان گروه شاهد، گروه های دوم تا پنجم به ترتیب استرپتومایسین (۵ mg/kg)، کافئین (۲۵ mg/kg)، استرپتومایسین + کافئین (۵ mg/kg) و استرپتومایسین + ویتامین سی (۱۰۰ mg/kg) را به مدت ۲۱ روز و بصورت داخل صفاقی دریافت کردند. سپس موش ها با اتر بیهود شدن و از قلب خونگیری شد و در سرم مقادیر کرانینین، ازت اوره، سدیم و پتاسیم اندازه گیری شد. از بافت کلیه و کبد برای بررسی پاتولوژیک به روش معمول نمونه گیری و مقطع تهیه شد و با رنگ آمیزی هماتوکسیلین- اوزین و بواسیله میکروسکوپ نوری مطالعه شدند.

یافته ها: مقدار کرانینین و پتاسیم سرم در بین گروه ها تفاوت نداشت در حالی که مقدار ازت در گروه ۵ ($15 \pm 0.7 \text{ mg/dl}$) نسبت به گروه ۱ و ۴ بطور معنی داری کمتر بود ($P < 0.05$). سدیم در گروه ۲ ($140 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$) و ۴ ($137 \pm 0.8 \text{ mg/dl}$) افزایش و در گروه ۵ ($137 \pm 0.7 \text{ meq/l}$) کاهش معنی داری داشت ($P < 0.05$). آسیب بافت کبد و کلیه در مصرف همزمان استرپتومایسین و کافئین شدیدتر بود. ویتامین سی این ضایعات را کاهش داد.

نتیجه گیری: کافئین آسیب کلیوی ناشی از استرپتومایسین را میتواند تشید نماید در حالی که ویتامین سی آن را کاهش دهد.

واژه های کلیدی: استرپتومایسین، کافئین، کلیه، کبد، موش صحرائی.

مقدمه

مقدار اندکی افزایش می دهد و فعالیت عصبی را در بسیاری از مناطق مغز افزایش می دهد (۳). بسیاری از اثرات کافئین از طریق آنتاگونوسمی رقابتی با گیرنده های آدنوزین رخ می دهد. آدنوزین یک نورومودیلاتور است که بر تعدادی از عملکردهای سیستم عصبی مرکزی مؤثر است. اثرات تسكینی متوسط زمانی اتفاق می افتد که آدنوزین رسپتورهای زیر گروه اختصاصی آدنوزین را فعال کند و اثر کافئین را خشی نماید (۴). سیتوکینیتی کافئین ممکن است به واسطه توانایی آن در ایجاد آپوپتوز باشد. گونه های فعال اکسیژن (ROS) تولید شده توسط کافئین باعث جراحت سلول در آپوپتوز و نکروز می شود (۵). استرپتومایسین خود میکروب آمینو گلیکوزیدی است که با مهار پروتئین سازی باکتریهای گرم مثبت و گرم منفی می تواند آنها را از بین ببرد. استرپتومایسین یکی از آنتی بیوتیک های مهم در درمان بروسلوز و سل محسوب می شود. عارضه مهم این دارو، سمیت کلیوی بخصوص در بیماران دچار نارسایی های کلیوی می باشد. همچنین این دارو می تواند سمیت شناوری را حتی در جنین بدنیال داشته باشد (۶). با توجه به اهمیت مصرف کافئین و احتمال تجویز استرپتومایسین بدليل بیماری های عفونی از قبیل بروسلوز و سل، این مطالعه به منظور ارزیابی تابلوی سرمی و

کافئین جزء خانواده ای متیل گزانتین ها می باشد. ترکیبات گزانتین فسفودی استراز را مهار کرده و سبب افزایش cAMP می شوند در نتیجه باعث انبساط عضلات صاف می گردند. ترکیبات گزانتینی با افزایش cAMP در قلب اثرات اینوتروپ و کرونوتروپ مثبت را بجای می گذارند و تاکی کاردی ایجاد می کنند در حالی که در ریه مانع از ورود کلسیم به سلول ها شده و سبب انبساط عضلات صاف (برونکو دیلاتاسیون) می گرددند. متیل گزانتین ها به خصوص کافئین در مقادیر کم و متوسط با افزایش سطح هوشیاری و رفع خستگی، سبب برانگیختگی خفیف قشر مغز می شوند. مقادیر بالاتر متیل گزانتین ها برای اتساع برونش ها مورد نیاز می باشند که به طور معمول سبب عصبانیت و لرزش در برخی بیماران می گرددند. متیل گزانتین ها نباید در آسم حاد استفاده شوند زیرا اتساع برونش بیشتری را نسبت به دممان استاندارد فراهم نمی کنند و مصرف آن ها ممکن است با عوارض قابل توجهی همراه باشد (۷). کافئین به عنوان یک محرك ملایم، گسترش دهنده داروی روان گردن مورد استفاده در جهان است. کافئین در نوشیدنی های بدون الكل، قهوه، چای، کاکائو، شکلات و بسیاری از داروهایی که نیاز به نسخه دارند و یا نیاز به نسخه ندارند، حضور دارد. کافئین ترشح دوپامین و نوراپینفرین را به

* مسئول مقاله: دکتر حسین نجف زاده

آدرس: اهواز، دانشگاه شهید چمران، دانشکده دامپزشکی، بخش فارماکولوژی. تلفن: ۰۶۱-۳۳۳۳۰۰۷۳

یافته ها

مقدار کراتینین و پتاسیم سرم در بین گروههای مختلف تحت مطالعه تفاوت آماری نداشت در حالیکه مقدار ازت اوره خون در گروه ۵ (دربافت کننده استرپتومایسین + ویتامین سی) از گروه ۱ (شاهد) و ۴ (دربافت کننده کافین) به تهایی (بطور معنی داری کمتر بود ($p < 0.05$)). بطوری که مقدار این شاخص در گروه اول $18/25 \pm 0.854$ میلی گرم در دسی لیتر بود و در گروه چهارم به 15 ± 0.927 میلی گرم در دسی لیتر رسید اما در گروه پنجم به $17/6 \pm 0.174$ میلی گرم در دسی لیتر پنجم اما در گروه پنجم به 15 ± 0.707 میلی گرم در دسی لیتر کاهش معنی داری داشت (جدول ۱). مقدار سدیم سرم از نظر آماری در گروه ۲ (دربافت کننده استرپتومایسین به تهایی) و گروه ۴ افزایش یافت ($p < 0.05$) و به ترتیب به 0.8 ± 0.139 و 0.8 ± 0.139 میلی اکی والان در لیتر رسید. در حالی که مقدار سدیم سرم در گروه ۵ یعنی گروه دربافت کننده استرپتومایسین به همراه ویتامین سی کاهش معنی داری پیدا کرد($p < 0.05$) و به 0.75 ± 0.137 میلی اکی والان در لیتر رسید (جدول ۱). در بررسی یافته کلیه مشاهده شد که استرپتومایسین موجب تورم سلولی، نفریت بینیانی، التهاب و نکروز سلولی و تشکیل کست های هیالن در لوله های ادراری می شود. مصرف کافین به همراه استرپتومایسین سبب تشدید ضایعات فوق شده و نکروز توبولی و پرخونی شدید را به همراه داشته است. در حالی که کافین به تهایی اثر کمی بر بافت کلیه داشته و شدت عوارض فوق را نداشت. ویتامین سی این ضایعات را کاهش داد و بافت تقریباً سالمی در کلیه ها مشاهده شد. (شکل ۱-الف تا ۱-ج). استرپتومایسین تغییرات بافتی چندانی را در کبد بدنیال نداشت و کمی نکروز انعقادی و هجوم سلول های تک هسته ای مشاهده شد. ولی کافین به تهایی موجب تشکیل زیاده اکوئل های چربی، تورم سلولی و کاهش فضای سینوزوئیدها شد که در مصرف همزنان با استرپتومایسین همین ضایعات مشاهده شد. ویتامین سی توانست این ضایعات را کاهش دهد (شکل ۱-الف و ۱-د و ۱-ج).

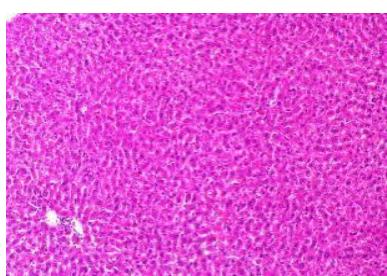
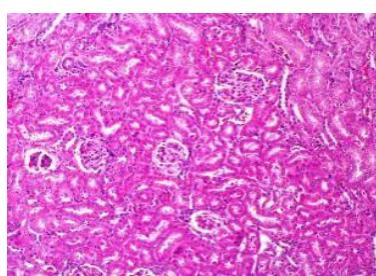
هیستوپاتولوژی بافت کلیه و کبد در موش های صحرایی انجام شد تا به این سوال پاسخ داده شود که تا چه اندازه در مصرف همزنان کافین و استرپتومایسین بافت کلیه و احتمالاً کبد آسیب پذیر خواهد بود و ویتامین سی بعنوان آنتی اکسیدان چقدر در کاهش این آسیب های احتمالی موثر است.

مواد و روش ها

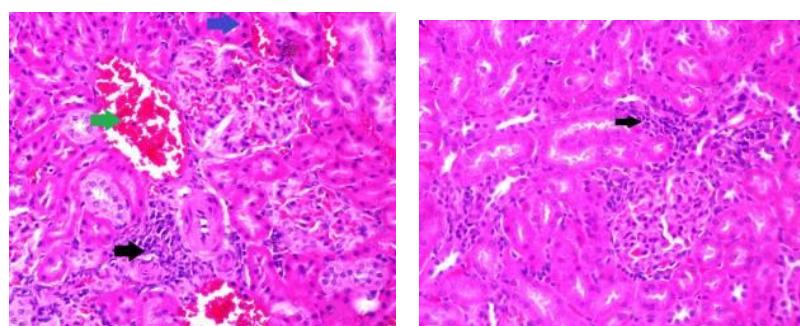
این مطالعه تجربی در مدل حیوانی بر روی ۲۵ سر موش صحرایی ماده تولد ویستار با میانگین وزنی ۲۰۰ گرم انجام شد. موش ها به ۵ گروه ۵ تایی تقسیم شدند. گروه اول بعنوان گروه شاهد در شرایط مشابه تقدیه و دما با سایر گروه ها نگهداری شد. گروههای دوم تا پنجم به ترتیب استرپتومایسین 5 mg/kg و استرپتومایسین 5 mg/kg کافین+استرپتومایسین، کافین 5 mg/kg و استرپتومایسین+ویتامین سی 100 mg/kg را دربافت کردند. داروها روزانه و به مدت ۲۱ روز و بصورت داخل صفاقی تجویز شدند. سپس موش ها با اتر بیوهش شدند و از قلب خونگیری شد تا سرم جدا شود. آنگاه با ادامه بیوهشی بوسیله اتر موشها آسان کشی شدند. محوطه شکمی موش ها باز شد و از بافت کلیه و کبد برای بررسی پاتولوژیک به روش معمول نمونه گیری گردید. به روش رایج تهیه مقاطع بافتی از کبد و کلیه مقطع تهیه شد. لام ها با هماتوکسیلین و اتوژین رنگ آمیزی و بوسیله میکروسکوپ نوری از نظر تغییرات پاتولوژیک از جمله نکروز، خونریزی و غیره مطالعه شدند. در سرم مقادیر کراتینین، ازت اوره، سدیم و پتاسیم بوسیله کیت آزمایشگاهی پارس آزمون و دستگاه آتونالايزر اندازه گیری شد. مقادیر سرمی فاکتورها بین گروه ها با نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و پس آزمون LSD مقایسه شدند. اختلاف میانگین داده ها (±خطای استاندارد) با $p < 0.05$ از نظر آماری معنی دار تلقی شدند.

جدول ۱. میانگین ± خطای استاندارد برخی از فاکتورهای بیوشیمیایی سرم موشها (حروف بیانگر تفاوت معنی دار بین گروه هاست ($p < 0.05$)).

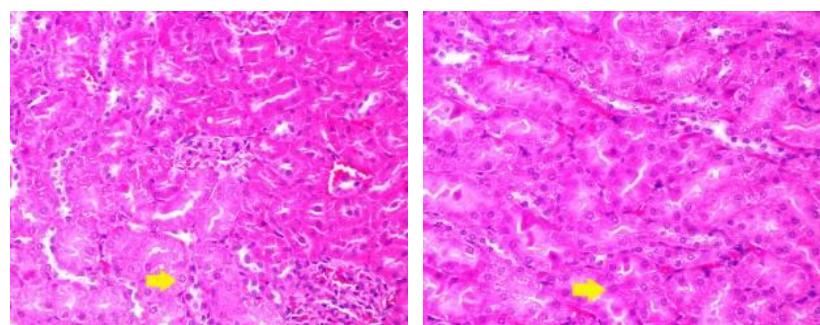
گروه	p-value	استرپتومایسین+کافین	کافین	استرپتومایسین	شاهد	پتاسیم (meq/l)	سدیم (meq/l)	ازت اوره خون (mg/dl)	کراتینین (mg/dl)
شاهد						$4/1 \pm 0/1826$	$138/5 \pm 0/2892$	$18/25 \pm 0/854a$	$0/55 \pm 0/05$
استرپتومایسین						$4/26 \pm 0/051$	$139/8 \pm 0/2 b$	$17/2 \pm 0/735ac$	$0/56 \pm 0/04$
p-value						$0/858$	$0/607$	$0/408$	$0/819$
استرپتومایسین+کافین						$3/94 \pm 0/1778$	$138/6 \pm 0/5 b$	$16/2 \pm 0/979ac$	$0/54 \pm 0$
p-value						$0/705$	$0/72$	$0/404$	$0/156$
کافین						$5/58 \pm 1/2138$	$140 \pm 0/447 cd$	$17/6 \pm 0/927ab$	$0/56 \pm 0/0245$
p-value						$0/64$	$0/39$	$0/247$	$0/156$
استرپتومایسین+ویتامین سی						$4/125 \pm 0/2175$	$137/25 \pm 0/75 b$	$15 \pm 0/707c$	$0/5 \pm 0$
p-value						$0/116$	$0/001$	$0/05$	1



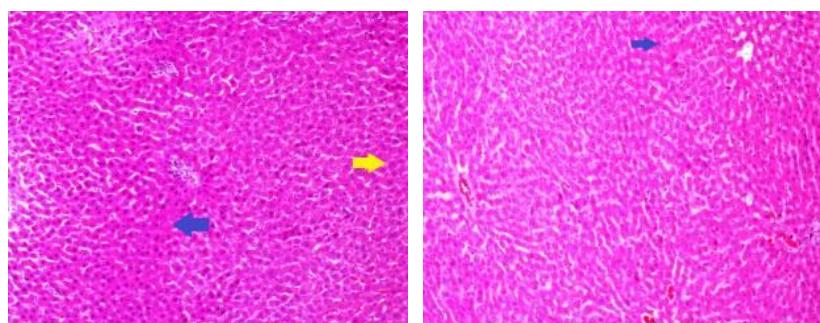
شکل ۱-الف. نمای میکروسکوپیک کلیه (سمت چپ) و کبد (سمت راست) در موش های گروه اول (شاهد)($H\&E \times 10$)



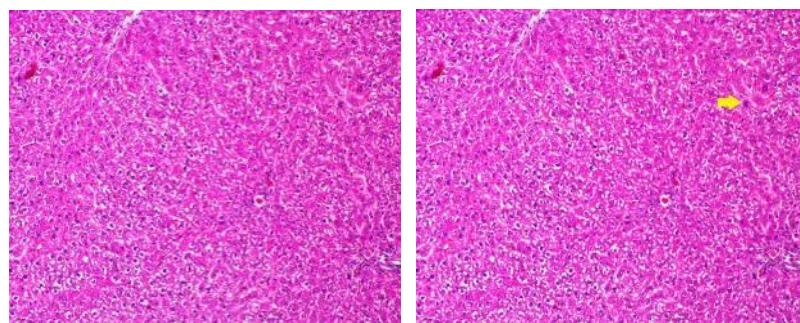
شکل ۱-ب. نمای میکروسکوپیک کلیه در موش های گروه دوم (راست): فلاش سیاه نشانده‌نده نفریت بینایینی است و گروه سوم (چپ): فلاش های آبی، سیاه و سبز به ترتیب
بیانگر نکروز، نفریت بینایینی و پرخونی می باشند (H&E $\times 20$)



شکل ۱-ج. نمای میکروسکوپیک کلیه در موش های گروه چهارم (راست): فلاش زرد نشانده‌نده تورم سلولی است و گروه پنجم (چپ): فلاش زرد نشانده‌نده تورم سلولی است
(H&E $\times 20$)



شکل ۱-د. نمای میکروسکوپیک کبد در موش های گروه دوم (راست): فلاش آبی نشانده‌نده نکروز است و گروه سوم (چپ): فلاش آبی نشانده‌نده نکروز ناحیه ای و فلاش زرد
بیانگر تورم سلولی است (H&E $\times 10$)



شکل ۱-ه. نمای میکروسکوپیک کبد در موش های گروه چهارم (راست): فلاش زرد بیانگر تورم سلولی است و گروه پنجم (چپ) که بافت نرمال مشاهده می شود
(H&E $\times 10$)

تجویز کافئین به تنها ی و به همراه فلورااید در مدت یک ماه در موش صحرایی مشاهده شد که کافئین استرس اکسیداتیو ناشی از فلورااید را در بافت های مختلف از جمله کلیه ها را کاهش داده و بعنوان آنتی اکسیدان عمل می کند. البته در مطالعه مذکور مصرف کافئین بصورت تجویز در آب موش ها بوده است (۱۳) و نتیجه آن با مطالعه ما متضاد است که شاید بد لیل تفاوت نوع سمیت (استرپتومایسین) یا روش مصرف (تریکی) مطالعه ما باشد. در مطالعه حاضر استرپتومایسین تاثیری بر بافت کبد نداشت اما کافئین در بافت کبد موجب تشکیل زیاد واکوئل های چربی، توم سلولی و کاهش فضای سینتوزویدها شد. همسو با Ohta و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که کافئین می تواند آسیب کبدی را در وضعیت تعیین ایمنی تشدید نماید (۱۴). با این حال مصرف همزمان استرپتومایسین و کافئین تاثیری بر ضایعات کبدی ناشی از کافئین نداشت اما ویتامین C این آثار هیستوپاتولوژیک را کاهش داد. با توجه به مطالعه حاضر می توان اظهار داشت که آسیب بافت کبد و کلیه در مصرف همزمان استرپتومایسین و کافئین شدیدتر از هریک از آنها به تنها ی بود و ویتامین سی این ضایعات را کاهش داد. بنابراین می توان بیان کرد که کافئین آسیب کلیوی ناشی از استرپتومایسین را می تواند تشدید نماید.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز جهت حمایت مالی این تحقیق تشکر و قدردانی می گردد.

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر مصرف مداوم استرپتومایسین به مدت ۲۱ روز موجب تغییرات هیستوپاتولوژیک قابل ملاحظه ای در کلیه ها شد که این تغییرات بوسیله مصرف همزمان کافئین تشدید شد. در حالی که کافئین به تنها ی تغییرات مهمی در بافت کلیه ایجاد نکرد. از طرفی مصرف همزمان ویتامین سی با استرپتومایسین توانست عوارض کلیوی استرپتومایسین را کاهش دهد.

استرپتومایسین احتمالا از طریق القای استرس اکسیداتیو با ایجاد آسیب در غشای سلول های توبول کلیوی و همچنین آسیب به ارگانل هایی از قبیل میتوکندری و لیزوزوم می تواند عارضه کلیوی ایجاد کند. این تغییرات از آثار آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزیدی است (۹ و ۱۰) در بعضی از مطالعات اثرات جنتامایسین در تغییرات استرس اکسیداتیو و اثر محافظتی برخی از آنتی اکسیدان ها مثل ویتامین E و C و سیلیمارین ارزیابی شده است. مطالعه مشابه جهت مقایسه نتایج در دسترس نیست اما در یک مطالعه بیان شده است که استرپتومایسین پتانسیل آسیب کبدی اندکی دارد ولی سمیت کلیوی آن می تواند منجر به سمیت کبدی شود و افراد دچار نارسایی کبدی زودتر سمیت کلیوی ناشی از استرپتومایسین را نشان می دهند (۱۱). در مطالعه حاضر کافئین به تنها ی تاثیری بر بافت کلیه ها نداشت اما اثر استرپتومایسین را افزایش داد. این تقویت سمیت کلیوی برای بعضی از داروها بیان شد از جمله Champion و همکاران نشان دادند که کافئین در موش صحرایی سمیت کلیوی مفتوحیک اسید را با مکانیسم ناشناخته ای افزایش می دهد (۱۲). این در حالی است که در برخی دیگر از مطالعات کافئین اثر محافظتی داشته است در مطالعه ای در سال ۲۰۱۰ با

The Effects of the Concomitant Use of Caffeine and Streptomycin on Histopathological Changes in the Kidney and Liver of Rats

H. Najafzadeh (PhD)^{*1}, B. Mohammadian (PhD)², M. Rahbar (DVM)³, N. Akbari (DVM)³,
M. Darvishkhadem (DVM)³, L. Nikravan (DVM)³

1. Department of Science, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University, Ahvaz, I.R.Iran

2. Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University, Ahvaz, I.R.Iran

3. Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University, Ahvaz, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 17(6); Jun 2015; PP: 58-63

Received: Oct 6th 2014, Revised: Dec 6th 2014, Accepted: Feb 4th 2015.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Considering the possibility of increased renal toxicity induced by streptomycin in tea and coffee, which contain methylxanthines such as caffeine, we aimed to investigate the histopathological changes in the kidney and liver of rats. We also evaluated some serum parameters after the concurrent use of streptomycin and caffeine.

METHODS: This experimental study was performed on 25 female Wistar rats, with the average weight of 200 g; the rats were divided in five groups. Group I was regarded as the control group, group II received streptomycin (25 mg/kg), group III was administered streptomycin+caffeine (5 mg/kg), group IV received caffeine (5 mg/kg) and group V received streptomycin + vitamin C (100 mg/kg) for a period of 21 days. Afterwards, the rats were anesthetized with ether and blood samples were obtained from the heart. Serum creatinine, blood urea nitrogen, sodium and potassium levels were measured in rats. After preparing and sectioning renal and hepatic tissues for pathological examinations, they were stained by hematoxylin and eosin (H&E); the samples were examined, using a light microscope.

FINDINGS: Serum creatinine and potassium levels were not significantly different between the groups, while urea nitrogen level in group V (15 ± 07 mg/dL) was significantly lower than the values reported in groups I and IV ($p<0.05$). Sodium level increased in group II (139.8 ± 0.2 mEq/L) and group IV (140 ± 0.447 mEq/L), while a significant reduction was reported in group V (137.25 ± 0.75 mEq/L) ($p<0.05$). According to the findings, hepatic and renal damages were severe after the concomitant use of streptomycin and caffeine. However, vitamin C reduced the induced damages.

CONCLUSION: As the results indicated, caffeine could aggravate renal injuries, induced by streptomycin, while vitamin C had an alleviating effect.

KEY WORDS: *Streptomycin, Caffeine, Kidney, Liver, Rats.*

Please cite this article as follows:

Najafzadeh H, Mohammadian B, Rahbar M, Akbari N, Darvishkhadem M, Nikravan L. The Effects of the Concomitant Use of Caffeine and Streptomycin on Histopathological Changes in the Kidney and Liver of Rats. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(6):58-63.

* Corresponding Author; H. Najafzadeh (PhD)

Address: Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University, Ahvaz, I.R.Iran

Tel: +98 61 33330073

E-mail: najafzadeh@scu.ac.ir

References

- 1-Goodman LS, Limbird LE, Milinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, Editors. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. Mc Graw Hill (Tx);1996. p.396,592.
- 2- Waldman SA, Terzic A. Pharmacology and therapeutic: principles to practice. 1st ed. USA:Sanders/Elsevier; 2009. p.428-9.
- 3-Hoesch RE, Weinreich D, Kao JPY. A novel ca2+ influx pathway in mammalian primary sensory neurons is activated by caffeine. *J Neurophysiol.* 2001;86(1):190-6.
- 4-Marret S, Gressens P, Van-Maele-Fabry G, Picard J, Evrard P. Caffeine induced disturbance of early neurogenesis in whole mouse embryo cultures. *Brain Res.* 1997;773(1-2):213-6.
- 5-He Z, Ma WY, Hashimoto T, Bode AM, Yang CS, Dong Z. Induction of apoptosis by caffeine is mediated by the p53, Bax, and caspase 3 pathways. *Cancer Res.* 2003;63(15):4396-401.
- 6-Lu PZ, Lai CY, Chan WH. Caffeine induces cell death via activation of apoptotic signal and inactivation of survival signal in human osteoblasts. *Int J Mol Sci.* 2008;9(5):698-718.
- 7-Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43:1003-12.
- 8-Brigas GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drug in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk. 8thed. USA:Lippincott Willims and Wilkins; 2008.p. 228-33.
- 9-Kumar M, Kakkar V, Mishra AK, Chuttani K, Kaur IP. Intranasal delivery of streptomycin sulfate (STRS) loaded solid lipid nanoparticles to brain and blood. *Int J Pharm.* 2014. 461(1-2):223-33.
- 10-Williams PD, Bennett DB, Gleason CR, Hottendorf GH. Correlation between renal membrane binding and nephrotoxicity of aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;31(4):570-4.
- 11-Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(7): 1431-46.
- 12-Champion de Crespigny P, Hewitson T, Birchall I, Kincaid-Smith P. Caffeine potentiates the nephrotoxicity of mefenamic acid on the rat renal papilla. *Am J Nephrol.* 1990;10(4):311-5.
- 13-Inkleiewicz-Stepniak I, Czarnowski W. Oxidative stress parameters in rats exposed to fluoride and caffeine. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(6):1607-11
- 14-Ohta A, Lukashev D, Jackson EK, Fredholm BB, Sitkovsky M. 1, 3, 7-trimethylxanthine (caffeine) may exacerbate acute inflammatory liver injury by weakening the physiological immunosuppressive mechanism. *J Immunol.* 2007; 179(11):7431-8.