

The Effect of SCH23390 and Bromocriptine Injection into Hypothalamus on the Volume and Acidity of Gastric Acid Secretion in the Rat

Mohammad Toushah¹, Fatemeh Shahbazi^{2*},
Mahsa Ghajarzadeh³,
Nayereh Vahedi Mazdabadi⁴

1. Electrophysiology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Department of Biology, Payame Noor University, Iran
3. Brain and Spinal Cord Injury Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. M. Sc. Student, Persian Medicine and Pharmacy Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: Jul. 16, 2015 - Accepted: Nov. 16, 2015)

Abstract

Injection of sulpiride (D2 receptor antagonist, antipsychotic drug) into VMN hypothalamus, increased gastric volume secretion and decreased gastric pH. The present study the effect of SCH23390 (D1 dopamine receptor antagonist) on the gastric acid secretion and its acidity were studied. 70 rats were divided into 7 groups: two control groups, two sham groups given medicine solvents, a SCH23390 group (7.5µg), and bromocriptine group (25µg) and a mixed group: SCH23390 7.5µg along with bromocriptine 25µg. Gastric secretion volume was taken by syringe 2^{CC} and by using SPSS program the groups were compared (Test Anova). Results showed that SCH23390 group (7.5µg) could increase volume of gastric secretion and decrease gastric acidity, while Bromocriptine (25µg) could not affect gastric volume secretion and its acidity. However, bromocriptine (25µg) along with SCH23390 7.5µg significantly increased gastric volume secretion and its acidity. So the dopaminergic system of the VMN has a considerable effect on the secretion of the exocrine glands in the digestive system.

Keywords: SCH23390, bromocriptine, ventromedial hypothalamus, gastric acidity, dopaminergic receptor.

اثر تزریق داروی SCH23390 و بروموکریپتین به داخل هیپوتالاموس بر ترشح حجم شیر و اسیدیتة معده در موش صحرائی

محمد توشیح^۱، فاطمه شهبازی^{۲*}، مهسا قجرزاده^۳،
نیره واحدی مزدآبادی^۴

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی انسانی، مرکز تحقیقات الکتروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 ۲. دکتری فیزیولوژی جانوری، دپارتمان زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، ایران
 ۳. پزشک عمومی، دانشجوی دکتری اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات ضایعات مغزی - نخاعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 ۴. دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تغذیه، مرکز تحقیقات طب و داروسازی سنتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- (تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۴/۲۵ - تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۸/۲۵)

چکیده

با تزریق سولپیراید (داروی آنتی سایکوز، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده D2 دوپامینی) به داخل مغز میزان ترشح شیر و اسیدیتة معده افزایش یافت. در مطالعه حاضر اثر داروی SCH23390 (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده D1 دوپامین) روی میزان ترشح شیر و اسیدیتة آن بررسی گردید. ۷۰ سر موش صحرائی به ۷ گروه تقسیم شدند: دو گروه کنترل a و b، دو گروه شم a و b که حلال دارویی را دریافت می‌کردند. یک گروه SCH23390 (آنتاگونیست گیرنده D1 دوپامینی) با دوز ۷/۵ میکروگرم، یک گروه بروموکریپتین (آگونیست گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی) با دوز ۲۵ میکروگرم و یک گروه مختلط که SCH23390 ۷/۵ میکروگرم را همراه با بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم دریافت می‌کردند. حجم شیر معده با سرنگ ۲ سی‌سی مورد بررسی قرار گرفت و با کمک نرم‌افزار آماري SPSS گروهها با هم دیگر مقایسه شدند (تست Anova). یافته‌های مطالعه نشان داد که SCH23390 (۷/۵ میکروگرم) توانست به‌طور معنی‌دار حجم ترشح شیر معده را افزایش دهد و میزان اسیدیتة معده را برحسب pH کاهش دهد. بروموکریپتین قادر نبود ترشح شیر معده و اسیدیتة معده را به‌طور معنی‌دار تحت تأثیر قرار دهد اما همراه با SCH23390 به‌طور معنی‌داری توانست حجم ترشح شیر معده را افزایش و میزان اسیدیتة معده را کاهش دهد. یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهند که سیستم دوپامینی هسته VMN روی ترشح شیر معده و میزان pH آن تأثیر بسزایی دارد به طوری که آگونیست‌های دوپامین میزان آن را کاهش و آنتاگونیست‌های دوپامین میزان ترشح بزاق را افزایش می‌دهند.

واژه‌های کلیدی: SCH23390، بروموکریپتین، هسته شکمی میانی هیپوتالاموس، گیرنده دوپامینرژیک، اسیدیتة معده.

مقدمه

سیستم دوپامینی هسته شکمی میانی یا ونترومدیان هیپوتالاموس (VMN) که با فرآیند سیری و گرسنگی ارتباط دارد ترشحات غدد برون‌ریز و درون‌ریز دستگاه گوارشی را تحت کنترل دارد و در هضم و جذب غذا نقش تنظیم کننده به عهده دارد. با توجه به مطالعات تحقیقاتی به دنبال تزریق داروی سولپیراید (داروی آنتی سایکوز، آنتاگونیست گیرنده D_2 دوپامینی) به داخل مغز، به این نتیجه رسیده‌اند که میزان ترشح شیره معده و میزان اسیدیته آن افزایش می‌یابد (Toushah *et al.*, 2014). سیستم عصبی مرکزی همواره با پدیده‌های فیزیولوژی اعم از حفظ میزان گلوکز پلاسما، فرآیند اشتها، تشنگی و سیری، افزایش وزن بدن و حتی عملکرد دستگاه گوارشی سر و کار دارد (Ahima & Osei, 2001). VMN یکی از هسته‌های هیپوتالاموس است که مصرف غذا را کنترل و میزان دریافت انرژی را تنظیم می‌کند و همچنین این هسته در بروز رفتارهای تغذیه‌ای نقش دارد (Cone, 1999). هیپوتالاموس جانبی نیز با گرسنگی درگیر است به طوری که آسیب این ناحیه میزان دریافت غذا را کاهش و تحریک آن میل و اشتیاق به غذا را افزایش می‌دهد و از طرف دیگر، تحریک هسته شکمی میانی میل و اشتیاق به غذا را کاهش می‌دهد. اسید معده توسط سلول‌های جداری معده با pH محدوده ۱/۳۵ تا ۳/۵۵ در لومن معده تولید می‌شود (Venkateshwarlu *et al.*, 2011). نشان داده شده است که آسیب هسته VMN سبب تولید بیش از حد لپتین، پرخوری، افزایش سطح انسولین پلاسما و چاقی در موش‌ها می‌شود (Feldman *et al.*, 1997). هسته VMN در ارتباط با سیستم دوپامینرژیک توبرانفانددیولار است و احتمالاً نقش مهمی در ترشح حجم شیره معده و اسیدیته معده بازی می‌کند به طوری که قادر است اشتها را افزایش دهد زیرا مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک در بیماری اسکیزوفرنی سبب افزایش وزن آنان می‌شود (Baptista *et al.*, 1998). در مطالعه دیگری،

Zendehtdel *et al.* (2007) به این نتیجه رسیدند که تزریق گلوکز و انسولین به داخل هسته شکمی میانی هیچگونه اثری روی دریافت غذا در جوجه‌ها نشان نمی‌دهد. دوپامین یکی از نوروترانسمیترهای مغزی است که با دریافت غذا و تنظیم مرکزی خوردن و کنترل وزن بدن سر و کار دارد. مطالعه گیرنده‌های بیان ژنی mRNA گیرنده‌های D_1 و D_2 دوپامینی در VMN، هیپوتالاموس جانبی و آندوهیپوفیز نشان داد که افزایش سطح بیان ژنی گیرنده D_1 در VMN و کاهش آن در هیپوتالاموس جانبی به این معناست که این امر ممکن است در الگوی رفتارهای تغذیه‌ای موش‌های چاق نقش ویژه داشته باشد (Fetissov *et al.*, 2002). مطالعات حاکی بر این است که تزریق داروهای بلوک‌کننده گیرنده‌های دوپامینی به داخل صفاق منجر به هیپرفاژی و چاقی در حیوانات می‌شود (Yoshida *et al.*, 1989). همچنین تزریق داروهای آنتاگونیست دوپامینی به داخل هیپوتالاموس برای ۷۵ دقیقه میزان دریافت غذا و رفتارهای تغذیه‌ای را افزایش می‌دهد (Bern & Levy, 2012). اما از سوی دیگر، تزریق داخل مغزی بروموکرپتین (آگونیست گیرنده‌های دوپامینی) مصرف و دریافت غذا را کاهش می‌دهد (Feldman *et al.*, 1997). سیستم دوپامینرژیک تا حدودی توانایی دارد که در گونه‌های مختلف از طریق تحریک یا مهار گیرنده‌های دوپامینی میزان استرس را تحت تأثیر قرار دهد و از طرف دیگر، سیستم گوارشی به ویژه معده را از آسیب ترشحات اسیدی حفظ نماید (Rasheed *et al.*, 2012). با توجه به اینکه در مطالعات پژوهشی از داروی بلوک‌کننده D_2 دوپامین در تنظیم و کنترل ترشح اسید معده استفاده کرده بودند و به این نتیجه رسیده بودند که آگونیست گیرنده دوپامین میزان ترشح اسید معده را افزایش و pH آن را اسیدی می‌کند (Toushah *et al.*, 2014). لذا در مطالعه حاضر، از داروی SCH23390 بلوک‌کننده D_1 دوپامین روی هسته VMN مورد استفاده قرار گرفت تا نهایت توانایی سیستم دوپامینرژیک هیپوتالاموس روی ترشح

انجام شد و سپس با مختصات قدامی - خلفی ۲/۵۶- میلیمتر، شکمی- پشتی ۸/۶ میلی‌متر و داخلی- خارجی ۰/۶ میلی‌متر محل سوراخ تزریق تعیین شد. قرار گرفتن سرنگ هامیلتون به داخل جمجمه در حدود ۱۲/۵۶ میلی‌متر از برگما تا ناحیه پس سری، ۰/۶ میلی‌متر از برگما تا خارجی و ۸/۶ میلی‌متر از سخت شامه تا عمق مغز جهت ورود دارو به داخل هسته شکمی میانی مطابق با اطلس پاکسینوس بود (Rasheed et al., 2012) (شکل ۱).

گروه بندی

موش‌ها به هفت گروه ده تایی تقسیم شدند دو گروه کنترل a و b (که هر گروه دارای ۱۰ سر موش بود)، در گروه a به محض اینکه معده باز می‌شد میزان حجم شیره و اسیدیته معده ثبت می‌گردید اما در گروه b بعد از باز کردن معده، اسفنکتر پیلور لیگاته می‌گردید و پوست شکم بخیه می‌گردید، سه ساعت بعد دوباره معده باز می‌شد و میزان حجم شیره و اسیدیته آن با همان روش فوق ثبت می‌گردید. دو گروه شم a و b (هر گروه دارای ۱۰ سر موش بود) که حلال دارویی (نرمال سالین) با دوز ۰/۵ میکرولیتر بر حسب حجم دریافت می‌کردند و سه گروه تجربی: یک گروه SCH23390 (دارای ۱۰ سر موش بود) با دوز ۷/۵ میکروگرم (شرکت سیگما)، یک گروه بروموکریپتین (که دارای ۱۰ سر موش بود) با دوز ۲۵ میکروگرم (شرکت سیگما) و یک گروه مختلط (که دارای ۱۰ سر موش بود)، داروهای SCH23390 ۷/۵ میکروگرم و بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم دریافت می‌کردند.

به منظور جمع‌آوری ترشح حجم شیره معده و اندازه‌گیری میزان اسیدیته یا pH معده، گروه کنترل به دو زیر گروه تقسیم شدند. بعد از بیهوشی عمومی در زیر گروه کنترل a، معده باز می‌شد و شیره معده با سرنگ ۳^{cc} به منظور اندازه‌گیری حجم ترشح شیره معده انجام گرفت و به همین ترتیب اسیدیته معده با استفاده از pH متر دیجیتالی ثبت می‌گردید. در زیر

گد برون ریز دستگاه گوارش آشکار گردد و به این نتیجه رسید که بلوک گیرنده‌های دوپامینی سیستم عصبی مرکزی با افزایش ترشح شیره معده و کاهش pH آن درگیر است.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این مطالعه که از نوع تجربی و بنیادی است در سال ۲۰۱۳-۲۰۱۲ در آزمایشگاه گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد و در این راستا تعداد ۷۰ سر موش بالغ نر با وزنی در حدود ۳۰۰±۲۰ گرم تهیه شده از موسسه رازی حصارک شهر کرج در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات در حیوان خانه نگهداری می‌شدند و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی-۱۲ ساعت تاریکی اعمال گردید.

آماده سازی

حیوانات قبل از عمل جراحی ناشتا بودند و فقط آب در اختیار آنها بود. بعد از بیهوشی کامل توسط داروی اورتان (یک میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن موش) با تزریق داخل صفاقی حیوانات در زیر دستگاه استرئوتاکس قرار می‌گرفتند و به صورت یکطرفه داروی SCH23390 با دوز ۷/۵ میکروگرم و همچنین داروی بروموکریپتین با دوز ۲۵ میکروگرم برای یکبار به داخل هسته VMN تزریق می‌شدند. در هر نوبت آزمایش فقط یکبار دارو تزریق می‌گردید. برای رسیدن به استخوان جمجمه، پوست سطح ناحیه بین چشم و لوب پس سری به منظور پیدا کردن نقاط برگما و لامبدا با تیغ برداشته می‌شد. در این مطالعه VMN مورد بررسی قرار گرفت و تحت کانولا قرار گرفت و به منظور تزریق دارو با استفاده از اطلس پاکسینوس این کار انجام شد (Paxinos & Keith, 2004).

اجرای پژوهش

ابتدا حدود ۳/۲ میلی‌متر از ناحیه زیر افقی برشی

مدت سه ساعت لیگاته می‌شد و برای جلوگیری از خونریزی، پوست شکم بخیه می‌گردید. پس از گذشت سه ساعت، پوست بخیه شده دوباره باز می‌گردید و با استفاده از سرنگ ۳^{cc} ترشح حجم شیره معده و میزان اسیدیته معده با pH متر دیجیتالی ثبت می‌گردید.

تزریق

داروهای SCH23390 و بروموکریپتین با استفاده از تکنیک حباب و از طریق سرنگ هامیلتون (پلی اتیلن شماره ۱۰) به طور یکطرفه به داخل VMN تزریق می‌شدند و زمان تزریق نیم دقیقه (سی ثانیه) بود و یکبار تزریق صورت می‌گرفت (Rasheed *et al.*, 2012). لازم به ذکر است که طی انجام آزمایش هر گروه جهت ارزیابی تعیین محل تزریق، مغز اولین حیوانی که تحت جراحی قرار می‌گرفت خارج می‌شد، با کریستال ارغوانی فیکس می‌گردید و محل تزریق دارو با دستگاه برش‌دهی مخصوص مورد مطالعه قرار می‌گرفت (Abbasnejad *et al.*, 2001).

آنالیز آماری

همه داده‌ها جمع‌آوری و توسط برنامه نرم‌افزار SPSS (SPSS 18 Inc., Chicago, IL, USA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. متغیرها از نوع کمی بودند و با میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شدند. در نرم‌افزار SPSS برای مقایسه میانگین هفت گروه، از تست Anova استفاده گردید و سطح اختلاف معنی‌دار این مطالعه در محدوده $p \leq 0.05$ مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج

اختلاف ترشح حجم شیره معده بین دو گروه کنترل، دو گروه شم و گروه بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم معنی‌دار نبودند. گروه درمانی SCH23390 ۷/۵ میکروگرم و گروه درمانی مختلط یعنی SCH23390 ۷/۵ میکروگرم و بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم در ترشح حجم شیره معده اختلاف معنی‌داری با سایر

گروه کنترل b، پس از باز کردن معده، اسفنکتر پیلور برای سه ساعت لیگاته گردید، سپس دوباره معده باز شده و حجم شیره معده و اسیدیته آن با همان روش فوق ثبت می‌گردید. دو گروه بودن کنترل به این منظور است که پس از تزریق داروها سه ساعت لازم است تا نتیجه مشاهده شود، از اینرو، گروه کنترلی که دارای سه ساعت پیلور لیگاته بود با گروهی که بلافاصله بعد از باز شدن معده حجم و اسیدیته معده ثبت می‌گردید. از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری بین این دو زیر گروه کنترل وجود نداشت.

گروه شم نیز به دو زیر گروه تقسیم شد: بعد از بیهوشی در زیر گروه شم a، حجمه باز می‌شد و تحت استرئوتاکسی در طول سه ساعت، جهت اندازه‌گیری میزان حجم شیره معده از سرنگ ۳^{cc} و برای تعیین میزان اسیدیته آن از pH متر دیجیتالی استفاده شد. در زیر گروه شم b، پس از باز شدن حجمه میزان ۰/۵ میکرولیتر نرمال سالین (حلال دارو) به داخل هسته VMN با استفاده از سرنگ هامیلتون تزریق می‌گردید و بعد از گذشت سه ساعت پروسه فوق تکرار می‌شد. در اینجا نیز از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری بین دو زیر گروه شم وجود نداشت. در این مطالعه روش زیر گروه شم b برای گروه‌های تجربی انجام می‌گردید و به جای نرمال سالین داروی SCH23390 با دوز ۷/۵ میکروگرم (گروه SCH23390)، داروی بروموکریپتین با دوز ۲۵ میکروگرم (گروه بروموکریپتین) و داروهای SCH23390 با دوز ۷/۵ میکروگرم همراه با بروموکریپتین با دوز ۲۵ میکروگرم (گروه مختلط) تزریق می‌شدند.

اندازه‌گیری ترشح اسید معده

قبل از تزریق دارو، حیوانات با داروی اورتان (یک میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن بدن حیوان) به صورت تزریق داخل صفاقی بیهوش می‌شدند. سطح قدامی شکمی با تیغ جراحی برش داده می‌شد و اسفنکتر پیلور برای

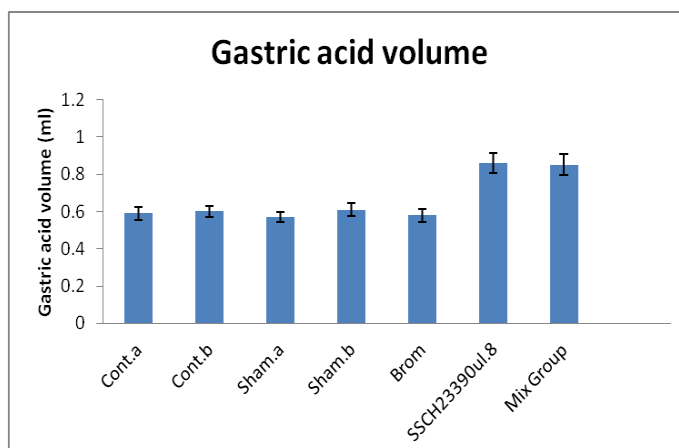
گرفته‌ها داشت (شکل ۱، $P=0/018$).
 اختلاف میزان اسیدیته (pH) معده بین دو گروه کنترل، دو گروه شم و گروه بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم از لحاظ آماری معنی‌دار نبودند. اما گروه درمانی SCH23390 ۷/۵ میکروگرم و گروه درمانی مختلط یعنی SCH23390 ۷/۵ میکروگرم و بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم در میزان اسیدیته (pH) اختلاف معنی‌داری با سایر گروه‌ها نشان دادند (شکل ۲، $P=0/039$).

گرفته‌های D_1 و D_2 دوپامینی) با دوز ۷/۵ میکروگرم در هسته VMN توانست ترشح حجم شیره معده را افزایش دهد ($P=0/018$) و میزان pH معده را کاهش دهد ($P=0/039$). همچنین بروموکریپتین (آگونیست گیرنده‌های D_1 و D_2 دوپامینی) با دوز ۲۵ میکروگرم در هسته شکمی میانی هیپوتالاموس نتوانست اثری روی ترشح حجم شیره معده و میزان اسیدیته معده بگذارد. از سوی دیگر، SCH23390 با دوز ۷/۵ میکروگرم همراه بروموکریپتین با دوز ۲۵ میکروگرم (گروه مختلط) اختلاف معنی‌داری در ترشح حجم شیره معده ($P=0/018$) و اسیدیته معده ($P=0/039$) از خود نشان داد (شکل‌های ۲ و ۳).

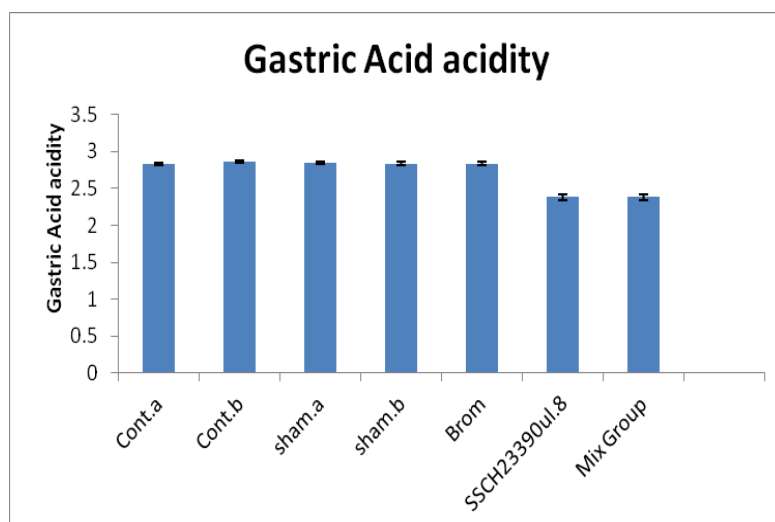
نتایج گروه‌های درمانی
 این مطالعه نشان داد که SCH23390 (آنتاگونیست



شکل ۱. محل تزریق دارو بداخل هسته شکمی میانی در مغز موش را نشان می‌دهد. فلش سفید بیانگر محل تزریق است.



شکل ۲. میزان حجم شیره معده در دو زیر گروه کنترل (a و b)، دو زیر گروه شم (a و b) و سه گروه درمانی SCH23390 (۷/۵ میکروگرم)، بروموکریپتین (۲۵ میکروگرم) و SCH23390 (۷/۵ میکروگرم همراه با بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم (مختلط) را نشان می‌دهد. متغیرها کمی هستند و با $Mean \pm SD$ نشان داده شده‌اند.



شکل ۳. میزان اسیدیته (pH) معده در دو زیر گروه کنترل (a و b)، دو زیر گروه شم (a و b) و سه گروه درمانی SCH23390 (۷/۵ میکروگرم)، بروموکریپتین (۲۵ میکروگرم) و SCH23390 (۷/۵ میکروگرم همراه با بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم (مختلط) را نشان می‌دهد. متغیرها کمی هستند و با $Mean \pm SE$ نشان داده شده‌اند.

عضو خانواده کاتکول آمین‌ها است و نقش مهمی در تنظیم مرکزی دریافت غذا و کنترل وزن بدن دارد. نشان داده شده است که تزریق محیطی بروموکریپتین (آگونیست دوپامین) سبب آنورکسی و کاهش دریافت آب و غذا و کاهش وزن بدن میشود و آنتاگونیست دوپامین اثرات متضادی نسبت به بروموکریپتین برای دریافت آب و غذا و تنظیم وزن از خود نشان می‌دهد (Parada *et al.*, 1990). در یک مطالعه مشاهده شده است که بلوک گیرنده D_2 دوپامینی هسته VMN نقش اساسی در کاهش اثرات بروموکریپتین روی رفتارهای تغذیه‌ای دارد (Rasheed *et al.*, 2012). نتیجه یک تحقیق نشان داده است که سولپیراید با اثر روی گیرنده D_2 دوپامینی هسته شکمی - میانی هیپوتالاموس توانسته است سطح ترشح شیره معده را افزایش و رفتارهای تغذیه‌ای حیوان را دستخوش تغییر قرار دهد (Toushah *et al.*, 2014). (Baptista *et al.*, 2004) نشان داد که ریسپریدون (داروی آنتی‌سایکوتیک) به‌طور معنی‌داری وزن موش‌ها را افزایش می‌دهد و میزان دریافت غذای موش‌ها را بالا می‌برد، بنابراین ما به این مسئله پی بردیم که آیا داروی SCH23390 نیز با اثر روی گیرنده D_1 هسته VMN

بحث

یافته‌ها نشان داد که SCH23390 (۷/۵ میکروگرم) قادر بود به‌طور معنی‌دار حجم ترشح شیره معده را افزایش دهد و میزان اسیدیته معده را برحسب pH کاهش دهد. بروموکریپتین قادر نبود ترشح شیره معده و اسیدیته معده را به‌طور معنی‌دار تحت تأثیر قرار دهد اما همراه با SCH23390 به‌طور معنی‌داری توانست حجم ترشح شیره معده را افزایش و میزان اسیدیته معده را برحسب pH کاهش دهد. یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که سیستم دوپامینی هسته VMN روی ترشح شیره معده و میزان pH آن تأثیر بسزایی دارد به‌طوری که آگونیست‌های دوپامین میزان آن را کاهش و آنتاگونیست‌های دوپامین میزان ترشح بزاق را افزایش می‌دهند.

سیستم توبرانفان‌دیپولار که حاوی مسیره‌های دوپامینرژیک است با هسته‌های هیپوتالاموس، هیپوفیز و ساقه مغز در ارتباط است. این ساختار در بسیاری از اعمال فیزیولوژی همچون رفتارهای تغذیه‌ای (لیسیدن، مکیدن، جویدن)، جستجوی غذا، تنفر از خوردن خوراکی‌های سمی، سیری، گرسنگی و تشنگی نقش بارزی دارد. دوپامین نوروترانسمیتر عمده مغز است که

اشتها و در طولانی مدت موجب افزایش وزن خواهند شد (Baptista *et al.*, 1997). با توجه به نقش داروهای آنتی سایکوز در افزایش وزن بدن و اثر سولپیراید روی افزایش ترشح شیره معده و اسیدیته معده میتوان احتمال داد که تزریق داروی SCH23390 با دوز ۷/۵ میکروگرم در هسته شکمی میانی هیپوتالاموس بتواند حجم شیره معده را افزایش و میزان pH معده را کاهش دهد. نقش و دخالت دوپامین مغز در حالت طبیعی و پاتولوژی جهت دریافت غذا در انسان با مطالعه PET بررسی شده است (Akuburio *et al.*, 2013). دوپامین در افراد ناشتا و گرسنه با وزن نرمال با افزایش دوپامین خارج سلولی استریاتال ارتباط دارد که این مسئله بیان می‌دارد دوپامین با دریافت غذا دخالت دارد. در افراد چاق پاتولوژی، دانسیته گیرنده‌های D₂ دوپامینی نواحی استریاتال ارتباط معکوسی با وزن فرد دارد، یعنی هر چه تعداد گیرنده‌ها کاهش یابد، اشتها زیاد شده و وزن بدن افزایش می‌یابد، لذا در افراد چاق سیستم دوپامینرژیک عامل افزایش دریافت غذا محسوب می‌شود (Wang *et al.*, 2002). Rasheed *et al.* (2012) نشان دادند که تحریک گیرنده‌های دوپامینی (D₁/D₂) فعالیت پمپ H/K ATPase و سطح PGE₂ در مدل استرسی در حالات حاد و مزمن را تعدیل می‌کنند و اولسر پپتیک حاصل اضطراب می‌تواند ناشی از تحریک هسته پاراونتریکولار باشد زیرا حرکت و فعالیت دستگاه گوارش را افزایش می‌دهد. همچنین در مطالعات بالینی SCH23390 در درمان اختلالات نورولوژی سیستم دوپامینی همانند حالات روانی، اسکیزوفرنی و بیماری پارکینسون کاربرد زیادی دارد (Bourne, 2001). نتایج نشان داده است که تزریق داخل مغزی SCH23390 روی مکانیسم درد تأثیر می‌گذارد یعنی در زمان درد به دلیل بالا رفتن میزان دوپامین سیستم عصبی مرکزی، رهایش سایر نوروترانسمیترها سبب کاهش اشتها می‌شوند (Moradi *et al.*, 2014).

همانند سایر بلوک‌کننده‌ها قادر است همانند بلوک گیرنده D₂ رفتارهای تغذیه‌ای حیوان را تحریک کند و هم اینکه ترشح شیره معده و اسیدیته آن را جهت هضم و گوارش غذا افزایش دهد.

چاقی حاصل مصرف داروهای نورولپتیک در موش‌ها به نظر می‌رسد که دریافت انرژی را بالا می‌برد و در انسان فعالیت اندوکرینی و متابولیسم کربوهیدرات را افزایش می‌دهد (Baptista *et al.*, 1998). سیستم دوپامینی در حالات اضطرابی روی اختلالات گوارشی همانند اولسر پپتیک، پانکراتیت و کولیک نقش تنظیمی از خود نشان می‌دهد (Lodge & Grace, 2011). افراد مبتلا به اسکیزوفرنی میزان دوپامین مغزی آنان بالا است و از اینرو بروز اولسر پپتیک در این افراد بسیار ناچیز است اما از طرف دیگر، افراد مبتلا به پارکینسون مستعد اولسر پپتیک بیشتری هستند زیرا در این بیماری، مسیر دوپامینرژیک اختلال پیدا کرده و سطح دوپامین مغزی آنان کاهش یافته است (Ozdemir *et al.*, 2007). نتیجه یک مطالعه نشان داد که داروهای آنتی سایکوتیک به طور معنی‌داری میانگین وزن بدن و شاخص توده بدن (BMI) را در افراد اسکیزوفرنی افزایش می‌دهند (Patel *et al.*, 2004). همچنین مصرف طولانی مدت داروهای آنتی‌سایکوز و متابولیت آنها در بدن سبب افزایش وزن بدن، بالا رفتن اندکس توده بدن و هیپرگلیسمی در افراد اسکیزوفرنی می‌شود (Ingole *et al.*, 2009). عواملی که در چاق شدن بیماران روانی دخیل هستند شامل پرخوری، ادامه حیات، رژیم غذایی نامناسب، عدم ورزش، بالا رفتن وزن بدن و عدم تحرک است که متعاقب مصرف داروهای آنتی سایکوتیک مشاهده می‌گردد (Abbasnejad *et al.*, 2001). از لحاظ فارماکولوژی داروهای آنتی‌سایکوز با بلوک گیرنده‌های دوپامینی و بلوک گیرنده‌های سروتونینی موجود در هیپوتالاموس جانبی و نورون‌های مربوط به سیری در هسته شکمی میانی و هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس سبب تحریک

REFERENCES

- Abbasnejad, M.; Karimian, S.M.; Zarrindast, M.R.; Faghihi, M.; & Bahram, P; (2001). The Effects of bromocriptine injection in ventromedial nucleus of hypothalamus on food and water intake as well as gain in adult male rats. *Cell J (Yakhteh)*; 3(2): 97-102.
- Ahima, R.S.; Osei, S.Y; (2001). Molecular regulation of eating behavior: new insights and prospects for therapeutic strategies. *Trends Mol Med*; 7(5): 205-8.
- Akubuiro, A.; Bridget Zimmerman, M.; Boles Ponto, LL.; Walsh, SA.; Sunderland, J.; McCormick, L.; Singh, M; (2013). Hyperactive hypothalamus, motivated and non-distractible chronic overeating in ADAR2 transgenic mice. *Genes Brain Behav*; 12(3): 311-22.
- Baptista, T.; Molina, MG.; Martinez, J.L.; de Quijada, M.; Calanche de, Cuesta, I.; Acosta, A; (1997). Effects of the antipsychotic drug sulpiride on reproductive hormones in healthy premenopausal women: relationship with body weight regulation. *Pharmacopsychiatry*; 30(6): 256-62.
- Baptista, T.; Contreras, Q.; Teneud, L.; Alborno, M.A.; Aciosta, A; (1998). Mechanism of the neuroleptic-induced obesity in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 22(1): 187-198.
- Baptistaa, T.; de. Baptistab, E.A.; Lalonde, J.; Plamondon, J.; Kin, N. M.; Beaulieu, S; (2004). Comparative effects of the antipsychotics sulpiride and risperidone in female rats on energy balance, body composition, fat morphology and macronutrient selection. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry*; 28(8): 1305-1311.
- Bourne, J.A; (2001). SCH 23390: The First Selective Dopamine D1-Like Receptor Antagonist. *Neva Press, Branford, Connecticut*; 7(4): 399-414.
- Bern, R.M.; Levy, M.N; (2012). *Medical Physiology*. (4th edition): USA-Mosby year book: 58- 908.
- Cone, R.D; (1999). The central melanocortin system and energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 10(6):211-216.
- Feldman, R.S; Meyer, J.S; Qenzer, L.F; (1997). *Principles of neuropsychopharmacology*. United State of America. *Sinauer* 239-307.
- Fetissov, S.O.; Meguid, M.M.; Sato. T.; Zhang. L.H; (2002). Expression of dopaminergic receptors in the hypothalamus of lean and obese Zucker rats and food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; 283(4): R905-10.
- Ingole, S.; Belorkar, N.R.; Waradkar, P.; Shrivastava, M; (2009). Comparison of effects of olanzapine and risperidone on body mass index and blood sugar level in schizophrenic patients. *Indian J Physiol Pharmacol*; 53(1): 47-54.
- Lodge, D.J.; Grace, A.A; (2011). Developmental pathology, dopamine, stress and schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*; 29(3): 207-213.
- Moradi, M.; Yazdian, MR.; Haghparast, A; (2014). Lateral hypothalamus chemical stimulation-induced antinociception was attenuated by injection of dopamine D1 and D2 receptor antagonists in the ventral tegmental area. *Physiology and Pharmacology*; 18(1): 36-46.
- Ozdemir, V.; Jamal, M.M.; Osapay, K.; Jodus, M.R.; Sandor, Z.; Hashemzadeh, M.; Szabo, S; (2007). Cosegregation of gastrointestinal ulcers and schizophrenia in a large national inpatient discharge database: revisiting the "brain-gut axis" hypothesis in ulcer pathogenesis. *J Investing Med*, 55(6): 315-320.
- Parada, M.A.; Hernandez, L.; Puig de parade, M.; Paez, X.; Hobel, B.G;

- (1990). Dopamin in the lateral Hypothalamus may be involved in the inhibition of locomotion related to food and water seeking. *Brain Res Bull*; 25(6): 961-8.
- Paxinos, G.; Keith, B; (2004). Franklin J. *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*: Gulf Professional Publishing.
- Patel, N.C.; Kistler, J.S.; James, E.B.; Crismon, M.L; (2004). A retrospective analysis of the short-term effects of olanzapine and quetiapine on weight and body mass index in children and adolescents. *Pharmacotherapy* 24(7): 824-30.
- Rasheed, M.; Al Ghasham, A; (2012). Central dopaminergic system and its implications in stress-mediated neurological disorders and gastric ulcers: Short Review. *Adv in Pharma Sci*; 1-10.
- Rasheed, N.; Ahmad, A.; Singh, N.; Singh, P.; Mishra, V.; Banu, N; (2010). Differential response of A 68930 and sulpiride in stress-induced gastric ulcers in rats. *Eur J Pharmacol*; 643(1): 121-128.
- Toushih, M.; Shahbazi, F.; Ghajarzadeh, M.; Vahedi, Mazdabadi N; (2014). The Effect of sulpiride and bromocriptine injection into ventromedial nucleus of hypothalamus on the volume and acidity of gastric acid secretion in the rat. *Experimental Animal Biology Journal*; 10(2): 75-82.
- Venkateshwarlu, G.; Sathis Kumar, D.; Sravan Prasad M.; Vijay Bhasker, K.; Gowrishanker, N.L.; Bhaskar, J; (2011). Antiulcer activity of leaf extract of *Ptilostigma thonningii* in Albino Rats. *Euro J Biol Sci*; 3(1): 22-24.
- Wang, G.J.; Volkow, N.D.; Fowler, J.S; (2002). The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert Opin Ther Targets*; 6(5): 601-9.
- Yoshica, K.; Yoshida, T.; Wakabayashi, Y.; Nishioka, H.; Kondo, M; (1989). Effects of exercise training on brown adipose tissue thermogenesis in ovariectomised obese rats. *Endocrinol Jpn*; 36(3): 403-408.
- Zendehtdel, M.; Babapour, V.; Asadi, S; (2007). Effects of intracerebroventricular injections of glucose and insulin on food intake in chicken. *OFOGh-E- DANESH* 13(1): 22-27.