[Article in Persian] Physiology and Pharmacology Vol. 10, Fall 2006, 173-182

The effect of bromocriptine on basal and histamine-stimulated gastric acid secretion in anesthetized rats

A. Ghanbari, A. Eliassi*

Dept.Physiology and Neuroscience Research Center,
Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Introduction: The protective and antisecretory effects of dopamine agonists on the stomach have been already reported, but the effect of bromocriptine (D_2 dopamine agonist) on histamine stimulated gastric acid secretion (GAS) needs to be investigated.

Methods: For gastric sampling, animals were anesthetized and a polyethylen tube was introduced into the stomach through esophagus. A cannula was also inserted into the pyloroduodenal junction and passed up into the stomach.

Results: Our data showed that administration of bromocriptine (2 mg/kg), 60 minutes before histamine infusion, did not affect basal acid secretion but significantly reduced histamine-induced GAS ($P<0.01$). Also, simultaneous application of bromocriptine and histamine-infusion (0.8 mg/100g/h) had no effect on histamine-stimulated gastric acid secretion. The inhibitory effect of bromocriptine on GAS did not change by sulpiride, a D2 dopamine antagonist. Plasma glucose level was constant in our experimental conditions.

Conclusion: Based on our data, we concluded that inhibitory effect of bromocriptine (2 mg/kg) on histamine stimulated acid output was probably mediated by non dopaminergic receptors or unknown subtypes of D_2 receptors which are not sensitive to sulpiride.

Keywords: Bromocriptine. Sulpiride, Stimulated gastric acid secretion, Rat, Histamine

Archive of SID

* Corresponding Author Email: afeliassi@hotmail.com

www.SID.ir

فیزیولوژی و فارماکولوژی
جلد ۱۰، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۵

اثر بروموکریپتین بر روی ترشح اسید پایه و تحریک شدهٔ معده ناشی از هیستامین در موش صحرایی نر بیهوش

علی قنبری، افسانه الیاسی*
مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دریافت: آذر ۸۴ بازبینی: فروردین ۸۵ پذیرش: آذر ۸۵

چکیده

مقدمه: دوپامین و آگونیستهای آن دارای نقش حفاظتی در معده بوده و اثر ضد ترشحی در برابر اسید دارند ولی گزارشی از چگونگی اثر بروموکریپتین بر ترشح تحریک شده اسید معده ناشی از هیستامین که حاکی از برهم کنش گیرندهٔ D2 دوپامینی با رسپتورهای H2 هیستامینی است در دست نبوده که هدف این مطالعه را تشکیل می‌دهد.

روشها: در این مطالعه از ۱۱۰ سر موش صحرایی نر نژاد wistar استفاده گردید. پس از بیهوش کردن حیوان، با برش پوست ناحیهٔ گردن، ورید ژوگولار جهت انفوزیون محرک ترشح اسید، در دسترس قرار گرفته و سپس با برش ناحیهٔ اپیگاستر، با در دسترس قرار گرفتن پیلور، کانول پلی‌اتیلنی از این طریق وارد معده می‌گردید تا ترشحات معده آسپیره شود. کاتتری نیز از راه دهان وارد معده می‌شد تا به وسیله آن سالین فیزیولوژیک وارد معده شود.

یافته ها: آزمایشات مانشان دادکه بروموکریپتین(۲ mg/kg)برترشح اسیدپایه بی‌اثراست و همچنین تزریق بروموکریپتین همزمان باشروع انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸ mg/kg/h) بر ترشح تحریک شدهٔ اسید معده اثری ندارد ولی تزریق بروموکریپتین یکساعت قبل از شروع انفوزیون هیستامین، ترشح تحریک شدهٔ ناشی از هیستامین را بطور معنی‌داری ($P<0/01$) کاهش می‌دهد (کاهش درطول زمانی مشاهده شد که ترشح اسید در بالاترین سطح بود). تزریق سولپیراید (آنتاگونیست گیرندهٔ D2) ۱۰۰ mg/kg بر ترشح تحریک شدهٔ ناشی از انفوزیون وریدی هیستامین بی‌اثر بوده و تزریق آن در دو دوز ۱۰۰ mg/kg و ۲۵ قبل از بروموکریپتین نیز هیچ تأثیری بر روی اثر حاصل از تزریق بروموکریپتین در حضور انفوزیون وریدی هیستامین، نسبت به حالت کنترل نداشت.

نتیجه گیری: نتایج ما بیانگر آن است که اثر تضعیفی بروموکریپتین (در دوز بکار گرفته شده) بر ترشح اسید ناشی از هیستامین احتمالاً بواسطهٔ گیرنده‌های غیردوپامینی و یا زیر گروههای ناشناختهٔ گیرندهٔD2 که به سولپیراید غیرحساس می‌باشنداعمال می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: بروموکریپتین، سولپیراید، ترشح تحریک شدهٔ اسید معده، موش صحرایی، هیستامین.

* پست الکترونیک نویسنده مسئول مکاتبات:
afeliassi@hotmail.com

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

شواهد فراوانی در مورد نقش مهم سیستم اعصاب مرکزی (CNS) در تعدیل عملکرد دستگاه گوارش و پاسخ به صدمه وجود دارد[۱۱].دراین رابطه تعدادی از پپتیدها و نوروترانسمیترها مانند [Neuropeptid y (17)،Norepinephrin (18)، Dopamine (5)] مطرح هستند که نه تنها پاسخهای ترشحی معده بلکه همچنین ایجاد زخم معده و دئودنوم را بشدت تحت تأثیر قرار می‌دهند. بر اساس این مدارک و شواهد، فرضیهٔ brain –gut axis مطرح شده است که یکی از نوروترانسمیترهای مؤثر در این محور، دوپامین است [۸].

بسیاری از گزارشات نشان داده‌اند که دوپامین و آگونیستهای آن خصوصاً آگونیست‌های مرکزی و محیطی D_1 و آپومورفین (آگونیست گیرنده‌های D_1 و D_2) و بروموکریپتین (آگونیست گیرندهٔ شبهD_2) دارای نقش حفاظتی در معده بوده و اثر ضدترشحی در برابر اسید دارند [۱۰]. گزارش شده است که تجویز مرکزی SKF-38393 (آگونیست (D1 و SCH-23390 (آنتاگونیست گیرندهٔ D_1) بطور معنی‌داری بترتیب باعث کاهش و افزایش ترشح اسید پایه و صدمات معدی حاصل از اتانول و استرس در موش صحرایی می‌شود. از طرف دیگر، آگونیست و آنتاگونیست گیرندهٔ D_2 (بترتیب N-0434 و Eticlopride) اثری بر صدمات معدی حاصل از اتانول و استرس ندارد. براین اساس، پیشنهاد شده است که گیرندهٔ دوپامینی D_1 مرکزی در ایجاد این اثرات، یک گیرندهٔ غالب است [۷] و این در حالی است که گزارش دیگری نشان داده که در شرایط In vivo آگونیست گیرندهٔشبهD_2 دوپامینی مانند بروموکریپتین بطور معنی‌داری وسعت صدمهٔ موکوزای معدی حاصل از اتانول را کاهش می‌دهد[۱۴]. گزارشات متناقضی دربارهٔ نقش گیرندهٔ D_2 در ترشح اسید و زخمهای معده وجود دارد چنانکه گزارش شده است مهار گیرندهٔ D_2 با تجویز داخل صفاقی (IP) هالوپریدول و یا متوکلوپرامید (آنتاگونیست مرکزی دوپامینی) هیچ تأثیر معنی‌داری بر زخم حاصل از استرس ندارد [۹]، اما از طرف دیگر گزارش دیگری نشان می‌دهد که تجویز داخل بطنی (ICV) دومپریدون (آنتاگونیست گیرندهٔ D_2) تشکیل زخم معده در موشهای صحرایی را کاهش می‌دهد و متوکلوپرامید دارای اثرات مهاری در برابر تشکیل زخم در این حیوان می باشد[۳]. گزارشات فوق اثرات آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های D_1 و D_2 را در شرایط پاتولوژیک (ایجاد زخم و صدمه) مورد بررسی قرار داده و نشان می‌دهند گیرندهٔ D_1 اثرات مهاری غالب نسبت به گیرندهٔ D_2 در برابر تشکیل زخم معده و یا وسعت آن دارد ولی گیرندهٔ D_2 اثرات متناقضی نشان می‌دهد که البته ممکن است این تناقض مربوط به دوز داروی بکار برده شده و یا راه متفاوت مصرف دارو باشد. هم چنین این احتمال وجود دارد که زیرگروههای متفاوتی از گیرندهٔ D_2 در بروز این اثرات درگیر باشند که نیاز به بررسی و مطالعهٔ بیشتری دارد.

در خصوص ارتباط سیستم دوپامین با سیستم‌های کنترل کنندهٔ ترشح اسید معده مطالعات متعددی صورت گرفته است. دوپامین و L – DOPA ترشح اسید پایه را افزایش داده [۹] در حالیکه ترشح تحریک شده با پنتاگاسترین را در گربه و موش صحرایی کاهش می‌دهد [۹ و۳] . همین گزارش نشان می‌دهد که آگونیست‌ها و پیش‌سازهای دوپامین مانند بروموکریپتین (IP) در تمام دوزهای بکار رفته ترشح اسید پایه معده موشهای صحرایی را کاهش می‌دهد در حالیکه آنتاگونیستهای دوپامین مانند هالوپریدول (IM) ترشح اسید معده را تقویت می‌کند که این اثر در دوزهای بالا (۰/۵ mg/kg و ۰/۲۵) مشاهده می‌گردد [۹]. در گزارش دیگری آمده است بروموکریپتین (IV) با دوز ۲۵۰µg/kg و ۱۰۰ باعث تقویت ترشح اسید معده در پاسخ به مقادیر زیر ماکزیمم پنتاگاسترین در گربه می‌شود ولی بر ترشح اسید پایه بی‌اثر است [۳]. در اینجا نیز ممکن است تفاوت اثر بروموکریپتین و دوپامین بر ترشح اسید پایه و تحریک شده مربوط به دوز داروهای استفاده شده و یا راه مصرف و یا نوع متفاوت حیوان بکار برده شده باشد.

Mezey و همکاران در سال ۱۹۹۹ گزارش کردند که سلولهای پاریتال مولد اسید در انسان و موش صحرایی حاوی دوپامین بوده و دارای فعالیت تیروزین هیدروکسیلازی می‌باشند

Archive of SID
www.SID.ir

که این موضوع در مورد سلولهای پاریتال ایزوله شده نیز صادق است[۱۵]. Carl وهمکاران درسال ۲۰۰۰ نشان دادند که پروتئین و mRNA گیرنده D1 دوپامینی در سلولهای عضلانی و نیز سلولهای مترشحه اسید در فوندوس، تنه و پیلور معده وجود دارد[۴] با توجه به این مطالعات که حاکی از حضور گیرنده D1 دوپامینی بر روی سلولهای پاریتال است احتمال دارد که سلولهای پاریتال گیرنده‌ای از گروه D2 دوپامینی را داشته باشند. از طرفی با توجه به شواهدی که نشان می دهد تحریک گیرنده D2 دوپامین در موش صحرایی سبب افزایش قندخون می شود و این افزایش به نوبه خود اسید معده را کاهش می دهد [۲] نباید اثر غیرمستقیم بروموکریپتین بر روی ترشح اسید از طریق گلوکز را از نظر دور داشت.

با توجه به مطالب ذکر گردیده و نیز کاربرد بروموکریپتین در شرایط پاتولوژیک متعددی چون بیماری پارکینسون، آکرومگالی و هیپرپرولاکتینمی [۳] و با توجه به اینکه در بسیاری از شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک ترشح اسید معده تحت تأثیر سیستم هیستامینرژیک افزایش می‌یابد، طی این تحقیق اثر بروموکریپتین (تحریک گیرندهٔشبه D_2 دوپامینی) در شرایط افزایش ترشح اسید ناشی از تحریک گیرنده H_2 مورد بررسی قرار گرفت تا اطلاعاتی در خصوص برهم کنش گیرنده های D2 دوپامینرژیک و H2 هیستامینرژیک درگیر در ترشح اسید معده بدست آید.

مواد و روشها

حیوانات مورد آزمایش

جهت انجام آزمایشات از۱۱۰ سر موش صحرایی نر نژاد wistar با محدودهٔ وزنی ۲۲۰ – ۱۸۰ گرم استفاده شد که در ۱۵ گروه ۸-۶ تایی مورد مطالعه قرار گرفت. حیوانات در اتاقی با چرخهٔ نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و درجه حرارت طبیعی ($۲۲ \pm ۲^{\circ}\mathbf{c}$) نگهداری می‌شدند و به آب تصفیه شدهٔ شهری و غذای آماده (ساخت کارخانهٔ خوراک دام پارس) دسترسی داشتند. زمان انجام آزمایشات بین ۹ صبح تا ۵ عصر بود. ۲۴ – ۲۰ ساعت قبل از انجام آزمایشات حیوانات از غذا محروم گشته ولی آزادانه به آب دسترسی داشتند.

داروها

داروهای مورد استفاده شامل: کتامین (Rotex)، سولپیراید (Tocris)، گزیلازین (Bayer)، محلول سود تیترازول (Sigma)، هیستامین و کلرور سدیم و اسید تارتریک و معرف متیل اورانژ و اسید استیک گلاسیال (Merck)، بروموکریپتین (Sandoz)، الکل اتیلیک (ایران آرارات). هیستامین در سالین فیزیولوژیک و کلرور سدیم در آب مقطر حل می‌گردید. برای حل کردن بروموکریپتین در آب مقطر از اسید تاتریک به وزن بروموکریپتین و یک قطره الکل اتیلیک استفاده می‌گردید. سولپیراید در آب مقطر به اضافهٔ یک قطره اسید استیک گلاسیال حل می‌گردید.

Archive of SID
www.SID.ir

روش**جدول ۱**– اثر سولپیراید بر ترشح تحریک شدهٔ اسید ناشی از هیستامین.
تزریق زیرجلدی سولپیراید ۱۰۰mg/kg، نود دقیقه قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸mg/۱۰۰g/h) انجام شد. سولپیراید هیچ تأثیر معنی‌داری بر ترشح اسید ناشی از هیستامین نسبت به کنترل اعمال نکرد. نقاط بیانگر میانگین ± خطای معیار میزان ترشح اسید در شش سر حیوان می‌باشد.

زمان (دقیقه)	۰	۱۰	۲۰	۳۰	۴۰	۵۰	۶۰	۷۰	۸۰	۹۰
کنترل	۰/۳ ±۲/۷	۰/۹±۱۰/۴	۰/۴±۱۵	۱±۱۸	۱/۳±۱۸/۵	۱/۲±۱۹	۱/۴±۱۷/۵	۱/۵±۱۷	۱±۱۴/۴	۱/۳±۱۳
هیستامین+سولپیراید	۱/۶±۲/۸	۱/۵±۶/۵	۱/۶±۱۶	۱±۱۸	۲/۵±۲۱	۰/۶±۲۰	۲/۱±۲۰	۲/۱±۲۰	۲±۱۷	۱/۷±۱۶/۲

روش کار

جهت انجام آزمایشات ابتدا حیوان با تزریق داخل صفاقی مخلوط داروی بیهوشی کتامین (۱۰۰mg/kg) و گزیلازین (۵mg/kg) بیهوش می‌گردید. سپس با برش پوست ناحیه گردن، وریدهای ژوگولار جهت انفوزیون وریدی مادهٔمحرک ترشح اسید در دسترس قرار گرفته و نای حیوان نیز با ایجاد منفذی بر روی آن به بیرون باز می‌گردید تا ترشحات آن خارج گردد. با برش پوست و عضلات ناحیه اپیگاستر، شکم حیوان باز می‌شد و با در دسترس قرار گرفتن پیلور، کانول پلی‌اتیلنی از این طریق وارد معده می‌گردید و اطراف آن با نخ بخیه محکم می‌شد. کاتتری از طریق دهان وارد معده می‌شد تا از این راه سالین فیزیولوژیک وارد معده شود[۲۰]. پس از شستشوی معده با سالین گرم ($37^{\circ}C$) به مدت ۳۰ دقیقه به حیوان recovery داده می شد و سپس انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸ mg/۱۰۰g/h)[۱,۲۳] با سرعت ۱ml/h انجام می‌شد. جهت انجام انفوزیون از scalp vein شمارهٔ ۲۳ که به پمپ میکروانفوزیون (ساخت شرکت Stoelting) متصل بود استفاده می‌گردید. یکساعت قبل از شروع انفوزیون محرک ترشح اسید، بروموکریپتین (۲mg/kg) بصورت زیر جلدی (S.C) تزریق می‌شد و در گروههای دریافت کننده سولپیراید (آنتاگونیست گیرندهٔ D_2 دوپامینی)، دارو یکساعت و نیم قبل از شروع انفوزیون محرک ترشح اسید بصورت S.C تزریق می‌شد. پس از شروع انفوزیون محرک ترشح اسید، هر ده دقیقه یکبار ترشحات معده از طریق کانول پیلوری خارج شده و میزان اسید آن توسط تیتراسیون با محلول سود ۰/۰۱ نرمال در حضور اندیکاتور متیل اورانژ اندازه‌گیری می‌شد. جهت کنترل قندخون سه نمونه خون [هر نمونه ۰/۵ml در زمان حداکثر ترشح اسید (دقایق ۶۰ و ۵۰ و ۴۰) تحریک شده با هیستامین] از ورید ژوگولار گرفته می‌شد تا اثر داروی موردنظر بر سطح گلوکز خون سنجیده شود. میزان قندخون با استفاده از کیت اندازه‌گیری قندخون (شرکت زیست شیمی ایران و دستگاه اسپکتروفتومترساخت شرکت Perkin – Elmer آمریکا) در طول موج ۵۰۰ nm اندازه گرفته می‌شد.

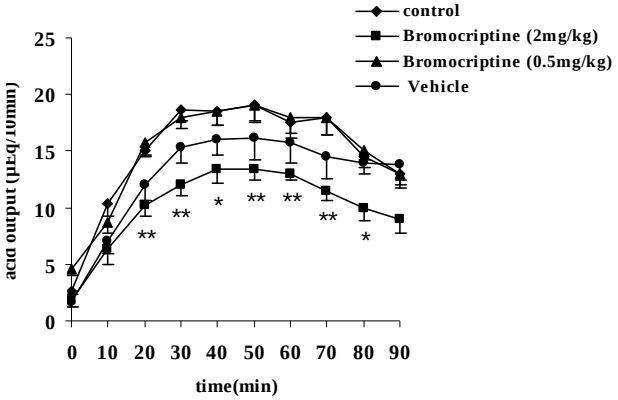
تجزیه و تحلیل آماری

جهت تجزیه و تحلیل آماری نتایج حاصل از اثر بروموکریپتین بر قند خون و نیز مقایسه ترشح اسید در گروه دریافت کننده بروموکریپتین با کنترل از unpaired t test و در بقیه موارد از repeated measurment ANOVA استفاده گردید و در مواردی که اختلاف بین گروهها معنی‌دار بود از تست توکی استفاده شد. در تمام آزمونها سطح معنی‌دار اختلاف‌ها $P<0/05$ در نظر گرفته شد.
نتایج بصورت Mean ± S.E.M ترشح اسید بر حسب µEq /۱۰min نمایش داده شده است.

یافته‌ها

۱ـ منحنی سیر زمانی اثر بروموکریپتین و کمک حلال آن بر روی ترشح اسید معده ناشی از هیستامین:
تزریق بروموکریپتین زیرجلدی به میزان (۲ mg/kg و ۰/۵) یکساعت قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین

www.SID.ir



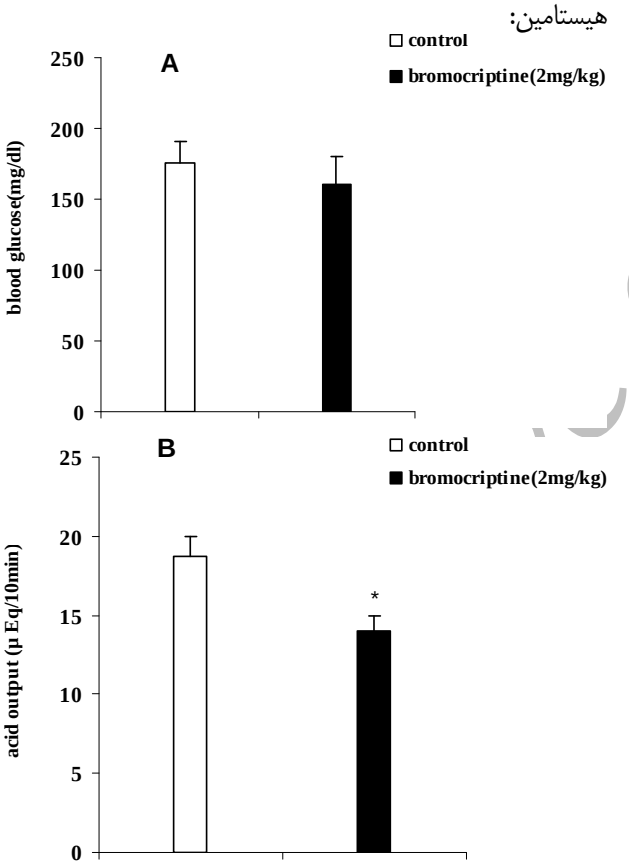
شکل ۱- نمودار تأثیر بروموکریپتین و کمک حلال آن بر ترشح اسید معدهٔ ناشی از هیستامین.
بروموکریپتین (۲mg/kg و ۰/۵) و کمک حلال آن (Vehicle) ۶۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸mg/۱۰۰g/h) بصورت زیرجلدی تزریق شد. نقاط بیانگرمیانگین ± خطای معیار میزان ترشح اسید در هشت سر حیوان می‌باشد. کمک حلال شامل اسید تارتریک به وزن بروموکریپتین و یک قطره الکل اتیلیک بود.

(۰/۸ mg/ ۱۰۰ g/h) انجام شد. همانطور که شکل(۱)نشان می‌دهد بروموکریپتین (۰/۵ mg/kg) نسبت به کنترل هیچ تأثیری بر ترشح تحریک شدهٔ اسید اعمال نکرد اما بروموکریپتین ۲mg/kg بطور معنی‌داری ترشح تحریک شدهٔ اسید ناشی از هیستامین را نسبت به کنترل کاهش داد (P<۰/۰۱). تزریق کمک حلال بروموکریپتین (اسید تارتریک به وزن بروموکریپتین به اضافهٔ یک قطره الکل اتیلیک) یکساعت قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین هیچ تأثیری بر ترشح تحریک شدهٔ اسید ناشی از هیستامین نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد. گروه کنترل تزریق زیر جلدی سالین را ۶۰ دقیقه قبل از انفوزیون وریدی هیستامین دریافت کرد. در هر دو گروه کنترل و آزمایش حداکثر ترشح اسید معده در دقیقه ۲۰ ایجاد شد و تا پایان زمان آزمایش (دقیقه ۹۰) ادامه یافت.

۲ـ اثر بروموکریپتین بر روی قندخون در حضور هیستامین:

تزریق زیر جلدی بروموکریپتین ۲mg/kg یکساعت قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸mg/ ۱۰۰g/h) انجام شد. نمونه‌گیری جهت اندازه‌گیری قندخون در دقایق ۶۰ و ۵۰ و ۴۰ آزمایش که در زمان حداکثر ترشح تحریک شدهٔاسید قرار داشت انجام گرفت . همانطور که شکل (A – ۲) نشان می‌دهد بروموکریپتین نسبت به کنترل هیچ تأثیر معنی‌داری بر روی قندخون اعمال نکرد در حالیکه همانطور که شکل (B – ۲) نشان می‌دهد بروموکریپتین بطور معنی‌داری (P<۰/۰۵) ترشح تحریک شده اسید ناشی از هیستامین را در همان زمان کاهش داد. گروه کنترل، تزریق زیرجلدی سالین را یکساعت قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین دریافت کرد.

۳ـ اثر سولپیراید (آنتاگونیست گیرندهٔ D_2 دوپامینرژیک) بر روی ترشح تحریک شدهٔ اسید معده ناشی از انفوزیون وریدی هیستامین:



شکل ۲- اثر بروموکریپتین بر میزان قندخون و ترشح اسید معده در حضور هیستامین.
تزریق زیرجلدی بروموکریپتین ۲mg/kg، ۶۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸mg/۱۰۰g/h) انجام شد. سطح قندخون در زمان حداکثر ترشح اسید (دقیقه۵۰) نسبت به حالت کنترل هیچ تغییر معنی‌داری پیدا نکرد (نمودار A) اما میزان ترشح اسید در همان زمان بطور معنی‌داری نسبت به کنترل کاهش یافت (نمودار B). نقاط بیانگر میانگین ± خطای معیار در شش سر حیوان می‌باشد.

www.SID.ir

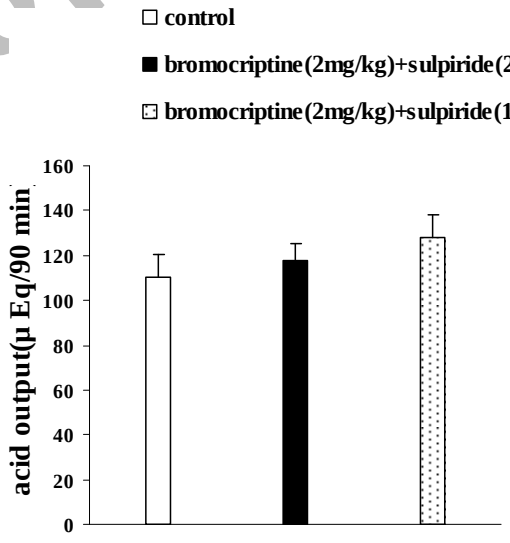
جدول ۲- اثر بروموکریپتین بر ترشح اسید پایه. تزریق زیر جلدی بروموکریپتین (۲mg/kg)، ۶۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون وریدی سالین فیزیولوژیک انجام شد. بروموکریپتین هیچ تأثیر معنی‌داری بر ترشح اسید پایه اعمال نکرد. نقاط بیانگر میانگین ± خطای معیار میزان ترشح اسید در شش سر حیوان می‌باشد.

زمان (دقیقه)	۰	۱۰	۲۰	۳۰	۴۰	۵۰	۶۰	۷۰	۸۰	۹۰
کنترل	۱/۴±۲	۰/۵±۳	۰/۳±۲	۰/۹±۳	۱±۳/۲	۰/۵±۲/۶	۰/۴±۲/۵	۰/۷±۲/۲	۰/۷±۲	۰/۵±۲/۵
سالین+بروموکریپتین	۰/۳±۴/۶	۰/۷±۳/۳	۰/۴±۳/۳	۰/۲±۳/۶	۰/۴±۴	۰/۱±۳/۴	۰/۱±۳/۳	۰/۱±۳/۲	۰/۲±۴	۰/۴±۳/۲

تزریق زیر جلدی سولپیراید ۱۰۰mg/kg، ۹۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸mg/ ۱۰۰g/h) انجام شد. همانطور که در جدول (۱) مشخص است تزریق سولپیراید هیچ تأثیر معنی‌داری نسبت به کنترل بر روی ترشح اسید معده اعمال نکرد. در گروه کنترل، ۹۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین، تزریق زیر جلدی سالین صورت گرفت.

۴ـ بررسی اثر بروموکریپتین بر روی ترشح تحریک شدهٔ اسید معده حاصل از هیستامین در حضور سولپیراید:

تزریق سولپیراید ۱۰۰ mg/kg و ۲۵ بصورت زیر جلدی ۳۰ دقیقه قبل از تزریق بروموکریپتین ۲ mg/kg در دو گروه متفاوت که در هر گروه ۶ سر موش قرار داشت انجام شد و ۶۰ دقیقه پس از تزریق بروموکریپتین، انفوزیون وریدی هیستامین (۰/ ۸mg/۱۰۰g/h) شروع گردید. چنانکه شکل (۳) نشان می‌دهد، بکارگیری سولپیراید ۲۵mg/kg مانع اثر کاهش‌دهندگی بروموکریپتین بر روی ترشح اسید حاصل از انفوزیون وریدی هیستامین نسبت به کنترل نگردید در حالیکه تزریق سولپیراید ۱۰۰mg/kg میانگین ترشح اسید را در طول مدت ۹۰ دقیقه افزایش داد و از مقدار ۱۰/۴ µEq/۹۰min ± ۱۱۰ در گروه کنترل به میزان ۱۲۸۱۰µEq/۹۰min ± در گروه آزمایش رساند اما این افزایش معنی‌دار نبود. حیوانات گروه کنترل، به ترتیب سالین و بروموکریپتین ۲mg/kg را ۹۰ و ۶۰ دقیقه قبل از انفوزیون وریدی هیستامین دریافت کردند.



شکل ۳- اثر بروموکریپتین بر روی ترشح اسید ناشی از هیستامین در حضور سولپیراید.
سولپیراید (۱۰۰mg/kg و ۲۵)، ۹۰ دقیقه و بروموکریپتین (۲mg/kg)۶۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون هیستامین (۰/۸mg/۱۰۰g/h) بکار رفت. همانطور که شکل نشان می‌دهد بروموکریپتین هیچ تأثیر معنی‌داری بر ترشح اسید ناشی از هیستامین در حضور سولپیراید نسبت به کنترل اعمال نکرد. نقاط بیانگر میانگین ± خطای معیار میزان ترشح اسید در شش سر حیوان می‌باشد.

۵ـ اثر بروموکریپتین بر ترشح اسید پایه:

تزریق زیرجلدی بروموکریپتین (۲mg/kg) یکساعت قبل از شروع انفوزیون وریدی سالین فیزیولوژیک انجام شد. چنانکه جدول (۲) نشان می‌دهد ترشح اسید پایه در گروه دریافت کنندهٔ بروموکریپتین هیچ تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نداشت. گروه کنترل، سالین فیزیولوژیک زیرجلدی را یک ساعت قبل از شروع انفوزیون سالین فیزیولوژیک دریافت کرد.

۶ـ تأثیر تزریق بروموکریپتین همزمان با شروع انفوزیون هیستامین بر روی ترشح اسید معده:

تزریق بروموکریپتین mg/kg(۲)همزمان با شروع انفوزیون

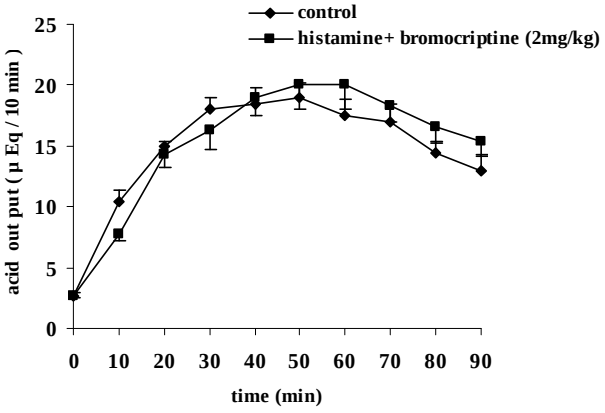
Archive of SID
www.SID.ir

وریدی هیستامین (۰/۸mg/۱۰۰g/h) انجام شد. همانطور که شکل (۴) نشان می‌دهد تزریق بروموکریپتین همزمان با شروع انفوزیون وریدی هیستامین هیچ تأثیر معنی‌داری بر ترشح تحریک شده اسید نسبت به گروه کنترل اعمال نکرد. گروه کنترل تزریق زیرجلدی سالین فیزیولوژیک همزمان با شروع انفوزیون وریدی هیستامین دریافت کرد.

بحث

اثرات دوپامین از طریق گیرنده‌های متعددی اعمال می‌شود اما مکانیزمهای دخیل در بسیاری از اعمال آن از جمله اثرات آن در دستگاه گوارش بخوبی شناخته نشده است [۴].

نتایج ما در منحنی سیر زمانی اثر بروموکریپتین بر روی ترشح اسید معده، نشان داد که تزریق بروموکریپتین با دوز ۲mg/kg [۹]، یک ساعت قبل از انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸mg/۱۰۰g/h) ترشح تحریک شدهٔاسید را نسبت به گروه کنترل بطور معنی‌داری کاهش می‌دهد (P<۰/۰۱).



شکل ۴- اثر تزریق بروموکریپتین همزمان با شروع انفوزیون وریدی هیستامین بر ترشح تحریک شدهٔ اسید معده.
تزریق زیرجلدی بروموکریپتین (۲mg/kg) همزمان با شروع انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸mg/۱۰۰g/h) انجام شد. تزریق برموکریپتین همزمان با شروع انفوزیون وریدی هیستامین هیچ تأثیر معنی‌داری بر ترشح اسید ناشی از هیستامین اعمال نکرد. نقاط بیانگر میانگین ± خطای معیار میزان ترشح اسید در شش سر حیوان می‌باشد.

همچنین نتایج ما نشان داد که سولپیراید به تنهایی تأثیری بر ترشح تحریک شدهٔ ناشی از هیستامین ندارد. در مطالعه‌ای نیز نشان داده شده که سولپیراید تأثیری بر ترشح اسید پایه و تحریک شدهٔ ناشی از واگ ندارد[۱۶]. نتایج ما نشان داد، سولپیراید به میزان ۲۵mg/kg بعنوان آنتاگونیست D_2 پیش‌سیناپسی و با دوز ۱۰۰mg/kg بعنوان آنتاگونیست D_2 پس‌سیناپسی [۱۳]، اثر تضعیفی بروموکریپتین بر ترشح اسید ناشی از هیستامین را مهار نمی‌کند. نتیجه بدست آمده این احتمال را نشان می‌دهد که ممکن است بروموکریپتین از طریق گیرندهٔ D_2 دوپامینی در کنترل ترشح اسید معده نقشی نداشته باشد.

در گزارشی آمده است که انفوزیون همزمان بروموکریپتین و پنتاگاسترین در گربه موجب افزایش ترشح اسید تحریک شده ناشی از پنتاگاسترین نسبت به گروه کنترل (گروهی از انفوزیون پنتاگاسترین دریافت می‌کرد) می‌شود و همچنین انفوزیون بروموکریپتین یک ساعت قبل از پنتاگاسترین و همزمان با پنتاگاسترین در حیوان واگوتومی شده و سالم، موجب افزایش ترشح تحریک شدهٔ اسید ناشی از پنتاگاسترین می‌شود. به این ترتیب نتیجه گرفته می‌شود که سیستم واگ در ایجاد پاسخ بروموکریپتین نقشی ندارد [۳] و اثر مشاهده شده، حاصل عمل آنتاگونیستی بروموکریپتین (بخاطر ارگوکریپتین موجود در آن) بر روی گیرندهٔ α_2ـ آدرنرژیک می‌باشد [۳]. بنابراین احتمال دارد اثر کاهش ترشح اسید ناشی از هیستامین توسط بروموکریپتین از طریق تأثیر این دارو بر روی سیستم های عصبی دیگری باشد. چنانکه گزارش دیگری نشان داده است که بروموکریپتین با اثر بر گیرندهایα_2–آدرنرژیک باعث آزاد شدن نیتریک اکساید میگردد و به این ترتیب اثرات محافظتی در معده اعمال میکند[۲۲].بنابراین احتمال دارد که بروموکریپتین با اثر بر روی گیرندهای α_2–آدرنرژیک انتهای پاراسمپاتیک باعث کاهش ترشح اسید گردیده باشد. از طرفی، نتایج ما نشان داد که تزریق زیرجلدی بروموکریپتین mg/kg ۲ همزمان با شروع انفوزیون وریدی هیستامین، هیچ تأثیری بر ترشح تحریک شدهٔ اسید ناشی از هیستامین نداشت و اثر تضعیفی بروموکریپتین بر روی

Archive of SID
www.SID.ir

ترشح اسید ناشی از هیستامین (منحنی شکل ۵) زمانی ظاهر می‌شود که حدود ۹۰ دقیقه از زمان تزریق آن گذشته باشد. علت تفاوت نتایج ما با نتایج دیگر محققین که از پنتاگاسترین بعنوان محرک ترشح اسید استفاده کردند و افزایش ترشح اسید را بدنبال تزریق بروموکریپتین مشاهده نمودند می‌تواند به نوع محرک، نوع حیوان و روش تزریق دارو مربوط باشد. احتمال دیگر برای اثر بروموکریپتین بر روی ترشح اسید، احتمال اثر بروموکریپتین بر سطح گاسترین خون است. در این مورد، گزارشی نشان می‌دهد که مصرف خوراکی بروموکریپتین در انسان، تا ۶ ساعت پس از مصرف آن هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری در سطح گاسترین ایجاد نکرده است [۱۹]. بنابراین با توجه به اینکه از شروع تزریق بروموکریپتین تا پایان آزمایش، مدت ۱۸۰ــ۱۵۰ دقیقه طول می‌کشید، احتمال تغییر سطح گاسترین کم است. ما قبلاً نشان دادیم که بروموکریپتین، بطور وابسته به زمان و وابسته به دوز سبب افزایش سطح گلوکز خون در موش سوری می‌شود همچنین گزارش شده است که تحریک گیرندهٔ D_2 موجب افزایش گلوکز خون در Rat می‌شود [۲۱ و ۶]. از طرف دیگر Uvnas و همکاران در سال ۱۹۹۶ گزارش کردند که تحریک گیرنده D_2 با بروموکریپتین در Rat موجب هیپرگلیسمی نخواهد شد [۲۴]. با توجه به اینکه هیپرگلیسمی موجب کاهش ترشح اسید می‌شود [۱۲] جهت اطمینان از اینکه اثر بروموکریپتین بر روی ترشح اسید ناشی از هیستامین حاصل افزایش قندخون نیست، قندخون را در زمان حداکثر ترشح اسید ناشی از هیستامین در حضور بروموکریپتین کنترل کرده و مشاهده کردید که میزان قندخون هیچ تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل ندارد.

همچنین نتایج ما نشان داد که تزریق زیرجلدی بروموکریپتین ۲mg/kg یکساعت قبل از شروع انفوزیون وریدی سالین تأثیری بر روی ترشح اسید پایه ندارد، در حالیکه گلاوین و همکاران در سال ۱۹۸۷ نشان دادند که تزریق داخل صفاقی بروموکریپتین ۲ mg/kg در Rat موجب کاهش معنی‌دار ترشح اسید پایه می‌گردد [۹]. تفاوت نتایج ما و دیگر محققین در این مورد ممکن است به اثرات وابسته به زمان بروموکریپتین مرتبط باشد. با توجه به نتایج بدست آمده در مطالعات ما، می توان احتمال داد که بروموکریپتین(در دوز بکار گرفته شده) از طریق گیرندهای غیر دوپامینی و یا زیر گروههای ناشناخته ای از گیرنده D2 غیر حساس به سولپیراد عمل کرده است.

تشکر و قدردانی

بررسی حاضر حاصل طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی میباشد و نویسندگان مقاله بدینوسیله مراتب سپاسگزاری خود را از ریاست محترم آن مرکز اعلام میدارند.

منابع

[۱] مجد شهره، بررسی تأثیرD–گلوکزداخل معدی بر هایپر اسیدیتی ناشی از پنتاگاسترین، هیستامین، و کرباکول در موش صحرایی. پایان نامه دوره کارشناسی ارشدفیزیولوژی، تهران: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۷۸.

[2] Arneric SP, Chow SA, Bhatnagar RK, Webb RL, Fischer LJ, Long SP, Evidence that central dopamine receptors modulate sympathetic neuronal activity to alter glucoregulatory mechanisms. ***Neuropharmacol*** 23 (1984) 137-147.

[3] Barry HH, David JR, Antonio GP, Albert LL, Bromocriptine potentiation of gastric acid secretion in cats. ***Clin Endocrinol*** 5 (1976) 723 – 729.

[4] Carl JV, Anna MA, Eamon L, Orla P, Robert MC, Damian PO, Identification and regional distribution of the dopamine D1A receptor in the gastrointestinal tract. ***Am J Physiol Reg I*** 279 (2000) R599-R609.

[5] Cervero F, Sensory innervation of the viscera: Peripheral basis of visceral pain. ***Physiol Rev*** 74 (1994) 95-138.

www.SID.ir

[6] Chance WT, Cao L, Fischer JE, Brain 3-methoxy tyramine varies inversely with blood glucose in decapitated rats. ***Pharmacol Biochem Behav*** 32 (1989) 553 – 556.

[7] Glavin GB, Activity of selective dopamine DA_1 and DA_2 agonists and antagonists on experimental gastric lesions and gastric acid secretion. ***J Pharmacol Exp Ther*** 251 (1989) 726 – 730.

[8] Glavin GB, Dopamine: A stress modulator in the brain and gut. ***Gen Pharmacol*** 23 (1992) 1023-1026.

[9] Glavin GB, Dugani MA, Effects of dopamine agonists and antagonists on gastric acid secretion and stress responses in rats. ***Life Sci*** 41 (1987) 1397 – 1408.

[10] Glavin GB, Hall AM, Clozapine, a dopamine DA_4 receptor antagonist, reduces gastric acid secretion and stress–induced gastric mucosal injury. ***Life Sci*** 54 (1994) 261- 264.

[11] Glavin GB, Hall AM, Central and peripheral dopamine D_1/DA_1 receptor modulation of gastric secretion and experimental gastric mucosal injury. ***Gen Pharmacol*** 26 (1995) 1277-1279.

[12] Hirano T, Niijima A, Effects of 2–deoxy–D–glucose, glucose, and insulin on efferent activity in gastric vagus nerves. ***Experientia*** 36 (1980) 1197–1200.

[13] Kebabian JW, Two dopamine receptors: Biochemistry, Physiology and Pharma cology. ***Life Sci*** 35 (1984) 2281-2296.

[14] Macnaughton W, Wallace J, A role for dopamine as an endogenous protective factor in the rat stomach. ***Am J physiol*** 96 (1989) G 972–980.

[15] Mezey E, Eisenhofer G, Hansson S, Harta G, Hofman BJ, Gallatz K, Palkovits M, Hunyady B, Non-neuronal dopamine in the gastointestinal system. ***Clin Exp Pharmachol P*** 26 (1999) S 14-22.

[16] Nishikawa H, Yokotani K, Fujiwara M, Catecholamine receptors involved in the inhibitory effects of dopamine on vagally stimulated gastric acid secretion and mucosal blood flow in rats. ***J Pharmcol Exp Ther*** 240 (1987) 966 –971.

[17] Penner S, Smyth D, Glavin G, Effects of neuropeptide Y and [leu^{31}, pro^{34}] neuropeptide Y on experimental gastric lesion formation and gastric secretion in the rat. ***J Pharmacol Exp Ther*** 266 (1993) 339-343.

[18] Ray A, Henk PG, Sullivan RM, The central amygdala and immobilization stress induced gastric pathology in rats: neurotensin and dopamine. ***Brain Res*** 409 (1987) 398-402.

[19] Roberto C, Daniela G, Carlo F, Bromocriptine, gastric acid autput, and gastrin secretion. ***The Lancet*** 21 (1977) 902.

[20] Sakaguchi T, Sandoh N, Enhanced gastric acid secretion induced by gastrin can be suppressed by glucose injected into the portal vein in rats. ***Biochem Pharmachol*** 48 (1994) 205-206.

[21] Saller CF, Kreamer LD, Glucose concentrations in brain and blood: regulation by dopamine receptor subtypes, ***Brain Res*** 549 (1991) 235 – 240.

[22] Samini M, Moezi L, Jabarizadeh N, Tavakolifar B, Shafaroodi H, Dehpour AR, Evidences for involvement of nitric oxide in the gastroprotective effect of bromocriptine and cyclosporine A on water immersion stress-induced gastric lesions. ***Pharmacol Res*** 46, 6 (2002) 519-523.

[23] Soll AH, Secretagogue stimulation of aminopyrine accumulation by isolated cannie parietal cells. ***Am J Physiol*** 238 (1980) G 366-G375.

[24] Uvans moberg K, Ahlenius S, Alster P, Effect of selective serotonin and dopamine agonists on plasma levels of glucose, insulin, and glucagon in the rat. Neuroendocrinol 63 (1996) 269 – 274.

Archive of SID

www.SID.ir