

## بررسی اثر دریافت آلومینیوم بالا بر ترشح اسید معده القا شده توسط تحریک الکتریکی عصب واگ در موش صحرایی

دکتر غلامرضا کمیلی\* دکتر صالح زاهدی اصل\*\* دکتر محمد کاظم غریب ناصری\*\*

### چکیده

بعضی از ترکیبات حاوی آلومینیوم سالهاست که به عنوان آنتی اسید مصرف می‌شوند. با توجه به نقش محوری کلسیم در مکانیسم ترشح اسید و اثر مهار آلمینیوم بر کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ، در این مطالعه اثر دریافت آلومینیوم بالا بر ترشح اسید معده تحریک شده ناشی از تحریک الکتریکی عصب واگ مورد بررسی قرار گرفت. در موشهای صحرایی پس از بیهوشی (Nesdonal 60, mg/kg) و لوله گذاری معده، در ناحیه گردن اعصاب واگ راست و چپ بدقت از شریان کاروتید جدا شده و سپس قطع می‌شد. ضربان قلب قبل و بعد از قطع واگ ثبت می‌شد. پس از واگتومی دو طرفه در ناحیه گردن، ابتدا ترشح اسید پایه اندازه‌گیری شده، سپس انتهای محیطی یکی از رشته‌های قطع شده واگ (چپ یا راست) با محرک الکتریکی (۱۲ ولت، ۴ هرتز، بمدت ۱۵ دقیقه) تحریک می‌شد. از شروع تحریک واگ تا برگشت مقدار اسید به حد پایه، مقدار اسید در فواصل ۱۵ دقیقه‌ای با تکنیک wash out اندازه‌گیری می‌شد. دو دقیقه قبل از تحریک بار دوم، آلومینیوم (۱۰ یا ۵۰ میکروگرم بازای کیلوگرم) از ورید دم تزریق شده و مجدداً از شروع تحریک تا برگشت اسید به حد پایه، ترشح اسید اندازه‌گیری شد. آنالیز آماری با استفاده از Paired t-test انجام شد.

در گروه اول، تحریک واگ ترشح اسید را بطور معنی‌داری افزایش داده (از  $3/5 \pm 0/12$  به  $35/4 \pm 2/3$  میکرومول در ۱۵ دقیقه) ( $P < 0/0001$ ) و تزریق آلومینیوم تاثیر قابل ملاحظه‌ای نداشت. در گروه دوم، تزریق آلومینیوم توانست ترشح اسید را در پاسخ به تحریک واگ بطور معنی‌داری کاهش دهد ( $P < 0/001$ ). بنظر می‌رسد که اثر مهار آلمینیوم بر ترشح اسید معده بصورت وابسته به دوز می‌باشد. همچنین آلومینیوم علاوه بر نقش بافوری در ترشح اسید، موجب کاهش ترشح اسید معده در موش صحرایی نیز می‌شود (مجله طبیب شرق سال سوم، شماره ۲، ص ۸۷ تا ۹۱، تابستان ۱۳۸۰).

**کل واژه‌ها:** ترشح اسید معده، عصب واگ، آلومینیوم، موش صحرایی.

### مقدمه

سمی بالقوه برای انسان بوده<sup>(۳)</sup> و با روشن‌تر شدن اثرات آن، توجه‌فزاینده‌ای در پزشکی به آن معطوف شده است. آلومینیوم ممکن است همراه آب، غذا، دارو و یا از طریق تماس با مخاط بویائی و اپیتلیوم تنفسی و پوست وارد بدن شود. مسیر اصلی جذب آن از طریق دستگاه گوارش بوده و بعضی از هورمون‌ها (ویتامین D و PTH)

آلومینیوم فراوانترین فلز و سومین عنصر در لیتوسفر بوده که حدود ۸٪ وزن آن را تشکیل می‌دهد. این عنصر تقریباً در همه جای محیط یافت می‌شود، لذا نمی‌توان از ورود آن به بدن جلوگیری نمود.<sup>(۲،۱)</sup> گرچه موانع طبیعی سر راه ورود آن به بدن (پوست، ریه، و لوله گوارشی) مانع ورود قابل توجه آن به بدن می‌شوند. این ماده دارای خاصیت

\* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی  
\*\* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اهواز، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

سدیم ( $60\text{ mg/kg}$ ) عمل تراکئوستومی (برای جلوگیری از اختلال تنفسی و همچنین تنفس مصنوعی در صورت نیاز) انجام میشد. سپس یک برش باریک طولی در ناحیه خط میانی شکم (به طول تقریبی ۲ سانتیمتر) ایجاد شده و معده (از راه دئودنوم) با یک لوله سیلیکون (بطول تقریبی ۱۰ سانتیمتر و قطر خارجی ۲/۵ میلیمتر) لوله گذاری می شد. از این لوله برای شستشوی محتویات احتمالی معده و همچنین برای ورود مایع و جمع آوری شیره معده استفاده می شد. برای جمع آوری شیره معده از تکنیک *Wash out* استفاده شده و اندازه گیری اسید معده با روش تیتراسیون اتوماتیک (به کمک هیدروکسید سدیم ۰/۱ مولار تا  $\text{PH}=7$ ) انجام میشد. جمع آوری شیره معده برای اندازه گیری ترشح اسید با فواصل هر ۱۵ دقیقه یکبار انجام شده و اندازه گیری مقدار اسید بلافاصله و دردمای آزمایشگاه انجام شده است. سپس در ناحیه گردن، اعصاب واگ را به آرامی از تنه شریان کاروتید جدا نموده، بگونه ای که قطعه ای بطول تقریبی یک سانتیمتر از عصب در دسترس باشد. بدنبال نیم ساعت استراحت (*recovery*)، بصورت دوطرفه در ناحیه گردن واگوتومی نموده از تحریک الکتریکی انتهای محیطی یکی از اعصاب واگ برای تحریک ترشح اسید استفاده میشد. ابتدا بمدت نیم ساعت ترشح اسید پایه (بعد از واگوتومی) اندازه گیری شده، سپس یکی از اعصاب واگ را توسط یک جفت الکتروود نقره ای با مشخصات: ۱۲ ولت، ۴ هرتز،  $\text{width}=1\text{ms}$ ، بمدت ۱۵ دقیقه تحریک کرده و اندازه گیری ترشح اسید معده با فواصل ۱۵ دقیقه ای تا بازگشت مقدار اسید به حد پایه (قبل از تحریک) ادامه می یافت. آلومینیم بصورت وریدی ( $50\text{ }\mu\text{g/kg}$  و  $10$ ) از طریق ورید دمی استفاده شد. آزمایشات بصورت *Paired t-test* انجام شده، نتایج به صورت  $\text{Mean}\pm\text{SE}$  بیان و  $P<0/05$  معنی دار تلقی شده است.

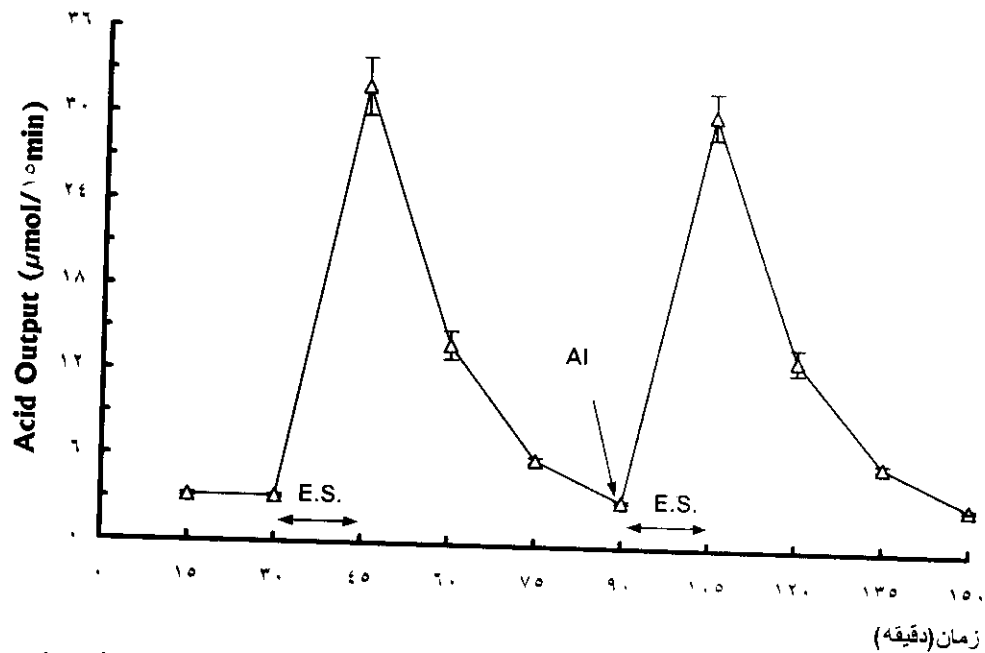
## یافته ها

در یک گروه ( $n=8$ )، تحریک واگ ترشح اسید معده

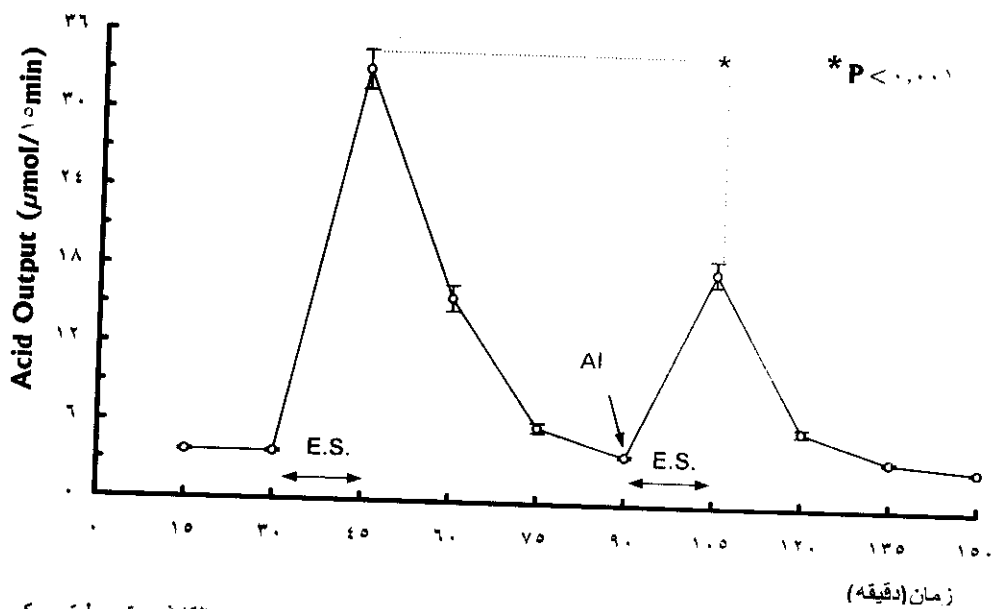
جذب روده ای آن را افزایش می دهند.<sup>(۴)</sup> آلومینیوم پس از جذب، در پلاسما عمدتاً به ترانسفرین و به مقدار کمتر به آلبومین (بصورت وابسته به دوز) متصل می شود.<sup>(۵)</sup> دریافت روزانه خوراکی آلومینیوم از طریق غذاها و آب آشامیدنی حدود ۲۰ - ۳ میلیگرم برآورد شده و این مقدار در بیمارانی که آنتی اسید مصرف می کنند، به حدود ۵ گرم در روز می رسد.<sup>(۳)</sup> مکانیسم اثر آلومینیوم دقیقاً مشخص نشده، ولی بنظر میرسد که با اثر برکانالهای یونی غشا (بویژه کانالهای کلسیم حساس به ولتاژ) اثرات خود را اعمال می نماید. اثرات عمده و شناخته شده آلومینیوم در بدن شامل: تغییرات رفتاری، تاخیر در رشد و کندی مهارتهای حرکتی، تغییرات سلولی در هیپوکامپ، اثر بر یادگیری شرطی، کاهش رهایش نوروترانسمیترها، کاهش حافظه، کم خونی میکروسیتیک و... می باشد.<sup>(۶،۷)</sup> در سالهای اخیر شواهدی مبنی بر وجود ارتباط بین آلومینیوم و آلزایمر بدست آمده است.<sup>(۸)</sup> در بیماران مبتلا به نارسائی مزمن کلیه، غلظت پلاسمائی آلومینیوم از حد نرمال بیشتر بوده، همچنین در این بیماران، علیرغم افزایش غلظت گاسترین خون، ترشح اسید معده کمتر از افراد طبیعی است.<sup>(۹)</sup> با توجه به شواهد متعددی مبنی بر اثرمهار آلو مینیوم برکانالهای کلسیمی حساس به ولتاژ و با عنایت به نقش کلسیم در ترشح اسید معده در این مطالعه سعی شده است تا اثر افزایش حاد غلظت آلومینیوم بر ترشح اسید معده در موشهای صحرائی مورد بررسی قرار گیرد.

## روش کار

در این مطالعه برای تحریک ترشح اسید معده از تحریک الکتریکی عصب واگ استفاده شده است. بدین منظور موشهای صحرائی (۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم) قبل از انجام آزمایشات در شرایط کنترل شده (نور و دما) قرار داشته و ۲۴ ساعت قبل از شروع آزمایش از دریافت غذا محروم می شدند.<sup>(۱۰)</sup> در زمان آزمایش، پس از بیهوشی با تیوپنتال



نمودار ۱- اثر تزریق وریدی آلومینیوم (۱۰ میکروگرم / کیلوگرم) بر ترشح اسید معده القا شده توسط تحریک الکتریکی (E.S.) عصب واگ در موش صحرایی (تعداد = ۸ سر).



نمودار ۲- اثر تزریق وریدی آلومینیوم (۵۰ میکروگرم / کیلوگرم) بر ترشح اسید معده القا شده توسط تحریک الکتریکی (E.S.) عصب واگ در موش صحرایی (\*P < .001، تعداد = ۸ سر).

شدید به تحریک واگ امری طبیعی بنظر میرسد. نتایج تجربه حاضر نشان دهنده پاسخ ترشحاتی یکسان معده به تحریک واگ چپ و راست میباشد که قبلا نیز این امر نشان داده شده است.<sup>(۱۲)</sup> گرچه مشخصات تحریک واگ میتواند بر شدت پاسخ معده اثر بگذارد. ادامه ترشح بالای اسید بعد از قطع تحریک واگ، احتمالا مربوط به تداوم حضور گاسترین در گردش خون و یا هیستامین میباشد. با توجه به اینکه آلومینیم در گروه اول ( $10 \mu\text{g/kg}$ ) نتوانسته بر ترشح اسید اثر بگذارد (نمودار ۱) ولی در گروه دوم پاسخ ترشحاتی معده را به تحریک واگ کاهش داده (نمودار ۲) بنظر میرسد که اثر آلومینیم وابسته به دوز باشد. با توجه به نتایج بدست آمده میتوان گفت که آلومینیم ممکن است اثر مهاری خود را بر ترشح اسید ناشی از تحریک واگ، از طریق کاهش رهایش نوروترانسمیترها (از جمله استیل کولین) و یا اثر مستقیم بر سلولهای پاریتال اعمال نماید. همچنین نتایج این بررسی نشان میدهد که آلومینیم علاوه بر نقش بافری، توانائی کاهش ترشح اسید را نیز دارد.

### سپاسگزاری

این مطالعه با استفاده از امکانات گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی اهواز انجام شده که بدینوسیله از همکاری مسئولین گروه دانشکده پزشکی اهواز تشکر میگردد.

رابطه معنی داری افزایش داده (از  $3/5 \pm 0/12$  به  $35/4 \pm 2/3$  میکرومول در ۱۵ دقیقه ( $P < 0/0001$ ) و تزریق آلومینیم ( $10 \mu\text{g/kg}$ ) تاثیر قابل ملاحظه ای بر ترشح اسید معده نداشت (نمودار ۱). در گروه دوم ( $n=8$ ) نیز تحریک واگ همانند گروه قبل ترشح اسید را افزایش داده و تزریق آلومینیم ( $50 \mu\text{g/kg}$ ) توانست ترشح اسید معده را در پاسخ به تحریک الکتریکی واگ بطور معنی داری کاهش دهد ( $P < 0/0001$ ) (نمودار ۲). همچنین دریک گروه نیز اثر تحریک واگ چپ و راست بایکدیگر مقایسه شد که تفاوت معنی داری نداشت (نتایج نشان داده نشده است).

### بحث

مقدار ترشح اسید معده در پاسخ به تحریک الکتریکی واگ بطور چشمگیری افزایش یافته (تقریباً برابر) که این امر نشان دهنده تحریک شدید و چند جانبه ترشح اسید در پاسخ به تحریک واگ میباشد. تحریک واگ علاوه بر اثر مستقیم بر سلولهای پاریتال، ترشح اسید را از طریق افزایش ترشح گاسترین و هیستامین نیز افزایش می دهد.<sup>(۱۱)</sup> با توجه به گسترش رشته های هرکدام از اعصاب واگ در بیش از نیمی از معده، تقاطع تعدادی از فیبرهای واگ قبل از ورود به معده و همپوشانی نسبی فیبرهای واگ راست و چپ، پاسخ

### References

- 1- Busselberg D, Platt B, Michael D, et al. Mammalian voltage - activated calcium channel currents are blocked by  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  and  $\text{Al}^{3+}$ . *J Neurobiology* 1994;71:1491-7.
- 2- Domingo JL. Reproductive and developmental toxicity of aluminum : A review. *Neurotoxicol teratol* 1995;17:515-21.
- 3- Wilhelm M, Jager D, Ohnesorge FK. Aluminum Toxic kinetics. *Pharmacol Toxicol* 1990;66:4-9.
- 4- Randall ME. Aluminum toxicity in an infant not on dialysis. *Lancet* 1983;1:1327-8.
- 5- Habs H, Simon B, Thiedmann KU, et al. Aluminum , environmental health criteria. *World Health Organization* 1997,1-80.

- 6- Exley CH, Birchall D. *The cellular toxicity of aluminum. J Theor Biol* 1992;159:83-98.
- 7- Hewitt CD, Savory J, Wills MR. *Aspects of aluminium toxicity. Clinics in laboratory Medicine* 1990;10:403-22.
- 8- Mjoberg B, Hellquist E, Mallmin H, et al. *Aluminium, Alzheimer's disease and bone fragility. Acta Orthop Scand* 1997;68:511-4.
- 9- Ravelli AM. *Gastrointestinal function in chronic renal failure. Pediatr Nephrol* 1995;9:756-62.
- 10- Yang H, Ache Y. *Substance P in dorsal vagal complex inhibits medullary TRH- induced gastric acid secretion in rats. Am J Physiol* 1997;272:987-93.
- 11- Debas HT, Carvajal SH. *Vagal regulation of acid secretion and gastrin release. Yale J Biol Med* 1994;67:145-51.
- 12- Berthoud HR, Laughton WB, Powley L. *Vagal stimulation - induced gastric acid secretion in the anesthetized rat. J Autonomic Nervous System* 1986:193-203.