نقش گیرنده های آدرنرژیک وD_2 دوپامینرژیک در اثرات بروموکریپتین بر ترشح اسید معده ناشی ازهیستامین درموش بزرگ سفیدآزمایشگاهی نر

علی قنبری[۱](Ph.D)، افسانه الیاسی[۲](Ph.D) ، حسینعلی صفاخواه [*۱](M.Sc)

۱- *دانشگاه علوم پزشکی سمنان، مرکز تحقیقات و گروه فیزیولوژی*

۲- *دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب*

چکیده

سابقه و هدف: یکی از مهم‌ترین عوامل ایجاد زخم گوارشی ترشح زیاد اسید معده است. دوپامین و آگونیست‌های آن دارای نقش حفاظتی در معده می‌باشند. در این پژوهش نقش گیرنده‌های آدرنرژیک و D_2 دوپامینرژیک در اثر بروموکریپتین بر ترشح تحریک شده‌ی اسید معده ناشی از هیستامین مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۹۳ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم استفاده شد. پس از بیهوشی با مخلوط کتامین و زایلازین، ورید ژوگولار جهت انفوزیون هیستامین و نای جهت تراکئوستومی و جلوگیری از خفه شدن حیوان در دسترس قرار گرفت. جهت ورود سالین فیزیولوژیک و خروج ترشحات معده به ترتیب یک کانولی پلی اتیلنی از طریق مری و یک لوله پلی اتیلنی از محل اتصال معده –دئودنوم درون معده قرار داده شد. به مدت ۲ ساعت هر ۱۰ دقیقه ۲میلی لیتر سالین فیزیولوژیک از طریق لوله مروی وارد و از لوله معدی- دئودنومی خارج و pH محلول سنجیده، با استفاده از سود ۰/۱ نرمال تیتر و میزان اسید به صورت میکرواکی والان به ازای هر ۱۰ دقیقه گزارش شد.

یافته‌ها: انفوزیون وریدی هیستامین به میزان ۰/۸ mg/۱۰۰g/h منجر به افزایش معنی دار در ترشح اسید معده گردید که در دقیقه ۳۰ شروع و تا پایان آزمایش ادامه یافت. استفاده از بروموکریپتین (آگونیست گیرنده های D_2 دوپامین) ۸ mg/kg قبل از انفوزیون وریدی هیستامین موجب کاهش معنی دار ترشح اسید ناشی از هیستامین گردید. همچنین تزریق دومپریدون (آنتاگونیست محیطی گیرنده های D_2) و پروپرانولول (آنتاگونیست گیرنده های بتا آدرنرژیک) قبل از بروموکریپتین اثر تضعیفی بروموکریپتین بر ترشح اسید ناشی از هیستامین را بطور معنی داری تشدید کرد.

نتیجه‌گیری: اثر بروموکریپتین بر ترشح اسید ناشی از هیستامین احتمالا از طریق گیرنده‌های دوپامینی D_2 و بتا آدرنرژیک اعمال نمی‌گردد.

واژه‌های کلیدی: ترشح تحریک شده‌ی اسید، بروموکریپتین، هیستامین، گیرنده‌های آدرنرژیک، گیرنده D_2 دوپامینی

مقدمه

اسید معده یکی از عوامل عمده ایجاد بیماری زخم معده است و یکی از مهم‌ترین روش‌های درمان این بیماری، کاهش اسیدیتی معده می‌باشد [۱]. خونریزی بخش فوقانی دستگاه گوارش که شایع‌ترین علت آن زخم معده است، یک وضعیت تهدید کننده زندگی است که نیازمند درمان فوری می‌باشد [۲]. تحقیقات سال‌های اخیر نشان داده که درمان عفونت حاصل از باکتری گرم منفی هلیکوباکتر پیلوری به طور چشم‌گیری به کاهش خون‌ریزی از معده کمک می‌کند [۳]. گزارش‌ها نشان می‌دهد که هلیکوباکتر پیلوری، ان- آلفا- متیل هیستامین (N-

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۳۳۲۱۶۴۰ نمابر: ۳۳۳۵۴۱۸۶ - ۰۲۳

Email: safakhah@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۲/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۳/۲۰

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-13]

α-methylhistamine) را تولید می‌کند که یک متابولیت غیر معمول هیستامین بوده و به عنوان یک محرک ترشح اسید در معده عمل می‌کند [۴]. از طرف دیگر گزارش شده که اسید و پپسین زخم معده را تشدید می‌کند و همچنین محیط اسیدی موجب جلوگیری از اجتماع پلاکت‌ها شده و فیبرینولیز را افزایش می‌دهد و به این ترتیب از تشکیل لخته جلوگیری می‌نماید [۵]. کاهش ترشح اسید و افزایش pH محتویات معده به تثبیت لخته کمک کرده و در بهبود زخم و جلوگیری از خون‌ریزی نقش مهمی ایفا می‌کند، بنابراین یکی از راه‌کارهای مهم برای درمان زخم معده کاهش ترشح اسید معده می‌باشد [۷].

شواهد فراوانی وجود دارد که نشان می دهد CNS نقش به سزایی در تعدیل عمل‌کرد دستگاه گوارش و پاسخ به صدمه دارا است [۷]. در این رابطه تعدادی از پپتیدها و نوروترانسمیترها مطرح هستند که پاسخ ترشحی معده را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهند که یکی از آن‌ها دوپامین است [۸و۹]. مطالعات نشان داده‌اند که آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های دوپامین اثر تعدیلی بر زخم معده اعمال می‌کنند [۱۰]. گزارش شده که بروموکریپتین به عنوان آگونیست گیرنده‌های شبه D_2 دوپامینی با اثر آگونیستی بر گیرنده های α_2 نورون‌های پس عقده‌ای کلینرژیک از زخم معده حاصل از ایندومتاسین جلوگیری می‌کند [۱۱]. ما قبلاً نشان دادیم که بروموکریپتین موجب کاهش ترشح اسید معده ناشی از هیستامین در موش صحرایی می‌شود [۱۲] اما مکانیسم عمل‌کرد آن کاملاً روشن نیست. با توجه به تداخل عمل‌کرد سیستم‌های کاته‌کولآمینی دوپامینرژیک و آدرنرژیک و این‌که بعضی از اثرات دوپامین از طریق اتصال به گیرنده‌های آدرنرژیک ایجاد می‌گردد [۱۳ و ۱۴]، در این مطالعه اثر دومپریدون (آنتاگونیست محیطی گیرنده‌های D_2 دوپامینی)، پروپرانولول (آنتاگونیست گیرنده‌های β آدرنرژیک) و پرازوسین (آنتاگونیست گیرنده‌های $\alpha 1$ آدرنرژیک) بر ترشح اسید معده ناشی از هیستامین در حضور بروموکریپتین مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

حیوانات. در این مطالعه از ۹۳ سرموش سفید بزرگ آزمایشگاهی از نژاد ویستار که از انستیتو پاستور ایران تهیه شده و در حیوان‌خانه مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان تحت شرایط نور ۱۲ ساعت روشنایی و درجه حرارت ۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شد استفاده گردید. حیوانات از ۲۴ ساعت قبل از آزمایش از غذا محروم می‌شدند ولی آب کافی در دسترس آنها قرار داشت. تمام روش‌های جراحی مطابق با استانداردهای مراقبت و کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد و ملاحظات اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی طبق استانداردهای دانشکده پزشکی سمنان صورت گرفت. همگی موش‌ها از جنس نر بوده و میانگین وزنی آن‌ها ۲۰±۲۰۰ گرم بود. ۴ سر از حیوانات حین بیهوشی و جراحی مردند.

داروها. داروهای استفاده شده در این مطالعه عبارت بود از: هیستامین، بروموکریپتین(آگونیست گیرنده های D2 دوپامینی)، دومپریدون(آنتاگونیست محیطیD2) ، سولپیراید (آنتاگونیست مرکزی D2)، پروپرانولول (آنتاگونیست گیرندهای بتا)، پرازوسین (آنتاگونیست گیرندهای آلفا-۱).

بروموکریپتین۶۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین تزریق می‌گردید. داروهای آنتاگونیست (سولپیراید، دومپریدون، پرازوسین و پروپرانولول) ۳۰ دقیقه قبل از بروموکریپتین تزریق گردید. کل زمان آزمایش ۱۲۰ دقیقه بود که ۲۰ دقیقه اول جهت پایدار شدن ترشح معده در نظر گرفته می‌شد. به جز هیستامین که انفوزیون وریدی شد، بقیه داروها به صورت زیر جلدی تزریق گردید.

هیستامین (Sigma) جهت انفوزیون وریدی در سالین فیزیولوژیک حل شد و با سرعت ۱ میلی لیتر در ساعت انفوزیون گردید.

برای حل کردن بروموکریپتین (Sigma) از کمک حلال استفاده شد که شامل اسید تارتاریک هم وزن بروموکریپتین به اضافه یک قطره الکل اتیلیک بود که با سالین فیزیولوژیک به حجم مورد نظر رسانیده می‌شد. برای حل کردن سولپیراید (Sigma) از یک قطره اسید استیک گلاسیال به اضافه سالین استفاده می‌شد. دومپریدون (Sigma) در آب مقطر به اضافه یک قطره الکل اتیلیک حل شد و پروپرانول و پرازوسین (Sigma) در آب مقطر حل شد.

روش کار. جهت انجام جراحی از روشی که الیاسی و همکاران [۱۵] معرفی کردند استفاده شد به این ترتیب که ابتدا حیوانات با تزریق داخل صفاقی داروی بیهوشی کتامین و زایلازین به ترتیب با دوز ۱۰۰ mg/kg و ۵ mg/kg بیهوش می‌شدند. با برش پوست ناحیه گلو، وریدهای ژوگلار در دسترس قرار گرفته و نای حیوان با ایجاد منفذی روی آن به بیرون باز می‌گردید تا در حین کار ترشحات آن آسپیره شده و به این ترتیب از خفه شدن حیوان جلوگیری می‌شد. سپس با ایجاد برش در ناحیه اپیگاستر، شکم حیوان باز شده و معده دردسترس قرار می‌گرفت. جهت خارج کردن شیره معده و اسید مترشحه، یک کانول پلی‌اتیلنی از محل اتصال پیلور به

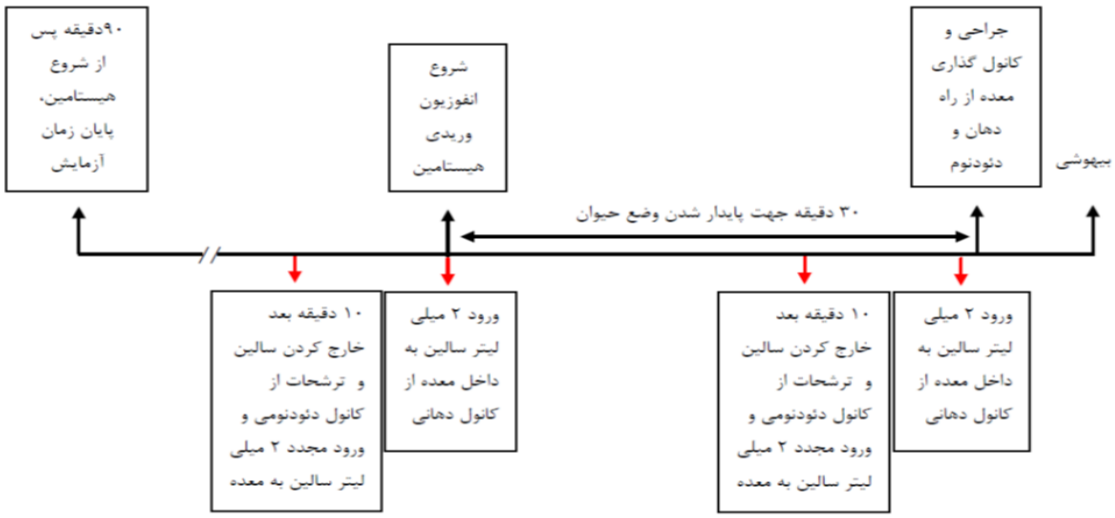
[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-13]

دئودنوم وارد معده نموده و برای اطمینان از عدم خروج ترشحات از معده به دئودنوم ، اطراف محل ورود کانول به دقت با استفاده از نخ بخیه بسته می‌شد. سپس یک کتتر پلی‌اتیلنی از راه دهان وارد معده شده تا به این ترتیب سالین فیزیولوژیک وارد معده شود. با استفاده از سالین ۳۷ درجه سانتی‌گراد معده حیوان شستشو داده می‌شد تا محلول خروجی شفاف شود بعد از ۲۰ دقیقه که جهت پایدار شدن بافت معده و رسیدن به سطح پایه در نظر گرفته می‌شد (که طی این مدت دو نمونه ۱۰ دقیقه ای از ترشحات کنترل و تیتر می‌گردید) به منظور تحریک ترشح اسید، انفوزیون هیستامین از طریق یک دستگاه پمپ انفوزیون (ساخت کارخانه Stoelting) صورت می‌گرفت. جهت انفوزیون از سرنگ ۵ cc و کاتتر Scalp vein که سوزن آن وارد ورید ژوگلار می‌شد استفاده گردید. سپس در فواصل ۱۰ دقیقه‌ای (تا مدت مورد نظر) ترشح اسید کنترل می‌گردید به این ترتیب که ۲ cc محلول سالین از لوله دهانی – معدی وارد معده و پس از ۱۰ دقیقه از کانول پیلوری آسپیره و تیتر می‌گردید.

لازم به ذکر است که درتمام مدت آزمایش با استفاده از یک ترمومتر رکتال دمای بدن حیوان اندازه‌گیری می‌شد و برای جلوگیری از افت دمای بدن حیوان از سیستم ثابت نگهدارنده دمای بدن موش (Rat temperature unit) استفاده می گردید. در پایان آزمایش حیوانات کشته می‌شدند. در ضمن ماده هیستامین جهت تحریک ترشح اسید در حداقل حجم انفوزیون می‌گردید تا تغییری در حجم خون حیوان ایجاد نگردد (۱ میلی لیتر در ساعت). ترتیب انجام بخش‌های مختلف آزمایش بصورت گرافیکی در شکل ۱ نشان داده شده است.

روش سنجش اسیدیته محلول خارج شده از معده. برای تعیین اسیدیته‌ی محلول‌های بدست آمده از معده ، pH محلول‌ها توسط pH سنج سنجیده شده و اندازه‌گیری اسید با محلول سود ۰/۰۱ نرمال تا رسیدن به pH=۷ انجام گرفت (با اندازه گیری حجم محلول استخراج شده از معده و میزان سود مصرفی با نرمالیته‌ی ذکر گردیده، طبق معادله ی N1V1=N2V2 نرمالیته‌ی اسید محاسبه می‌گردید). میزان اسید برحسب میکرواکی والان به ازای هر ۱۰ دقیقه (Eq/10 μ min) بیان گردید.

روش تحلیل داده‌ها. جهت تجزیه و تحلیل داده ها و رسم گراف‌های مربوطه از برنامه های نرم افزاری Prism و آزمون آماری Repeated measurement ANOVA دوطرفه استفاده گردید و در مواردی که اختلاف بین گروه‌ها معنی دار بود از Bonferroni Post Test استفاده گردید. نتایج بصورت میانگین ± انحراف معیار میزان ترشح اسید در مدت ۱۰ دقیقه نمایش داده شده است و در همه آزمون‌ها سطح معنی دار اختلاف‌ها P< ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

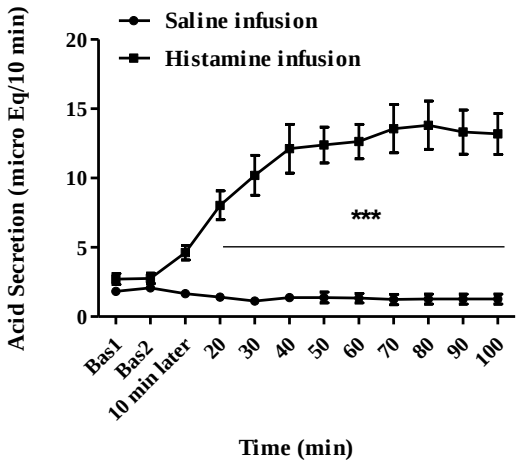


شکل ۱. ترتیب انجام آزمایش‌های مختلف بر روی حیوان

نتایج

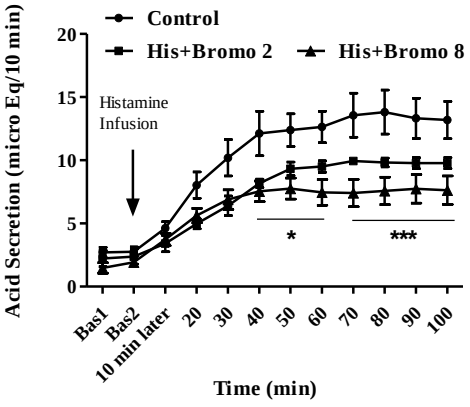
۱ – اثر هیستامین برترشح اسید معده. به منظور بدست آوردن منحنی مسیر زمانی اثر هیستامین بر روی ترشح اسید معده، هیستامین (۰/۸ mg/۱۰۰g/h) به مدت ۹۰ دقیقه انفوزیون گردید. همچنانکه شکل ۱ نشان می‌دهد میزان ترشح اسید بطور معنی‌داری نسبت به کنترل افزایش یافت (P<۰/۰۰۱). زمان شروع حداکثر ترشح اسید، در دقیقه ۴۰ مشاهده شد که تا پایان آزمایش ادامه یافت. گروه کنترل انفوزیون وریدی سالین دریافت نمود .

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-13]



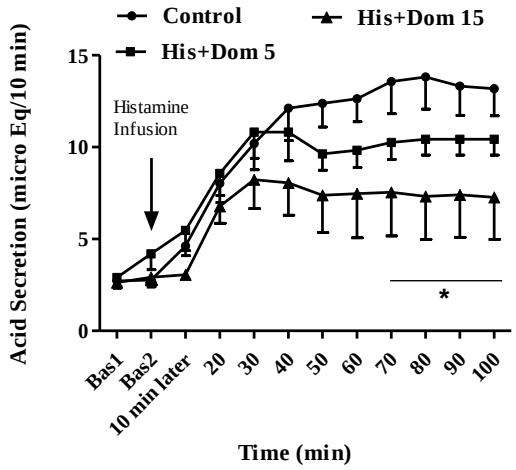
شکل ۱. منحنی سیر زمانی اثر هیستامین روی ترشح اسید معده. n= ۷.
*** P<۰/۰۰۱

۲ – اثر بروموکریپتین، آگونیست انتخابی گیرنده شبه D_2 دوپامینی، بر روی ترشح تحریک شده اسید ناشی از هیستامین. تزریق داخل صفاقی بروموکریپتین با دوز ۸ mg/kg و ۲ در دو گروه مختلف یک ساعت قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸ mg/۱۰۰g/h) انجام شد. همان طور که شکل ۲ نشان می‌دهد، دوز ۲mg/kg بروموکریپتین اثری بر ترشح اسید ناشی از هیستامین نداشت ولی دوز ۸ mg/kg ، بطور معنی داری ترشح تحریک شده اسید را نسبت به کنترل کاهش داد. این کاهش معنی دار از دقیقه ۴۰ (P<۰/۰۵) شروع و از دقیقه ۷۰ با (P<۰/۰۰۱) ادامه یافت. گروه کنترل تزریق زیر جلدی سالین فیزیولوژیک یک ساعت قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین دریافت کرد.



شکل۲ منحنی سیر زمانی اثردوز ۲ و ۸ میلیگرم بر کیلوگرم بروموکریپتین برروی ترشح تحریک شده اسید معده. n =۸ و*P<۰/۰۵ و
*** P<۰/۰۰۱

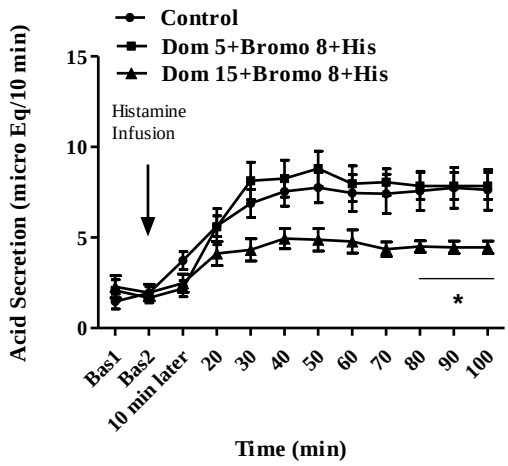
۳ – اثر دومپریدون بر ترشح اسید ناشی از هیستامین. دومپریدون در دوزهای(۵و۱۵mg/kg) در دو گروه بصورت زیر جلدی ۹۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸ mg/۱۰۰g/h) به کار رفت. همان طور که شکل ۳ نشان می‌دهد دومپریدون (۵ mg/kg) هیچ تأثیر معنی داری بر ترشح اسید ناشی از هیستامین نداشت ولی با دوز بالا (۱۵ mg/kg) ترشح اسید ناشی از هیستامین را بطور معنی داری با (P< ۰/۰۵) کاهش داد. گروه کنترل تزریق زیر جلدی سالین فیزیولوژیک را ۹۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین دریافت کرد.



شکل ۳. منحنی سیر زمانی اثردومپریدیون بر روی ترشح تحریک شده اسید ناشی از هیستامین. n=۸. *P<۰/۰۵

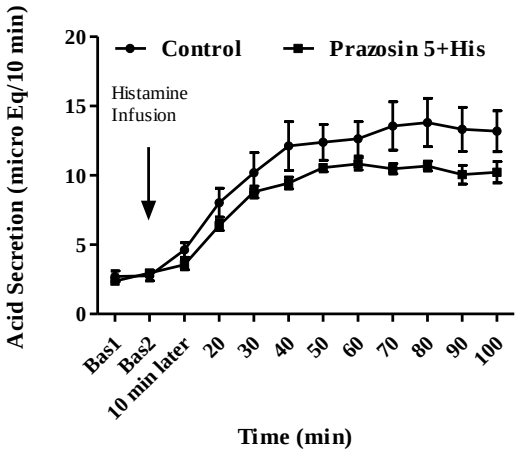
۴ – اثر دومپر یدون در حضور بروموکریپتین بر روی ترشح اسید ناشی از هیستامین. دومپریدون با دوز های (۵و۱۵ mg/kg) در دو گروه متفاوت بصورت زیر جلدی۳۰ دقیقه قبل از بروموکریپتین (۸ mg/kg) بکار رفت و۶۰ دقیقه پس از تزریق بروموکریپتین انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸ mg/۱۰۰g/h) شروع شد . همانطور که شکل ۴ نشان می دهد دومپریدیون در دوز (۵ mg/kg) اثر بروموکریپتین بر ترشح تحریک شده اسید ناشی از هیستامین را مهارنکرد ولی دومپریدون با دوز (۱۵ mg/kg) ترشح اسید ناشی از هیستامین در حضور بروموکریپتین را بطور معنی داری (P<۰/۰۵) نسبت به گروه کنترل کاهش داد، بعبارت دیگر باعث تقویت اثر مهاری بروموکریپتین بر ترشح اسید ناشی از هیستامین گردیده. گروه کنترل تزریق زیر جلدی سالین و بروموکریپتین (۸ mg/kg) را بترتیب ۹۰ دقیقه و ۶۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین دریافت کرد.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-13]



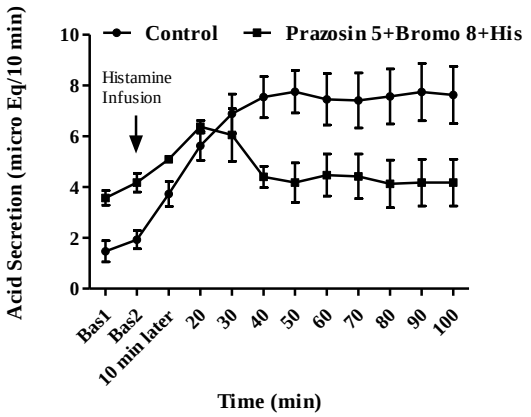
شکل ۴. اثر دومپریدون بر روی ترشح اسید ناشی از هیستامین. n=۷. *P<۰/۰۵

۵ – اثر پرازوسین، آنتا گونیست گیرنده α آدرنرژیک، بر ترشح اسید ناشی از هیستامین. پرازوسین با دوز (۵mg/kg) بصورت زیر جلدی ۹۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸ mg/۱۰۰g/h) تزریق شد. طبق شکل ۵ پرازوسین کاهش معنی داری در ترشح اسید ناشی از هیستامین ایجاد نکرد. گروه کنترل تزریق زیر جلدی سالین فیزیولوژیک را ۹۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون محرک ترشح اسید هیستامین دریافت کرد.



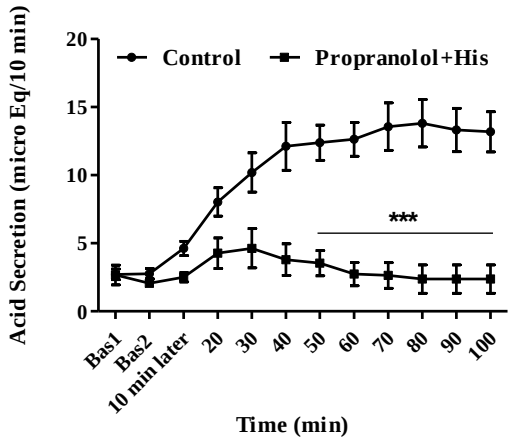
شکل ۵. منحنی سیر زمانی اثرپرازوسین بر روی ترشح اسید ناشی از هیستامین. n=۶.

۶ – اثر تزریق پرازوسین قبل از بروموکریپتین بر ترشح اسید ناشی از هیستامین. پرازوسین (۵ mg/kg) بصورت زیر جلدی۳۰ دقیقه قبل از بروموکریپتین(۸ mg/kg) تزریق شده و یک ساعت بعد از تزریق بروموکریپتین انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸ mg/۱۰۰g/h) شروع شد. همانطور که شکل ۶ نشان می دهد پرازوسین تغییر معنی داری در اثر مهاری بروموکریپتین بر ترشح اسید ناشی از هیستامین نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد. گروه کنترل تزریق زیر جلدی سالین فیزیولوژیک و بروموکریپتین را بترتیب ۹۰ دقیقه و ۶۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین دریافت کرد.



شکل ۶. اثر پرازوسین بر ترشح اسید ناشی از هیستامین در حضور بروموکریپتین. n=۸.

۷ – اثر پروپرانولول ، آنتا گونیست گیرنده βآدرنرژیک ، بر ترشح اسید ناشی از هیستامین. پروپرانولول با دوز (۵ mg/kg) بطور زیر جلدی ۹۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸ mg/۱۰۰g/h) تزریق شد. طبق شکل ۷ پروپرانولول باعث کاهش معنی دار ترشح اسید ناشی از هیستامین نسبت به کنترل گردید طوریکه ترشح اسید ناشی از هیستامین را تا حد اسید پایه کاهش داد. گروه کنترل تزریق زیر جلدی سالین فیزیولوژیک را ۹۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون محرک ترشح اسید هیستامین دریافت کرد.

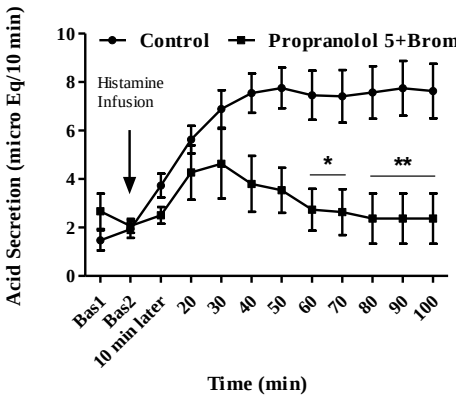


شکل۷. منحنی سیر زمانی اثرپروپرا نولول بر روی ترشح اسید ناشی از هیستامین. n=7 ***P<۰/۰۰۱

۸ – اثر پروپرانولول قبل از بروموکریپتین بر ترشح اسید ناشی از هیستامین. پروپرانولول (۵ mg/kg) بصورت زیر جلدی۳۰ دقیقه قبل از بروموکریپتین (۸ mg/kg) تزریق شده

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-13]

و یک ساعت بعد از تزریق بروموکریپتین انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸ mg/۱۰۰g/h) شروع شد. همانطور که شکل ۸ نشان می دهد پروپرانولول باعث کاهش معنی دار ترشح اسید ناشی از هیستامسن در حضور بروموکریپتین نسبت به کنترل گردید که در دقیقه ۶۰ با P<۰/۰۵ شروع و از دقیقه ۸۰ با P<۰/۰۱ تا پایان آزمایش ادامه یافت. گروه کنترل تزریق زیر جلدی سالین فیزیولوژیک و بروموکریپتین را بترتیب ۹۰ دقیقه و ۶۰ دقیقه قبل از شروع انفوزیون وریدی هیستامین دریافت کرد .



شکل ۸. اثر پروپرانولول بر ترشح اسید ناشی از هیستامین در حضور بروموکریپتین. n=۸. P<۰/۰۵ * و P<۰/۰۱ **

بحث و نتیجه‌گیری

دوپامین باعث مهار ترشح اسید معده ناشی از پنتاگاسترین [۱۶] بتانکول [۷] هیستامین و غذا [۱۸] می‌گردد.

اثرات دوپامین از طریق گیرنده‌های متعددی صورت می‌گیرد ولی مکانیسم دقیق عمل‌کرد آن در GIT کاملاً روشن نیست اما نشان داده شده است که اثرات فیزیولوژیک دوپامین در روده ممکن است از طریق α یا β آدرنوسپتورها اعمال گردد [۹]. ما در این مطالعه نشان دادیم که بروموکریپتین به عنوان آگونیست رسپتورهای دوپامینی شبه D_2 باعث کاهش معنی‌دار ترشح اسید ناشی از هیستامین می‌گردد که در منحنی سیر زمانی آن کاملاً مشخص است. در این منحنی بروموکریپتین با دوز (۰/۵mg/kg) (اطلاعات آن نشان داده نشده) و ۲ mg/kg بر ترشح اسید ناشی از هیستامین بی‌اثر بود اما در دوز (۸mg/kg) بطور معنی داری باعث کاهش ترشح اسید ناشی از هیستامین گردید، که این کاهش در زمان حداکثر ترشح اسید اتفاق افتاد. ما قبلاً نشان دادیم که بروموکریپتین بطور وابسته به زمان عمل کرده و زمانی که حدوداً ۹۰ دقیقه قبل از شروع حداکثر ترشح اسید ناشی از هیستامین تزریق شود باعث کاهش ترشح اسید می گردد [۱۲].

آزمایش با دومپریدون (آنتاگونیست گیرنده D_2 محیطی دوپامین) نشان داد که دوپریدون به تنهایی با دوز ۵ mg/kg اثری بر ترشح اسید ناشی از هیستامین ندارد و نیز اثر مهاری بروموکریپتین بر ترشح اسید ناشی از هیستامین را مهار نمی‌کند. تحقیقات قبلی نشان داده که دومپریدون با دوز ۵ اثری بر ترشح اسید ناشی از هیستامین ندارد ولی ترشح اسید ناشی از کینپیرول (آگونیست محیطی D_2 دوپامین) را مهار می‌کند [۱۷]. این نتایج نشان می‌دهد که احتمالا اثر مهاری بروموکریپتین بر ترشح اسید ناشی از هیستامین از طریق صورت نمی‌گیرد. از طرف دیگر آزمایشات ما با دوپریدون نشان داد که دومپریدون با دوز ۱۵ mg/kg باعث مهار ترشح اسید ناشی از هیستامین می‌گردد. مطالعه‌ای نشان داد که ممکن است دومپریدون با زیر گروه‌های دیگری از رسپتورهای D_2 [۱۵] یا رسپتورهای سروتونینی مانند 5HT تداخل عمل داشته باشد [۱۹] بنابراین عدم مهار اثر بروموکریپتین توسط دومپریدون ممکن است به خاطر تداخل دومپریدون با سیستم‌های سروتونینی یا زیر گروه‌های دیگر گیرنده D_2 باشد که بروموکریپتین با آنها تداخل ندارد.

ازطرف دیگر گزارش شده است که بروموکریپتین ترشح انسولین القا شده با گلوکز را مهار میکند که این اثر با استفاده از دومپریدون جلوگیری نمیشود که ممکن است علت آن اثر بروموکریپتین از طریق گیرنده های مرکزی D_2 بوده باشد یا از طریق مکانیسمی غیر وابسته به D_2 اعمال شده باشد[۲۰]. بنابراین در آزمایشات ما نیز ممکن است اثر مهاری بروموکریپتین بر ترشح اسید تحریک شده‌ی ناشی از هیستامین از طریق تحریک گیرنده های مرکزی D_2 اعمال شده باشد که توسط دومپریدون که از سد خونی- مغزی (BBB) عبور نمی‌کند[۲۱] مهار نشده است ویا مسیر جداگانه ای درگیر شده باشد.

از طرفی آزمایش‌های ما نشان داد که با افزایش دوز دومپریدون به مقادیر بالا، ترشح اسید ناشی از هیستامین بطور معنی‌داری کاهش پیدا می‌کند همچنین وقتی که قبل از بروموکریپتین بکار رفت اثر مهاری بروموکریپتین بر ترشح اسید ناشی از هیستامین بطور معنی داری تقویت شد. در این مورد گزارشی نشان داد، که عامل PD128907 که نسبت به D_3R هجده مرتبه انتخابی تر از D_2R عمل می‌کند، وقتی در مقادیر بالا به کار می‌رود بعنوان آنتاگونیست ایفای نقش می‌کند[۲۲]. بنابراین طبق نتایج ما احتمال دارد دومپریدون علاوه بر تداخل با سیستم‌های دیگر، در مقادیر بالا بعنوان یک

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-13]

عامل فارماکولوژیک عمل کرده و با زیر گروه‌های دیگری از گیرنده D_2 وارد واکنش شده و یا گیرنده‌ی D_2 نورونی و غیر نورونی (اپیتلیالی و عضلانی) را تحت تأثیر قرار داده باشد. علاوه بر این استفاده از دوزهای کمتر از 5mg/kg ممکن است نتایج متفاوتی بدست دهد که در طرحی دیگر قابل بررسی می باشد.

نتایج ما نشان داد که پروپرانولول جلوی اثر مهاری بروموکریپتین برترشح اسید ناشی از هیستامین را نمی‌گیرد. در این مورد گزارشی نشان داده که زیر گروه گیرنده β_3 آدرنرژیک دارای نقش مهاری در کنترل ترشح اسید القا شده توسط محرک‌های غیر مستقیم است [۲۳]. در این گزارش آمده که آگونیستβ_3 رسپتور یعنی BRL37344 باعث مهار ترشح اسید ناشی از پنتاگاسترین گردیده ولی آگونیست دیگر β_3 (clenbuterol) فقط با دوز بالا بر آن اثر داشت و اثرمهاری آگونیست β_3 بر ترشح اسید ناشی از پنتاگاسترین توسط آنتاگونیست غیر اختصاصی گیرنده β_3 (پروپرانولول) مهار نگردید ولی توسط آنتاگونیست اختصاصی β_3 (bupranolol) مهار شد. بنابراین احتمال دارد که در آزمایشات ما اثر کاهشی بروموکریپتین بر ترشح اسید ناشی از هیستامین از طریق تحریک رسپتور β_3 یا گیرنده‌های غیر تیپیک β صورت گرفته باشد که توسط پروپرانولول جلوگیری نگردید. از طرف دیگر با توجه به اینکه ترشح اسید ناشی از هیستامین توسط پروپرانولول به شدت کاهش یافته احتمال دیگر این است که پروپرانول با این دوز رسپتورهای β_1 در قلب را مسدود کرده طوری که برون‌ده قلبی بشدت کاهش یافته و بدنبال آن جریان خون موکوزای معده تضعیف گردیده و به این ترتیب ترشح اسید را کاهش داده است.

در مورد اثر پرازوسین بر سیستم GI مطالعاتی نشان داده که دوپامین باعث انقباض عضلات حلقوی معده خوکچه هندی می‌شود که این اثر بطور رقابتی توسط پرازوسیون بر طرف می‌گردد [۲۴] که نشان دهنده درگیری دوپامین با گیرنده های این ناحیه است. در آزمایشات ما احتمال اینکه بروموکریپتین از این طریق عمل کرده باشد کم است، زیرا پرازوسین اثر بروموکریپتین بر ترشح اسید ناشی از هیستامین را مهار نکرده است. گزارش دیگری نشان داده که اثر بروموکریپتین در کاهش فشار خون به علت اثر تحریکی آن بر گیرنده محیطی α_2 آدرنرژیک است که با استفاده از یوهیمبین به عنوان آنتاگونیست این گیرنده مهار می‌گردد[۲۵] بنابراین احتمال دارد اثر بروموکریپتین درکاهش ترشح تحریک شده اسید معده حاصل از هیستامین از طریق گیرنده های α_2 آدرنرژیک اعمال شود که با پرازوسین مهار نشده است.

نتیجه‌گیری. بطور خلاصه می توان گفت که اثر تضعیفی بروموکریپتین بر ترشح اسید معده ناشی از هیستامین احتمالا از طریق گیرنده‌های دوپامینی D2 و بتا آدرنرژیک اعمال نمی‌گردد و ممکن است از طریق زیر گروه‌های دیگر گیرنده‌ی دوپامینی خصوصاً D_3R و یا زیر گروه‌های دیگر گیرنده‌های آدرنرژیکی مانند β_3 و یا α_2 و یا حتی از طریق تداخل با سیستم‌های مرکزی یا سروتونینی و یا مسیر ناشناخته دیگر اعمال شده باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سمنان که حمایت مالی این تحقیق را بر عهده داشتند اعلام می نمایند.

منابع

[1] Sachs G, Shin JM, Hunt R. Novel approaches to inhibition of gastric acid secretion. Curr gastroen rep. 2010;12:437-447.

[2] Ghassemi KA, Kovacs TO, Jensen DM. Gastric acid inhibition in the treatment of peptic ulcer hemorrhage. Curr gastroen rep. 2009;11:462-469.

[3] Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann intern med. 2010;152:101-113.

[4] Kwiecien S, Brzozowski T, Konturek P, Konturek S, Pawlik M, Pajdo R, et al. Effect of central and peripheral actions of histamine and its metabolite N-alpha methyl histamine on gastric secretion and acute gastric lesions. J Physiol Pharmacol. 2001;52:625-638.

[5] Albeldawi M, Qadeer MA, Vargo JJ. Managing acute upper GI bleeding, preventing recurrences.Clev Clin j med. 2010;77:131-142.

[6] Hoogerwerf W, Pasricha P. Pharmacologic therapy in treating achalasia. Gastrointest endosc clin N. 2001;11:311-324.

[7] Mayer E, Tillisch K, Bradesi S. Review article: modulation of the brain–gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease. Alimen pharm therap. 2006;24:919-933.

[8] Glavin GB, Hall AM. Central and peripheral dopamine D1/DA1 receptor modulation of gastric secretion and experimental gastric mucosal injury. Gen Pharmacol: The Vascular System. 1995;26:1277-1279.

[9] Basu S, Dasgupta PS. Alteration of dopamine D2 receptors in human malignant stomach tissue. Digest dis sci. 1997;42:1260-1264.

[10] Rasheed N, Ahmad A, Singh N, Singh P, Mishra V, Banu N, et al. Differential response of A 68930 and sulpiride in stress-induced gastric ulcers in rats. Eur j pharmacol. 2010;643:121-128.

[11] 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 cyclosporin A on water immersion stress-induced gastric lesions. Pharmacol res. 2002;46:519-523.

[12] ghanbari A, Eliassi A. The effect of bromocriptine on basal and histamine-stimulated gastric acid secretion in anesthetized rats. Physiol pharmacol. 1385;10:173-181.[Persian].

[13] Ruuskanen JO, Laurila J, Xhaard H, Rantanen VV, Vuoriluoto K, Wurster S, et al. Conserved structural, pharmacological and functional properties among the three human

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-13]

and five zebrafish α_2-adrenoceptors. Brit j pharmacol. 2005;144:165-177.

[14] Zhang W-P, Ouyang M, Thomas SA. Potency of catecholamines and other L-tyrosine derivatives at the cloned mouse adrenergic receptors.Neuropharmacology. 2004;47:438-449.

[15] Eliassi A, Aleali F, Ghasemi T. Peripheral dopamine D_2-like receptors have a regulatory effect on carbachol-, histamine- and pentagastrin-stimulated gastric acid secretion. Clin Exp Pharmacol P. 2008;35:1065-70.

[16] Hersey S, Sachs G. Gastric acid secretion. Physiol Rev. 1995;75:155-189.

[17] Desai JK, Goyal RK, Parmar NS. Characterization of dopamine receptor subtypes involved in experimentally induced gastric and duodenal ulcers in rats. J pharm pharmacol. 1999;51:187-192.

[18] Mezey E, Eisenhofer G, Hansson S, Hunyady B, la e, Hoffman BJ. Dopamine produced by the stomach may act as a paracrine/autocrine hormone in the rat. Neuroendocrinology. 1998;67:336-348.

[19] Gershon MD. 5-HT (serotonin) physiology and related drugs.Curr opin gastroen. 2000;16:113-120.

[20] De Leeuw Van Weenen J, Parlevliet E, Maechler P, Havekes L, Romijn J, Ouwens D, et al. The dopamine receptor D_2 agonist bromocriptine inhibits glucose-stimulated insulin secretion by direct activation of the α2-adrenergic receptors in beta cells. Biochem pharmacol. 2010;79:1827-1836.

[21] Barone JA. Domperidone: a peripherally acting dopamine2-receptor antagonist. Ann Pharmacother. 1999;33:429-440.

[22] Li Z, Pham T, Tamir H, Chen J, Gershon M. Enteric dopaminergic neurons: definition, developmental lineage, and effects of extrinsic denervation. J neurosci. 2004;24:1330-1339.

[23] Adami M, Coruzzi G, Sotirov E, Bertini S, Soldani G. Pharmacological evidence for beta3 adrenoceptors in the control of rat gastric acid secretion. Digest Dis Sci. 2003;48:334–339.

[24] Kurosawa S, Hasler W, Torres G, Wiley J, Owyang C. Characterization of receptors mediating the effects of dopamine on gastric smooth muscle. Gastroenterology. 1991;100:1224-1231.

[25] Pijl H, Ohashi S, Matsuda M, Miyazaki Y, Mahankali A, Kumar V, et al. Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2000;23:1154-1161..

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-13]

Role of adrenoceptors and dopamine D_2 receptors in the effects of bromocriptine on histamine -induced gastric acid secretion in male rat

Ali Ghanbari (Ph.D)[1], Afsaneh Eliassi (Ph.D)[2], Hossein Ali Safakhah (M.Sc)[*1]
1 – Research Center of Physiology and Dept. of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
2 – Neuroscince Research Center and Dept. of Physiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 3 Mar 2014; Accepted: 10 Jun 2014)

Introduction: Gastric acid secretion is one of the most important causes of peptic ulcer. Dopamine and its agonists have a protective role in the stomach. In the present study the role of α1 and β adrenoceptors and dopamine D_2 receptors in the effects of bromocriptine on histamine-induced gastric acid secretion were evaluated.

Materials and Methods: 93 Male Wistar rats weighing between 180-220 g were used. After the induction of anesthesia with ketamine/xylazine, for histamine infusion and tracheostomy, jugular vein and trachea were exposed respectively. For injecting physiologic saline and removing gastric secretion a polyethylene tube and a cannula was inserted into the stomach through esophagus and pyloroduodenal junction respectively. Every 10 minute 2 milliliter Physiological saline was introduced and removed through esophagial and pyloro duodenal tube respectively during 2 hour period of experiment. pH of removed solution was detected, using 0.1 N NaOH was titrated and then acid content was reported as μEq/10 minute.

***Results*:** Gastric acid secretion was increased significantly 30 minute after histamine (0.8 mg/100g/h) infusion and remained high throughout experimental period. Administration of bromocriptine as a dopamine D_2 receptor agonist (8 mg/kg) before histamine infusion significantly decreased stimulated gastric acid secretion. Domperidone (peripheral D_2 receptor antagonist) and or propranolol (β adrenoceptor antagonist) injection before bromocriptine prominently augmented effect of bromocriptine on histamine-stimulated gastric acid secretion.

Conclusion: It is possible that effect of bromocriptine on histamine-stimulated gastric acid secretion does not mediated via D_2 dopaminergic and β adrenergic receptors.

Keywords: Gastric acid secretion, Bromocriptine, Histamine, Adrenoceptors, D_2 receptor

* Corresponding author. Fax: +98 23 33354186; Tel +98 9123321640
safakhah@yahoo.com

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-13]

How to cite this article:
Ghanbari A, Eliassi A, Safakhah H. Role of adrenoceptors and dopamine D2 receptors in the effects of bromocriptine on histamine -induced gastric acid secretion in male rat. koomesh. 2014; 16 (1) :103-110
URL http://koomeshjournal.semums.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-1-53&slc_lang=en&sid=1