**مجله علمی ـ پژوهشی زیست‌شناسی جانوری تجربی**
سال ششم، شماره اول، پیاپی بیست و یکم، تابستان ۱۳۹۶ (۴۳-۳۵)

# اثر تزریق داروهای سولپیراید و بروموکریپتین به داخل هسته شکمی میانی هیپوتالاموس بر ترشح بزاق در موش صحرایی

**فاطمه شهبازی***
استادیار، فیزیولوژی جانوری، دپارتمان زیست‌شناسی،
دانشگاه پیام نور، تهران
(تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۱/۲ – تاریخ تصویب: ۱۳۹۶/۵/۲۹)

**چکیده**

اساس این مطالعه بر این مبنا بود که آیا داروهای آنتی‌سایکوز که افراد تحت مراقبت‌های بالینی مصرف می‌کنند، همانند سولپیراید بلوک‌کننده گیرنده $D_2$ دوپامینی و بروموکریپتین تحریک‌کننده گیرنده $D_1$ دوپامینی قادرند روی ترشح غدد برون‌ریز دستگاه گوارش، به‌ویژه غده بزاقی تأثیر داشته باشند. آیا تغییرات ترشح بزاق حاصل اثرات اولیه داروهای مصرف شده است یا اینکه به دنبال گرسنگی، تشنگی و گوارش مواد غذایی در دهان است. در این مطالعه ۷۰ سر موش صحرایی تحت بیهوشی عمومی زیر دستگاه استرئوتاکس قرار گرفتند و به ۷ گروه تقسیم شدند: یک گروه کنترل، دو گروه شم a و b که حلّال دارویی دریافت می‌کردند، دو گروه سولپیراید (داروی آنتی سایکوز، آنتاگونیست گیرنده $D_2$ دوپامینی) با دوزهای ۴ و ۸ میکروگرم، یک گروه بروموکریپتین (آگونیست گیرنده‌های $D_1$ و $D_2$ دوپامینی) با دوز ۲۵ میکروگرم و یک گروه مختلط که سولپیراید ۸ میکروگرم را همراه با بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم دریافت می‌کردند. در این مطالعه میزان ترشح بزاق برحسب حجم (میلی لیتر) اندازه‌گیری می‌شد و سپس با استفاده از برنامه نرم‌افزار آماری SPSS گروه‌ها با یکدیگر مقایسه شدند (تست ANOVA). یافته های مطالعه نشان داد که گروه سولپیراید ۴ میکروگرم نتوانست ترشح بزاق را افزایش دهد، اما گروه سولپیراید ۸ میکروگرم و گروه مختلط به‌طور معنی‌داری حجم بزاق را افزایش می‌دادند. بروموکریپتین (۲۵ میکروگرم) به تنهایی نتوانست ترشح بزاق را به‌طور معنی‌دار افزایش دهد، اما همراه با سولپیراید ۸ میکروگرم قادر به افزایش معنی‌داری در ترشح بزاق شد. بنابراین سیستم دوپامین موجود در هسته شکمی میانی هیپوتالاموس اثرات قابل توجهی در ترشح غدد برون‌ریز دستگاه گوارشی دارد.

**واژه‌های کلیدی:** سولپیراید، بروموکریپتین، ترشح بزاق، گیرنده دوپامینرژیک، هسته شکمی میانی هیپوتالاموس.

E-mail: fatemehs2011@gmail.com

# The Effect of Sulpiride and Bromocriptine Injection into Ventromedial Nucleus of hypothalamus on the Saliva Secretion in the Rat

**Fatemeh Shahbazi***
Assistant Professor, Department of Biology,
Payame Noor University, Tehran, Iran
(Received: Jan. 22, 2016 - Accepted: Aug. 20, 2017)

## Abstract

The goal of this study was to find out whether the change in saliva secretion is the primary effects of these agents or there are subsequences of taking food, lick, swallowing and digestion in the mouth. In this study, 70 rats were stereotaxically implanted under urethane anesthesia. The rats were divided into 7 groups: one control group, two sham groups given medicine solvents, two sulpiride groups (4 µg and 8 µg), one bromocriptine group (25 µg) and a mixed group: sulpiride 8 µg along with bromocriptine 25 µg. In this study, saliva secretion was gathered from submandibular glands by cannulas and measures then volume of secretion by using SPSS program the groups were compared (Test Anova). The saliva secretion was not significantly different between all groups except sulpiride 8 µg group and a mixed group which showed significant differences in the saliva secretion. This study showed that sulpiride (8 µg) could increase saliva secretion, while sulpiride (4 µg) couldn't increase saliva secretion. Bromocriptine (25 µg) could not affect saliva secretion. However, bromocriptine (25 µg) along with sulpiride 8 µg significantly increased saliva secretion. So the dopaminergic system of the VMN has a considerable effect on the secretion the exocrine glands in the digestive system.

**Keywords:** Bromocriptine, Dopaminergic Receptor, Sulpiride, Saliva Secretion, Ventromedial Hypothalamus.

**مقدمه**

غـدد بزاقـی دهـان، شامـل سه غده اصلی است که مجرای آنها به داخل دهان باز می‌شوند؛ مجرای زیر زبانی (Rivinus)، مجرای تحت فکی (Wharton) و مجرای بناگوشی که معروف به (Stensen) است. برخی محرک‌ها همانند تماس غذا با حفرهٔ دهان، دیدن غذا، بوئیدن، شنیدن نام غذا و صدای غذا خوردن سبب ازدیاد ترشح بزاق می‌شوند (Beverly *et al*., 1995). از نظر بافت‌شناسی، خوشه‌های غدد بزاقی به سه دسته اصلی تقسیم می‌شوند: سروزی، موکوسی و سروزی- موکوسی (مختلط). غدد بناگوشی از نوع سروزی و غدد زیرزبانی و تحت فکی از نوع مختلط بوده که در غدد زیرزبانی، اکثریت خوشه‌ها از نوع موکوسی و در غدد تحت فکی از نوع سروزی است. در انسان ۷۰ درصد کلّ بزاق از غدد تحت فکی، ۲۵ درصد از غدد بناگوشی و ۵ درصد از غدد زیرزبانی سـرچشمـه می‌گیـرد (Beverly *et al*., 1995)، بنابراین، در این مطالعه به‌دلیل اینکه اکثر ترشحات بزاق دهان حاصل غدد تحت فکی است، بدین وسیله بزاق این غده جمع‌آوری شد و از لحاظ حجمی مورد بـررسی و ثبـت قـرار گرفـت. اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک غدد بزاقی، هر دو سبب تحریک ترشح بزاق می‌شوند (Tandler *et al*., 1998)، امّا اثرات پاراسمپاتیک قویتر و پایدارتر است (Carruba *et al*., 1985). فیبـرهـای پیـش‌عقـده‌ای پـاراسمپاتیـک از هسته‌های بزاقی فوقانی و تحتانی شروع شده و از آنجا فیبرهای مربوط به غدد بناگوشی از طریق عصب زبانی- حلقی وارد عقده اوتیک شده و فیبرهای مربوط به غدد تحت فکی و زیرزبانی از طریق اعصاب بزاقی وارد غده تحت فکی می‌شود. هسته‌های بزاقی فوقانی و تحتانی در پل مغز واقع بوده و پیام‌های عصبی خود را از بخش قدامی هیپوتالاموس که پاراسمپاتیکی است دریافت می‌کنند (Gallacher *et al*., 1983).

از لحاظ فیزیولوژی، اولین اندام سیستم گوارشی که روی هضم مواد غذایی اثر می‌گذارد، بزاق دهان است که حاوی آنزیم‌های آمیلاز، مالتاز و پتیالین بوده و روی قندها، پروتئین‌ها و چربی‌ها اثر می‌گذارد. ترشح بزاق تحت کنترل سیستم عصبی مرکزی است، به نحوی که سیستم عصبی پاراسمپاتیک اثر خود را با آزاد کردن استیل کولین و اتصال آن با گیرنده‌های کولینرژیک نوع موسکارینی موجود در غدد بزاقی انجام می‌دهد. ترشح بزاق، حاصل انقباض سلول‌های میواپتلیال مجاری آسینی و بین کانالی است که با فشار، مایع بزاق را به بیرون هدایت می‌کنند (Lung *et al*., 2003). ارتباط بین دستگاه گوارش (دهان، معده، روده‌ها، طحال و کبد) و سیستم عصبی مرکزی بـا مکانیسـم‌ها و فراینـدهای فیـزیولوژی همچون متابولیسم، تشنگی، گرسنگی، هموستاز گلوکز، سیری و برخی تعاملات و تعادلات سیستم گوارشی همراه است (Ahima *et al*., 2001). هسته ونترومدیان یا شـکمـی میـانـی (VMN) یکـی از هسته‌هـای هیپوتالاموس است که مصرف غذا را کنترل و میزان دریافت انرژی را تنظیم می‌کند و همچنین این هسته در بروز رفتارهای تغذیه‌ای همچون لیسیدن، جویدن، مـکیـدن و بلـع نقـش دارد (Cone., 1999). هیپوتالاموس جانبی نیز با گرسنگی درگیر است؛ به‌طوری‌که تخریب این ناحیه میزان دریافت غذا را کاهش می‌دهد و تحریک آن میل و اشتیاق به غذا را افزایش می‌دهد. از طرف دیگر، تحریک هسته شکمی میانی، میل و اشتیاق به غذا را کاهش می‌دهد. نشان داده شده است که تخریب VMN سبب تولید بیش از حد لپتین، پرخوری، افزایش سطح انسولین پلاسما و چاقی در موش‌های صحرایی می‌شود (Feldman *et al*., 1997). VMN بـا سیـسـتـم دوپـامیـنـرژیـک توبرانفاندیبولار در ارتباط است و احتمالاً نقش مهمی در ترشح غدد برون‌ریز دستگاه گوارشی و رفتارها و عادات تغذیـه‌ای ایفـا می‌کنـد (Baptista *et al*., 1997). دوپامین یکی از نوروترانسمیترهای مغزی است که با تشنگی، گرسنگی، جستجوی غذا، دریافت غـذا، ترشـح بـزاق، ترشـح اسیـد معـده، ترشـح غده

پانکراس و تنظیم مرکزی غذا خوردن و نوشیدن سر و کار دارد. مطالعه گیرنده‌های بیان ژنی mRNA گیرنده‌های $D_1$ و $D_2$ دوپامینی در VMN، هیپوتالاموس جانبی و آدنوهیپوفیز 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 مانند لیسیدن، جاری شدن بزاق و مکیدن در موش‌های چاق، نقش ویژه داشته باشد (Fetissov *et al.*, 2002). سولپیراید (داروی آنتی‌سایکوز) آنتاگونیست گیرنده‌های $D_1$ و $D_2$ دوپامینی است که تزریق آن به داخل صفاق، منجر به هیپرفاژی و چاقی در حیوانات می‌شود (Yoshica *et al.*, 1989). در یک مطالعه، تزریق سولپیراید به داخل هیپوتالاموس برای ۷۵ دقیقه، میزان دریافت غذا و رفتارهای تغذیه‌ای را اعم از جستجوی غذا، لیسیدن، مکیدن و بلعیدن را افزایش داده است (Bern & Levy, 2012)، اما تزریق داخل مغزی بروموکریپتین (آگونیست گیرنده‌های دوپامینی) جستجوی غذا، رفتارهای تغذیه‌ای و دریافت غذا را کاهش داده است (Feldman *et al.*, 1997). سیستم دوپامینرژیک تا حدودی توانایی دارد که در گونه‌های مختلف از طریق تحریک یا مهار گیرنده‌های دوپامینی میزان استرس را تعدیل کند و همچنین رفتارهای تغذیه‌ای را تحت‌الشعاع قرار دهد (Rasheed *et al.*, 2012). برای یافتن نقش احتمالی مشتقات دوپامینی در فاز سفالیک ترشح بزاق و با توجه به پیشگیری از عوارض دهانی همچون جاری شدن بزاق، خشکی دهان، آفت دهان، جوش زدن لثه‌ها، پوسیدگی دندان‌ها و اختلالات چشایی در افرادی که داروهای آنتی‌سایکوتیک مصرف می‌کنند، بدین جهت این مطالعه روی هسته VMN هیپوتالاموس انجام شد زیرا این هسته، در منطقه مرکزی هیپوتالاموس واقع است و یکی از هسته‌های مهم و دخیل در ترشحات غدد برون‌ریز دستگاه گوارش محسوب می‌شود. این هسته دارای گیرنده‌های زیادی است که گیرنده‌های نوع دوپامینی در آن به وفور مشاهده می‌شوند.

## مواد و روش‌ها

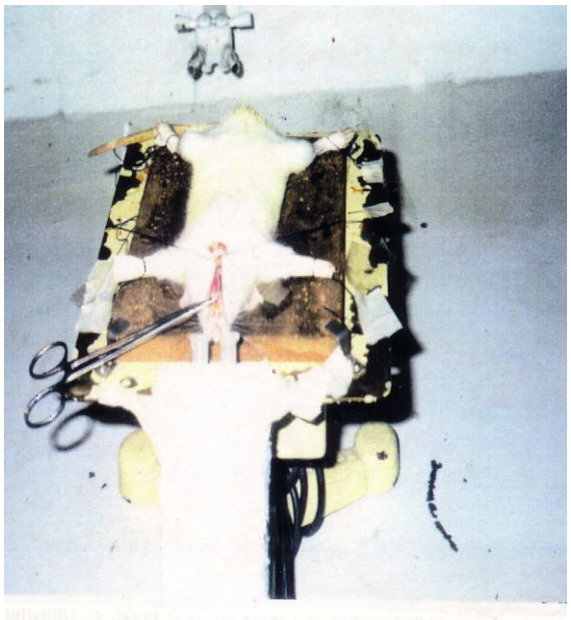
حیوانات در این مطالعه که از نوع تجربی و بنیادی است، تعداد ۷۰ سر موش صحرایی بالغ نر با وزنی در حدود ۲۰±۳۰۰ گرم تهیه شده از مؤسسه رازی حصارک شهر کرج مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات در حیوان‌خانه نگهداری می شدند و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی – ۱۲ ساعت تاریکی اعمال شد.

### آماده‌سازی

حیوانات قبل از عمل جراحی ناشتا بودند و فقط آب در اختیار آنها بود. بعد از بیهوشی کامل توسط داروی اورتان (یک میلی گرم/ کیلوگرم وزن موش) با تزریق داخل صفاقی، حیوانات در زیر دستگاه استرئوتاکس قرار می‌گرفتند و به صورت یکطرفه داروی سولپیراید با دوزهای ۴ و ۸ میکروگرم و همچنین داروی بروموکریپتین با دوز ۲۵ میکروگرم برای یکبار به داخل هسته VMN تزریق می‌شدند و در هر نوبت آزمایش فقط یکبار دارو تزریق می‌شد. برای رسیدن به استخوان جمجمه، پوست سطح ناحیه بین چشم و لوب پس‌سری به منظور پیدا کردن نقاط برگما و لامبدا با تیغ برداشته می‌شد. در این مطالعه، VMN مورد بررسی و تحت کانولا قرار گرفت و برای پیدا کردن محل دقیق تزریق دارو با استفاده از اطلس پاکسینوس این کار انجام شد (Paxinos *et al.*, 2004). برای جمع‌آوری بزاق نیز بعد از تزریق داروها به داخل هسته مزبور، بلافاصله حیوان را از دستگاه جدا کرده و روی میز جراحی فیکس می‌شد. سپس با گیره زبان حیوان بالا نگه داشته می‌شد تا منافذ غدد تحت فکی در طرفین بند زبان مشاهده شوند (Feldman *et al.*, 1997). آنگاه با کمک سوزن تمیز به آهستگی غشای نازک و ظریف پوشش روی منفذ را سوراخ کرده و دو عدد کانول با قطر ۸ لامبدا و

با طول مناسبی که از دهان خارج می‌شد، وارد سوراخ غدد تحت فکی راست و چپ می‌شدند (Baptista *et al*., 1998). لازم به ذکر است که کانول باید از دهان حیوان بیرون آمده و قابل مشاهده باشد.

داروها با استفاده از تکنیک حباب و از طریق سرنگ هامیلتون (پلی اتیلن شماره ۱۰) به‌طور 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 برای ارزیابی تعیین دقیق محل تزریق، مغز اولین حیوانی که تحت جراحی قرار می‌گرفت با احتیاط و سالم خارج می‌شد، با کریستال ارغوانی فیکس می‌شد و محلّ تزریق دارو با استفاده از دستگاه برش‌دهی مخصوص مورد مطالعه قرار می‌گرفت (Abbasnejad *et al*., 2001). برای اندازه‌گیری حجم بزاق، مقدار معین مایع جمع شده در داخل لوله را محاسبه می‌کنند؛ به‌طوری‌که با حاصل‌ضرب طول در قطر لوله می‌توان مقدار مایع را برحسب میلی‌لیتر به‌دست آورد (شکل ۱).



**شکل ۱.** ابتدا فیکس کردن موش روی میز جراحی و بستن فک تحتانی موش با نخ از دو طرف میز، سپس بالا بردن زبان با پنس و گذاشتن کانول به داخل مجرای غده تحت فکی

**اجرای پژوهش**

در این پژوهش، بعد از بیهوشی ابتدا حدود ۳/۲ میلی‌متر از ناحیه زیر افقی برشی روی جمجمه انجام شد و سپس با مختصات قدامی- خلفی ۲/۵۶ میلی‌متر، شکمی- پشتی ۸/۶ میلی‌متر و داخلی- خارجی ۰/۶ میلی‌متر محل سوراخ به منظور تزریق داروها تعیین شد. قرار گرفتن سرنگ هامیلتون به داخل جمجمه در حدود ۱۲/۵۶ از برگما تا ناحیه پس سری، ۰/۶ میلی‌متر از برگما تا خارجی و ۸/۶ میلی‌متر از سخت شامه تا عمق مغز برای ورود دارو به داخل هسته شکمی میانی مطابق با اطلس پاکسینوس بود (Rasheed *et al*., 2012).

**گروه‌بندی**

در این مطالعه موش‌های صحرایی به هفت گروه ده تایی تقسیم شدند؛ یک گروه کنترل (دارای ۱۰ سر موش بود)، دو گروه شم (هر گروه دارای ۱۰ سر موش بود) که حلّال دارویی (نرمال سالین با دوز ۰/۵ میکرولیتر بر حسب حجم) دریافت می‌کردند و چهار گروه تجربی: دو گروه سولپیراید (که هر گروه دارای ۱۰ سر موش بود) با دوزهای ۴ میکروگرم (شرکت سیگما) و ۸ میکروگرم (شرکت سیگما)، یک گروه بروموکریپتین (دارای ۱۰ سر موش بود) با دوز ۲۵ میکروگرم (شرکت سیگما) و یک گروه مختلط (دارای ۱۰ سر موش بود) که سولپیراید ۸ میکروگرم و بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم دریافت می‌کردند. به منظور جمع‌آوری و اندازه‌گیری میزان بزاق در گروه کنترل، ابتدا حیوانات را بیهوش کرده و سپس یک عدد کانول وارد سوراخ غده تحت فکی راست و یک عدد کانول وارد سوراخ غده تحت فکی چپ می‌شد و بعد از گذشت ۳ ساعت، میزان ترشح بزاق در داخل لوله‌ها جمع‌آوری و برحسب حجم (میلی‌لیتر) ثبت می‌شد. گروه شم نیز به دو زیر گروه تقسیم شد: بعد از بیهوشی در زیر گروه شم a، جمجمه حیوان باز می‌شد و تحت استرئوتاکسی قرار می‌گرفت. آنگاه حیوان از

دستگاه جدا می‌شد و کانول‌ها وارد سوراخ غدد تحت فکی می‌شدند و بعد از گذشت ۳ ساعت، میزان ترشح بزاق از داخل لوله‌ها جمع‌آوری و برحسب حجم (میلی لیتر) ثبت می‌شد. در زیر گروه شم b، پس از باز شدن جمجمه میزان ۰/۵ میکرولیتر نرمال سالین (حلّال دارو) به داخل هسته VMN با استفاده از سرنگ هامیلتون تزریق می‌شد و سپس حیوان از دستگاه جدا می‌گردید و کانول‌ها وارد سوراخ غدد تحت فکی راست و چپ می‌شدند. بعد از گذشت ۳ ساعت، با همان روش فوق جمع‌آوری بزاق ثبت می‌شد.

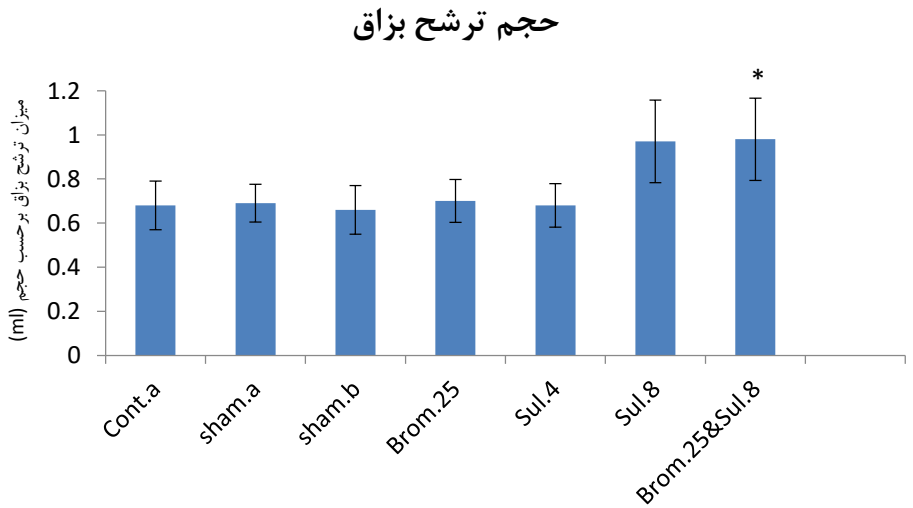
در این مطالعه، روش زیر گروه شم b برای گروه‌های تجربی انجام می‌شد و به جای نرمال سالین، داروی سولپیراید با دوزهای ۴ و ۸ میکروگرم (گروه سولپیراید)، داروی بروموکریپتین با دوز ۲۵ میکروگرم (گروه بروموکریپتین) و داروهای سولپیراید با دوز ۸ میکروگرم همراه با بروموکریپتین با دوز ۲۵ میکروگرم (گروه مختلط) تزریق می‌شد.

**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 کمّی بودند و با میانگین ± انحراف معیار نشان داده شدند. در نرم‌افزار SPSS برای مقایسه میانگین هفت گروه، از تست Anova استفاده شد و سطح اختلاف معنی‌دار این مطالعه در محدوده p≤۰/۰۵ مورد بررسی قرار گرفت.

## نتایج

اختلاف ترشح بزاق بین گروه کنترل، دو زیرگروه شم، گروه سولپیراید ۴ میکروگرم و گروه بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم معنی‌دار نبودند. اما گروه سولپیراید ۸ میکروگرم و گروه مختلط یعنی سولپیراید ۸ میکروگرم و بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم در ترشح بزاق اختلاف معنی‌داری با سایر گروه‌ها نشان دادند (شکل۲، P=۰/۰۲۱).




**شکل ۲.** میزان ترشح بزاق برحسب حجم نشان داده شده است. با توجه به نمودار، اختلاف معنی‌داری در ترشح بزاق در گروه‌های کنترل، شم (a و b)، سولپیراید (۴ میکروگرم) و بروموکریپتین (۲۵ میکروگرم) وجود ندارد. از سوی دیگر، گروه سولپیراید (۸ میکروگرم)، و گروه مختلط (سولپیراید ۸ میکروگرم همراه با بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم) میزان ترشح بزاق را به‌طور معنی‌داری افزایش دادند. در این مطالعه متغیرها کمّی هستند و با Mean ±SD نشان داده شده‌اند. سطح اختلاف معنی‌دار این مطالعه در محدوده p≤۰/۰۵ به‌صورت * نمایش داده شده است.

این مطالعه نشان داد که سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده $D_2$ دوپامینی) با دوز ۴ میکروگرم در هسته VMN نتوانست اثری روی ترشح بزاق از خود نشان دهد. از طرف دیگر، سولپیراید با دوز ۸ میکروگرم قادر بود ترشح بزاق را افزایش دهد (P=۰/۰۲۱). همچنین بروموکریپتین (آگونیست گیرنده‌های $D_1$ و $D_2$ دوپامینی) با دوز ۲۵ میکروگرم در هسته VMN نتوانست اثری روی ترشح بزاق بگذارد. از سوی دیگر، سولپیراید با دوز ۸ میکروگرم همراه بروموکریپتین با دوز ۲۵ میکروگرم (گروه مختلط) اختلاف معنی‌داری در افزایش ترشح بزاق (P=۰/۰۲۱) از خود نشان داد (شکل ۲).

## بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه فوق، اثر داروهای آنتی‌سایکوز روی هسته شکمی میانی هیپوتالاموس انجام شد که نتیجه آزمایش بدین شکل بود که تزریق آگونیست دوپامینی به داخل هسته مزبور اثری روی میزان ترشح بزاق نداشت، اما تزریق آنتاگونیست دوپامینی توانست ترشح بزاق را افزایش دهد. دوپامین عضو خانواده کاتکول آمین‌ها است که در سیستم توبرانفاندیبولار نقش مهمی در تنظیم رفتارهای تغذیه ای به‌ویژه در تنظیم مرکزی دریافت غذا، جستجوی غذا، رفتارهای تغذیه‌ای مثل لیسیدن، مکیدن، جویدن، بلع و ترشح غدد برون ریز دستگاه گوارشی دارد. در برخی مقالات مشاهده شده است که گیرنده‌های $D_2$ دوپامینی VMN نقش اساسی در کاهش اثرات بروموکریپتین روی رفتارهای تغذیه‌ای دارد (Rasheed *et al*., 2012). همچنین تزریق محیطی بروموکریپتین (آگونیست دوپامین) سبب آنورکسی و کاهش دریافت آب، غذا و کاهش وزن می‌شود و سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده $D_2$) اثرات متضادی نسبت به بروموکریپتین برای دریافت آب، غذا و تنظیم وزن از خود نشان می‌دهد (Parada *et al*., 1990). همین‌طور Baptista *et al*. (2004) نشان دادند که سولپیراید و رسپیریدون (داروهای آنتی‌سایکوتیک) به‌طور معنی‌داری وزن موش‌های صحرایی را افزایش می‌دهند و میزان دریافت غذای آنها را بالا می‌برند. بنابراین، چون سولپیراید با اثر روی مراکز سیستم عصبی قادر است میزان اشتها را افزایش دهد، شاید در همین راستا نیز بتواند با افزایش ترشح بزاق دهان، هضم و گوارش اولیه مواد غذایی را تسهیل کند. با توجه به تحقیقاتی که انجام شده است به این نتیجه رسیده‌اند که به دنبال تزریق داروی سولپیراید (داروی آنتی سایکوز، آنتاگونیست گیرنده $D_2$ دوپامینی) به داخل مغز، میزان ترشح شیره معده و میزان اسیدیته آن افزایش پیدا کرده است (Toushih *et al*., 2014). یک مطالعه دیگر نشان داد که تزریق آراشیدونیل اتانول آمید به داخل بطن مغز موش صحرایی، به‌طور معنی‌داری ترشح بزاق را از غدد تحت فکی کاهش می‌دهد (Fernandez *et al*., 2009) و در یک کار تحقیقاتی دیگر به این نتیجه رسیدند که تخریب هسته شکمی میانی و جانبی هیپوتالاموس، سبب بالا رفتن دمای بدن موش شده و از طرف دیگر باعث کاهش ترشح بزاق می‌شود (Hainsworth *et al*., 1996). همچنین برخی سیالوگوگ‌ها (تقویت‌کننده‌ها و محرکات ترشح بزاق) با تحریک گیرنده‌های موجود در هیپوتالاموس ترشح بزاق را تقویت می‌کنند (Renzi *et al*., 2002). در یک مطالعه نشان داده شده است که تزریق آنتاگونیست‌های موسکارینی همانند پیلوکارپین به داخل بطن مغز سبب کاهش ترشح بزاق می‌شود (Takakura *et al*., 2003). تحقیقات بیان کرده‌اند که تحریک الکتریکی ناحیه پره اپتیک سبب افزایش ترشح بزاق از غدد تحت فکی و زیر زبانی می‌شود (Kanosue *et al*., 1990) و تخریب منطقه قدامی بطن سوم همراه با تزریق پیلوکارپین به‌صورت داخل صفاقی سبب کاهش ترشح بزاق می‌شود (Renzi *et*

*al*., 1993). شواهد نشان داده است که تزریق آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های $D_1$ و $D_2$ دوپامینی به داخل بطن مغز، روی رفتارهای جنسی، اشتها و دریافت غذا تأثیر می‌گذارد؛ به‌طوری‌که تحریک گیرنده‌های $D_1$ دوپامینی، رفتارهای غریزی جنسی را افزایش می‌داد و سبب حرکات لیسیدن و جویدن می‌شد. از طرف دیگر، تحریک گیرنده‌های $D_2$ دوپامینی رفتارهای غریزی جنسی را کاهش می‌داد. در مطالعه مزبور نشان داده شد که اکثر رفتارهای غریزی اعم از شهوت جنسی، اشتها به غذا و رفتارهای تغذیه‌ای تحت کنترل گیرنده‌های دوپامینرژیکی است (Kleitz *et al*., 2010). نتیجه برخی فعالیت‌های پژوهشی بدین گونه است که به دنبال تزریق دوپامین به داخل هسته منزوی ساقه مغز و تحریک گیرنده‌های $D_2$ دوپامینی، رفتارهای غریزی افزایش یافته و حیوان از حالت منزوی و گوشه‌گیری خارج شده و به دنبال غذا و دریافت غذا است و از سوی دیگر، با بلوک گیرنده‌های $D_2$ هسته منزوی ساقه مغز حیوان افسرده و گوشه‌گیر شده است (Xiaojiao *et al*., 2015). افزایش ترشح بزاق، ترشح اسید معده، سایر ترشحات برون‌ریز و افزایش وزن در بیماران روانی ناشی از عوارض درمان با آنتی‌سایکوتیک‌ها و داروهای ضدافسردگی است. نقش و دخالت دوپامین مغز در حال نرمال و پاتولوژی برای دریافت غذا در انسان با مطالعه PET بررسی شده است (Akubuiro *et al*., 2013). دوپامین در افراد ناشتا و گرسنه با وزن نرمال با افزایش دوپامین خارج سلولی استریاتال ارتباط دارد که این مسئله نشان می‌دهد دوپامین با جستجو و دریافت غذا، لیسیدن، مکیدن، جویدن و ترشح غدد برون‌ریز دستگاه گوارشی دخالت دارد (Wang *et al*., 2002). در پاره‌ای مطالعات به نتیجه رسیده‌اند که فعالیت حرکتی حیوانات وابسته به تعادل بین گیرنده‌های کولینرژیکی موسکارینی و دوپامینی در سیستم مخطط می‌باشد (Brown *et al*., 1996). در یک مطالعه نیز با تزریق پیرنزپین (آنتاگونیست گیرنده موسکارینی $M_1$) به داخل بطن چپ مغز موش صحرایی، به این نتیجه دست یافتند که این دارو می‌تواند با اثر روی گیرنده‌های موسکارینی مغز و بلوک آنها، ترشح بزاق را کاهش دهد (Borella *et al*., 2008). همچنین نشان داده شده است که تحریک الکتریکی هسته آکومبنس در موش‌های صحرایی سبب آزاد شدن دوپامین شده و جستجوی غذا و رفتارهای تغذیه‌ای را افزایش داده است (Yun *et al*., 2004). نتیجه یک تحقیق نشان داد که تحریک الکتریکی هسته بزاقی ساقه مغز به صورت دو طرفه سبب ترشح بزاق می‌شود (Donaldson *et al*., 1984).

**بحث و نتیجه‌گیری**

با توجه به اینکه سولپیراید یک آنتاگونیست رسپتورهای دوپامینی است و همراه با بروموکریپتین اختلاف معنی‌داری در ترشح بزاق از خود نشان می‌دهند، به‌نظر می‌رسد که مهار گیرنده‌های دوپامینی سبب افزایش ترشح بزاق می‌شود. لذا نقش دوپامین در رفتارهای تغذیه‌ای و کاهش ترشح بزاق و در نهایت خشکی دهان و آفت دهان و لثه مؤثر است.

## 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 strategis. Trends Mol Med; 7(5): 205-208.

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): 311-322.

Baptista, T.; Contreras, Q.; Teneud, L.; Albornoz, 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.

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): 256-262.

Bern, R.M.; Levy, M.N.; (2012). Medical Physiology. (4th edition): USA-Mosby year book; 58-908.

Beverly, JL.; Beverly, MF.; Meguid, MM.; (1995). Alteration in extracellular GABA in the ventral hypothalamus of rats in recponse to glucoprivation. AmJ Physiol; 269: 1174-1178.

Brown, J.H.; Taylor, P.; Hardman, J.G.; Limbird, L.E.; (1996). The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw–Hill; 9th edition: 141-160.

Carruba, MO.; Riccardi, S.; Spano, P.; Mantegazza, P.; (1985). Dopaminergic and serotoninergic anorectics differentially antagonize insuline- and 2-DG- induced hyperphagia. Life Sci; 36(18): 1739-1749.

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 neuropsychopharmachology. United State of America. Sinauer; 239-307.

Fernandez-Solari, J.P.; Prestifilippo, P.; Vissio, M.; Ehrhart-Bornstein, S.R.; Bornstein, V.; Rettori, J.C.; Elverdin.; (2009). Anandamide injected into the lateral ventricle of the brain inhibits submandibular salivary secretion by attenuating parasympathetic neurotransmission. Brazilian Journal of Medical and Biological Research; 42: 537-544.

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): 905-910.

Gallacher, D.V.; Petersen O.H.; (1983). Stimulus-secretion coupling in mamalian salivary glands in gastrointestinal physiology. Baltimor; 28(chpt.1): 1-51.

Hainsworth FR.; Epstein AN.; (1966). Severe impairment of heatinduced saliva-spreading in rats recovered from lateral hypothalamic lesions. Science; 153: 1255-1257.

H.K. Kleitz-Nelson.; C.A. Cornil.; J. Balthazart.; G.F. Ball.; (2010). Differential effects of central injections of D1 and D2 receptor agonists and antagonists on male sexual behavior in Japanese quail. Eur J Neurosci; 32(1): 118-129.

Donaldson.; J. Mitchell.; D. Templeton.; (1984). Electrical stimulation of the salivatory nucleus in the rat. J. Physiol; 356: 1-7.

Kanosue K.; Nakayama T.; Tanaka H.; Yanase M.; Yasuda H.; (1990). Modes of action of local hypothalamic and skin thermal stimulation on salivary secretion in rats. J Physiol; 424: 459-471.

Lung, M.A.; (2003). Autonomic nervous control of myoepithelial cells and secretion in submandibular gland of anaesthetized dogs. J Physiol; 546: 837-850.

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): 961-968.

Paxinos, G.; Keith, B.; (2004). Franklin J. The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates: Gulf Professional Publishing.

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.

Renzi A.; Colombari E.; Mattos Filho TR.; Silveira JE.; Saad WA.; Camargo LA.; (1993). Involvement of the central nervous system in the salivary secretion induced by pilocarpine in rats. J Dent Res; 72: 1481-1484.

Renzi, A.; De Luca, L.A. Jr.; Menani, J.V.; (2002). Lesions of the lateral hypothalamus impair pilocarpine-induced salivation in rats. Brain Res Bull; 58: 455-459.

Takakura, A.C.; Moreira, T.S.; Laitano, S.C.; de Luca Junior, L.A.; Renzi, A.; Menani, J.V.; (2003). Central muscarinic receptors signal pilocarpine-induced salivation. J Dent Res; 82: 993- 997.

Tandler, B.; Phillips, C.J. (1998). Microstructure of mammalian salivary glands and its relationship to diet. Oral Frontiers on Biology; 10: 21-35.

Borella, T.L.; De Luca, L.A.Jr.; Colombari, D.S.A.; Menani, J.V.; (2008). Central muscarinic receptor subtypes involved in pilocarpine-induced salivation, hypertension and water intake. British Journal of Pharmacology; 155: 1256-1263.

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.

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): 601-609.

Xiaojiao, Guo.; Zongyuan, Ma.; Le Kang, L.; (2015). Two dopamine receptors play different roles in phase change of the migratory locust. Frontiers in Behavioral Neuroscience; 80(9): 1–13.

Yoshica, K.; Yoshida, T.; Wakabayashi, Y.; Nishioka, H.; Kondo, M.; (1989). Effects of exercise training on brown adipose tissue thermogenesis in overiectomised obes rats. Endocrinal Jpn; 36(3): 403-408.

Yun, I.A.; Nicola, S.M.; Fields, H.L.; (2004). Contrasting effects of dopamine and glutamate receptor antagonist injection in the nucleus accumbens suggest a neural mechanism underlying cue-evoked goal-directed behavior. Eur J Neurosci; 20(1): 249-263.