

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

اثر تزریق داروهای سولپیراید و بروموکریپتین به داخل هیپوتالاموس بر ترشح حجم شیره و اسیدیته معده در موش صحرایی

M. Toushah¹, F. Shahbazi^{2*}, M. Ghajarzadeh³, N. Vahedi Mazdabadi⁴

1. Electrophysiology Research Center, Imam Khomeini Hospital Complexes, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, 2. Department of Biology, Payame Noor University, Iran, 3. Brain and Spinal Cord Injury Research Center, Imam Khomeini Hospital Complexes, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, 4. Persian Medicine and Pharmacy Research Center, Tehran, Iran
(Received: Sep. 6, 2014; Accepted: Dec. 12, 2014)

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

۱. مرکز تحقیقات الکتروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ۲. دپارتمان زیست‌شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ۳. مرکز تحقیقات ضایعات مغزی- نخاعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ۴. مرکز تحقیقات طب و داروسازی سنتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
(تاریخ دریافت: ۹۳/۶/۱۵، تاریخ تصویب: ۹۳/۹/۲۱)

Abstract

The goal of this study was to find out whether the changes in gastric acidity and volume of secretion are the primary effects of these agents or there are subsequences of taking food and digestion. 80 rats were stereotaxically implanted under urethane anesthesia. The rats were divided into 8 groups: two control groups, two sham groups given medicine solvents, two sulpiride groups (4 μg and 8 μg), and bromocriptine group (25 μg and a mixed group: sulpiride 8μg along with bromocriptine 25μg). Gastric secretion was taken and measures the volume of secretion and gastric acidity was recorded using a pH meter. The volume of gastric secretion and gastric acidity was not significantly different between all groups except sulpiride 8μg group and a mixed group which showed significant differences in the volume and acidity of the gastric acid secretion. This study showed that sulpiride (8μg) could increase volume of gastric secretion and decrease gastric acidity, while sulpiride (4μg) neither increased gastric volume secretion nor decreased gastric acidity or acidity. Bromocriptine (25μg) could not affect gastric volume secretion and its acidity. However, bromocriptine (25μg) along with sulpiride 8μg significantly increased gastric volume secretion and its acidity.

Keywords: Sulpiride, Bromocriptine, Ventromedial hypothalamus, Gastric acidity, Dopaminergic receptor.

چکیده

هدف این مطالعه یافتن این مسئله بود که آیا تغییرات ترشح حجم شیره معده و میزان اسیدیته (pH) آن حاصل اثرات اولیه عوامل داروهای مصرف شده است یا اینکه در اثر تغییرات سطح گرسنگی، هضم و گوارش می‌باشد. در این مطالعه ۸۰ سر موش صحرایی تحت بیهوشی عمومی زیر دستگاه استرئوتاکس قرار گرفتند. حیوانات به ۸ گروه تقسیم شدند: دو گروه کنترل a و b، دو گروه شام که حلال داروها را دریافت می‌کردند، دو گروه سولپیراید (داروی آنتی سایکوز، آنتاگونیست گیرنده D₂ دوپامینی) با دوزهای ۴ و ۸ میکروگرم، یک گروه بروموکریپتین (آگونیست گیرنده‌های D₁ و D₂ دوپامینی) با دوز ۲۵ میکروگرم، و یک گروه مختلط که سولپیراید ۸ میکروگرم را همراه با بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم دریافت می‌کردند. ترشح شیره معده از لحاظ حجم اندازه‌گیری می‌گردید و ترشح اسید معده نیز با دستگاه pH متر دیجیتالی ثبت می‌گردید. گروه سولپیراید ۸ میکروگرم و گروه مختلط اختلاف معنی‌داری در حجم شیره و ترشح اسیدیته معده نشان دادند. این مطالعه نشان داد که سولپیراید (۸ میکروگرم) توانست به طور معنی‌دار حجم ترشح شیره معده را افزایش دهد و میزان اسیدیته معده را برحسب pH کاهش دهد. بروموکریپتین بتنهایی نتوانست ترشح حجم معده و اسیدیته معده را به طور معنی‌دار تحت تأثیر قرار دهد اما همراه با سولپیراید ۸ میکروگرم به طور معنی‌داری توانست حجم ترشح شیره معده را افزایش و میزان اسیدیته معده را برحسب pH کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: سولپیراید، هسته شکمی میانی هیپوتالاموس، بروموکریپتین، گیرنده دوپامینرژیک، اسیدیته معده.

مقدمه

ارتباط بین دستگاه گوارش و سیستم عصبی مرکزی با مسائل فیزیولوژی همچون هموستاز گلوکز، سیری، چاقی و عملکرد سیستم گوارشی متناظر می‌باشد (Ahima & Osei, 2001) هسته و نترومدیان (VMN) یا شکمی میانی یکی از هسته‌های هیپوتالاموس است که مصرف غذا را کنترل و میزان دریافت انرژی را تنظیم می‌کند و همچنین این هسته در بروز رفتارهای تغذیه‌ای نقش دارد (Cone, 1999). هیپوتالاموس جانبی نیز با گرسنگی درگیر است به طوری که آسیب این ناحیه میزان دریافت غذا را کاهش می‌دهد و تحریک آن میل و اشتیاق به غذا را افزایش می‌دهد. از طرف دیگر، تحریک هسته شکمی میانی (VMN) میل و اشتیاق به غذا را کاهش می‌دهد. اسید معده توسط سلول‌های جداری معده با pH در محدوده ۱/۳۵ تا ۳/۵۵ در لومن معده تولید می‌شود (Venkateshwarlu et al., 2011). نشان داده شده است که آسیب هسته VMN سبب تولید بیش از حد لپتین، پرخوری، افزایش سطح انسولین پلاسما و چاقی در موش‌ها می‌شود (Feldman et al., 1997). در ارتباط با سیستم دوپامینرژیک توبرانفان‌دیبولار است و احتمالاً نقش مهمی در ترشح حجم شیره معده و اسیدیته معده بازی می‌کند به طوری که قادر است اشتها را افزایش دهد زیرا مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک در بیماری اسکیزوفرنی سبب افزایش وزن آنان می‌شود (Baptista et al., 1998). Zendejdel et al. (2007) به این نتیجه رسیدند که تزریق گلوکز و انسولین به داخل هسته شکمی میانی هیچگونه اثری روی دریافت غذا در جوجه‌ها نشان نمی‌دهد. دوپامین یکی از نوروترانسمیترهای مغزی است که با دریافت غذا و تنظیم مرکزی خوردن و کنترل وزن بدن سر و کار دارد. مطالعه گیرنده‌های بیان ژنی mRNA

گیرنده‌های D_1 و D_2 دوپامینی در VMN، هیپوتالاموس جانبی و 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 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 (Yoshida et al., 1989). تزریق سولپیراید به داخل هیپوتالاموس برای ۷۵ دقیقه میزان دریافت غذا و رفتارهای تغذیه‌ای را افزایش داده است (Bern & Levy, 2012)، اما تزریق داخل مغزی بروموکریپتین (آگونیست گیرنده‌های دوپامینی) مصرف 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 تحت الشعاع قرار دهد و همچنین معده را از آسیب ترشحات اسیدی حفظ کند (Rasheed et al., 2012). برای یافتن نقش احتمالی مشتقات دوپامینی در فاز سفالیک بر ترشح اسید معده و با توجه به پیشگیری از عوارض گوارشی افرادی که داروهای آنتی‌سایکوتیک مصرف می‌کنند این مطالعه روی هسته VMN انجام شد.

مواد و روش‌ها

حیوانات

تعداد ۸۰ سر موش بالغ نر با وزنی در حدود 30 ± 20 گرم در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات در حیوان‌خانه نگهداری می‌شدند و سیکل ۱۲ ساعت روشنایی - ۱۲ ساعت تاریکی اعمال گردید. حیوانات قبل از عمل جراحی ناشتا بودند و فقط آب در اختیار آنها بود. بعد از بیهوشی کامل توسط داروی اورتان

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 ترشح حجم شیره معده و اندازه‌گیری میزان اسیدیته یا pH معده، گروه کنترل به دو زیر گروه تقسیم شدند. بعد از بی‌هوشی عمومی در زیر گروه کنترل a، معده باز می‌شد و حجم شیره معده با سرنگ ۳^{cc} به منظور اندازه‌گیری حجم ترشح شیره معده انجام می‌گرفت و به همین ترتیب اسیدیته معده با استفاده از pH متر دیجیتالی ثبت می‌گردید. در زیر گروه کنترل b، پس از باز کردن معده، اسفنکتر پیلور برای ۳ ساعت لیگاته گردید، سپس دوباره معده باز شده و حجم شیره معده و اسیدیته آن با همان روش فوق ثبت می‌گردید. دو گروه بودن کنترل به این منظور است که پس از تزریق داروها سه ساعت لازم است تا نتیجه مشاهده شود، لذا گروه گنترلی که دارای سه ساعت پیلور لیگاته بود با گروهی که بلافاصله بعد از باز شدن معده حجم و اسیدیته معده ثبت می‌گردید تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌داد.

گروه شم نیز به دو زیر گروه تقسیم شد: بعد از بی‌هوشی در زیر گروه شم a، حجمه باز می‌شد و تحت استرئوتاکسی در طول ۳ ساعت، برای اندازه‌گیری میزان ترشح حجم شیره معده از سرنگ ۳^{cc} و برای تعیین میزان اسیدیته آن از pH متر دیجیتالی استفاده شد. در زیر گروه شم b، پس از باز شدن حجمه، میزان ۰/۵ میکرولیتر نرمال سالین (حلال دارو) به داخل هسته VMN با استفاده از سرنگ هامیلتون تزریق می‌گردید و بعد از گذشت ۳ ساعت پروسه فوق تکرار می‌شد.

(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. در هر بار آزمایش فقط یکبار دارو تزریق می‌گردید. برای رسیدن به استخوان جمجمه، پوست سطح ناحیه بین چشم و لوب پس سری به منظور پیدا کردن نقاط برگما و لامبدا با تیغ برداشته می‌شد. در این مطالعه VMN مورد بررسی قرار گرفت و تحت کانولا قرار گرفت و به منظور تزریق دارو با استفاده از اطلس پاکسینوس این کار انجام شد (Paxinos & Keith, 2004). ابتدا حدود ۳/۲ میلی متر از ناحیه زیر افقی برشی انجام شد و سپس با مختصات قدامی- خلفی ۲/۵۶- میلی متر، شکمی- پشتی ۸/۶ میلی متر و داخلی- خارجی ۰/۶ میلی متر محل سوراخ تزریق تعیین شد. قرار گرفتن سرنگ هامیلتون به داخل جمجمه در حدود ۱۲/۵۶ میلی متر از برگما تا ناحیه پس سری، ۰/۶ میلی متر از برگما تا خارجی و ۸/۶ میلی متر از سخت شامه تا عمق مغز جهت ورود دارو به داخل هسته شکمی میانی مطابق با اطلس پاکسینوس بود (Rasheed et al., 2012).

گروه بندی

موش‌ها به هشت گروه ده تایی تقسیم شدند دو گروه کنترل a و b (که هر گروه دارای ۱۰ سر موش بود) در گروه a به محض اینکه معده باز می‌شد میزان حجم شیره و اسیدیته معده ثبت می‌گردید اما در گروه b بعد از باز کردن معده، اسفنکتر پیلور لیگاته می‌گردید و پوست شکم بخیه می‌گردید، سه ساعت بعد دوباره معده باز می‌شد و میزان حجم شیره و اسیدیته آن با همان روش فوق ثبت می‌گردید، دو گروه شم a و b (هر گروه دارای ۱۰ سر موش بود) که حلال دارویی (نرمال سالین با دوز ۰/۵ میکرولیتر

تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. متغیرها از نوع کمی بودند و با میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شدند. در نرم‌افزار SPSS برای مقایسه میانگین هشت گروه، از تست Anova استفاده گردید و سطح اختلاف معنی‌دار این مطالعه در محدوده $p > 0.05$ مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج

اختلاف ترشح حجم شیره معده بین دو گروه کنترل، دو گروه شم، گروه درمانی سولپیراید ۴ میکروگرم و گروه درمانی بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم معنی‌دار نبودند. اما گروه درمانی با سولپیراید ۸ میکروگرم و گروه مختلط یعنی سولپیراید ۸ میکروگرم و بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم در ترشح حجم شیره معده اختلاف معنی‌داری با سایر گروه‌ها نشان دادند (شکل ۱. $P=0.017$).

اختلاف میزان اسیدیته (pH) معده بین دو گروه کنترل، دو گروه شم، گروه درمانی سولپیراید ۴ میکروگرم و گروه درمانی بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم از لحاظ آماری معنی‌دار نبودند. اما گروه درمانی با سولپیراید ۸ میکروگرم و گروه مختلط یعنی سولپیراید ۸ میکروگرم و بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم در ترشح حجم شیره معده اختلاف معنی‌داری با سایر گروه‌ها نشان دادند (شکل ۲. $P=0.038$).

نتایج گروه‌های درمانی

این مطالعه نشان داد که سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده D_2 دوپامینی) با دوز ۴ میکروگرم در هسته VMN نتوانست اثری روی ترشح حجم شیره معده و میزان اسیدیته معده از خود نشان دهد. از طرف دیگر، سولپیراید با دوز ۸ میکروگرم قادر بود حجم شیره معده را افزایش دهد ($P=0.017$) و میزان pH معده را کاهش دهد ($P=0.038$). همچنین بروموکریپتین (آگونیست گیرنده‌های D_1 و D_2 دوپامینی) با دوز ۲۵ میکروگرم در هسته VMN نتوانست اثری روی ترشح حجم شیره معده و میزان اسیدیته معده بگذارد.

در این مطالعه روش زیر گروه شم b برای گروه‌های تجربی انجام می‌گردید 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 می‌شدند.

اندازه‌گیری ترشح اسید معده

قبل از تزریق دارو، حیوانات با داروی اورتان (یک میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن بدن حیوان) بصورت تزریق داخل صفاقی بیهوش می‌شدند. سطح قدامی شکمی با تیغ جراحی برش داده می‌شد و اسفنکتر پیلور برای مدت ۳ ساعت لیگاته می‌شد و برای جلوگیری از خونریزی، پوست شکم بخیه می‌گردید. پس از گذشت ۳ ساعت، پوست بخیه شده دوباره باز می‌گردید و با استفاده از سرنگ 3^{cc} ترشح حجم شیره معده و میزان اسیدیته معده با pH متر دیجیتالی ثبت می‌گردید.

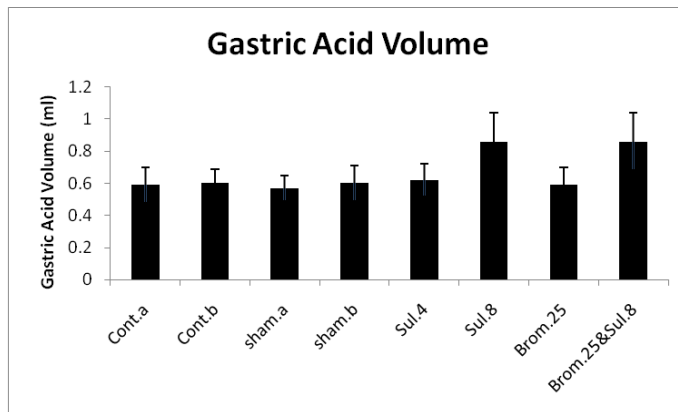
تزریق

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

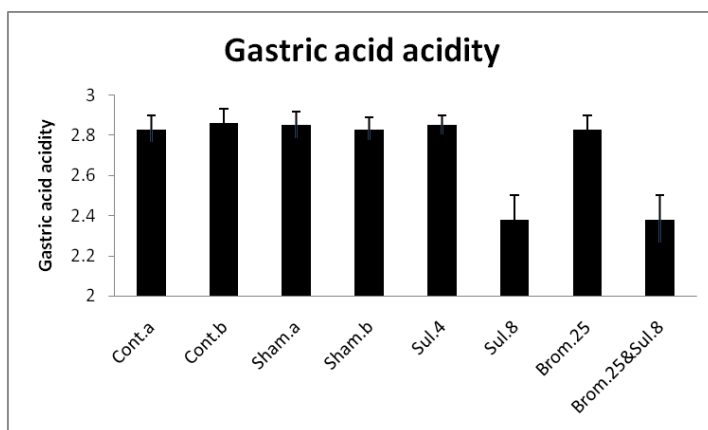
آنالیز آماری

همه داده‌ها جمع‌آوری و توسط برنامه نرم‌افزار SPSS (SPSS 18 Inc., Chicago, IL, USA) مورد

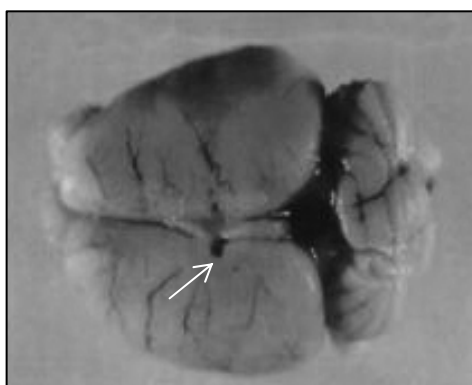
سولپیراید با دوز ۸ میکروگرم همراه بروموکریپتین با دوز ۲۵ میکروگرم (گروه مختلط) اختلاف معنی‌داری در ترشح حجم شیره معده ($P=0/017$) و اسیدیته معده ($P=0/038$) از خود نشان داد (شکل‌های ۱ و ۲).



شکل ۱. میزان حجم شیره معده در دو زیر گروه (a و b)، دو زیر گروه شم (a و b) و چهار گروه درمانی سولپیراید (۴ میکروگرم)، سولپیراید (۸ میکروگرم)، بروموکریپتین (۲۵ میکروگرم) و سولپیراید ۸ میکروگرم همراه با بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم (مختلط) را نشان می‌دهد. متغیرها کمی هستند و با $\pm SD$ نشان داده شده‌اند.



شکل ۲. میزان اسیدیته (pH) معده در دو زیر گروه (a و b)، دو زیر گروه شم (a و b) و چهار گروه درمانی سولپیراید (۴ میکروگرم)، سولپیراید (۸ میکروگرم)، بروموکریپتین (۲۵ میکروگرم) و سولپیراید ۸ میکروگرم همراه با بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم (مختلط) را نشان می‌دهد. متغیرها کمی هستند و با $\pm SD$ نشان داده شده‌اند.



شکل ۳. محل تزریق دارو به داخل هسته شکمی میانی در مغز موش را نشان می‌دهد. فلش سفید بیانگر محل تزریق است.

بحث

دوپامین عضو خانواده کاتکول‌آمین‌ها است که نقش مهمی در تنظیم رفتارهای تغذیه‌ای، بویژه در تنظیم مرکزی دریافت غذا و کنترل وزن بدن دارد. نشان داده شده است که تزریق محیطی بروموکریپتین (آگونیست دوپامین) سبب آنورکسی و کاهش دریافت آب، 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). بنابراین گیرنده‌های D_2 دوپامینی VMN نقش اساسی در کاهش اثرات بروموکریپتین روی رفتارهای تغذیه‌ای دارد (Rasheed et al., 2012). Baptista et al. (2004) نشان داد که سولپیراید و رسیپریدون (داروهای آنتی‌سایکوتیک) به طور معنی‌داری وزن موش‌ها را افزایش می‌دهند و میزان دریافت غذای موش‌ها را بالا می‌برند. بنابراین چون سولپیراید با اثر بر روی مراکز سیستم عصبی قادر است میزان اشتها را افزایش دهد شاید در همین راستا نیز بتواند با افزایش حجم شیر و اسیدپتید معده، معده را برای هضم و گوارش غذا آماده سازد.

چاقی حاصل مصرف داروهای نورولپتیک در موش‌ها به نظر می‌رسد که دریافت انرژی را بالا می‌برد و در انسان فعالیت اندوکرینی و متابولیسم کربوهیدرات را افزایش می‌دهد (Baptista et al., 1998). سیستم دوپامینرژیک نقش تنظیمی در زخم‌های گوارشی (اولسر پپتیک) تحت شرایط استرسی دارد (Lodge & Grace, 2011). بیماران پارکینسونی مستعد زخم معده بیشتری هستند زیرا در این حالت، مسیر دوپامینرژیک اختلال پیدا کرده و میزان دوپامین مغزی کاهش می‌یابد اما بیماران اسکیزوفرنی سطح دوپامین بالایی دارند و میزان زخم معده در این افراد بسیار پایین است (Ozdemir et al., 2007). در مطالعه دیگر، داروهای آنتی‌سایکوتیک به طور معنی‌داری میانگین وزن بدن و شاخص توده بدن

(BMI) را در بیماران اسکیزوفرنی افزایش داده‌اند (Patel et al., 2004). عوارض جانبی مصرف طولانی مدت داروهای آنتی‌سایکوز (اولانزاپین و رسیپریدون (Ingole et al., 2009) روی میزان وزن بدن، شاخص توده بدن و سطح قند خون در بیماران اسکیزوفرنی اثرافزایشی دارد. فاکتورهای که در چاقی افراد اسکیزوفرنی دخیل هستند شامل فاکتورهای بقاء زندگی و تثبیت زندگی همانند فقر رژیم غذایی، عدم ورزش و تحرک و افزایش وزن بدن است که به دنبال داروهای آنتی‌سایکوتیک صورت می‌گیرد. در بیماران روانی، افزایش وزن از عوارض جانبی مهمی بشمار می‌رود که به دنبال مصرف مزمن داروهای نورولپتیک حاصل می‌شود. نتیجه یک مطالعه نشان داد که استفاده طولانی مدت داروهای آنتی‌سایکوتیک در موش‌ها منجر به چاقی می‌شود. همچنین گزارش شده است که از لحاظ فارماکولوژی آنتی‌سایکوتیک‌ها (اثرات نوروژنیک و اندوکرینی) وزن بدن را تحت الشعاع قرار می‌دهند و با تحریک مستقیم اشتها، بلوک گیرنده‌های دوپامینرژیک و بلوک گیرنده‌های سروتونرژیک واقع در هیپوتالاموس جانبی سبب هیپرپرولاکتینمی می‌شوند که این امر عملکرد نورون‌های وابسته به سیری در هسته شکمی میانی و هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس را تغییر داده و در طولانی مدت اشتها را افزایش می‌دهند. سولپیراید به طور معنی‌داری سبب افزایش وزن می‌شود (Baptista et al., 1997). به طور مشابه، افزایش وزن بدن در یافته‌های ما احتمالاً حاصل افزایش ترشح حجم شیر معده و اسیدپتید معده می‌باشد که بر این اساس سولپیراید با دوز ۸ میکروگرم در هسته VMN میتواند حجم شیر معده را افزایش دهد و همچنین میزان pH معده را در طی ۳ ساعت کاهش دهد، اما بروموکریپتین آگونیست گیرنده‌های دوپامینی قادر نبود ترشح شیر معده و اسیدپتید معده را تغییر دهد. نقش و دخالت دوپامین مغز در حال نرمال و پاتولوژی جهت دریافت غذا در

تحریک هسته پاراونتریکلار باشد زیرا حرکت روده‌ها و ترشح اسید معده را افزایش می‌دهند.

نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه سولپیراید یک اتاگونوست رسپتورهای دوپامینی می‌باشد و همراه با بروموکریپتین اختلاف معنی‌داری در ترشح حجم شیره معده و اسیدیته معده از خود نشان می‌دهند، به نظر می‌رسد که مهار گیرنده‌های دوپامینی سبب افزایش در ترشح شیره معده و اسیدیته معده می‌گردد. لذا نقش دوپامین در رفتارهای تغذیه‌ای و کاهش ترشح شیره معده و اسید معده و نهایتاً کاهش وزن چشمگیر خواهد بود.

انسان با مطالعه PET بررسی شده است. دوپامین در افراد ناشتا و گرسنه با وزن نرمال با افزایش دوپامین خارج سلولی استریاتال ارتباط دارد که این مسئله نشان می‌دهد دوپامین با دریافت غذا و مصرف خوراک دخالت دارد. در افراد چاق پاتولوژیک، کاهش گیرنده‌های D_2 دوپامینی استریاتال ارتباط معکوسی با وزن فرد دارد. سیستم دوپامینی در افراد چاق میتواند منجر به افزایش مصرف غذا گردد (Wang *et al.*, 2002) Rasheed *et al.* (2010) نشان دادند که تحریک گیرنده‌های دوپامینی (D_1/D_2) فعالیت پمپ $ATPase H/K$ و سطح PGE_2 در مدل استرسی در حالات حاد و مزمن را تعدیل می‌کنند و زخم معده حاصل استرس می‌تواند ناشی از

REFERENCES

- Abbasnejad, M.; Karimian, S.M.; Zarrindast, M.R.; Faghihi, M.; & Bahram, P; (2001) The Effects of bromocriptine injection in ventromedial nucleus of hypothalamus on food and water intake as well as gain in adult male rats. *Cell J (Yakhteh)*, 3(2): 97-102.
- Ahima, R.S.; & Osei, S.Y.; (2001) Molecular regulation of eating behavior: new insights and prospects for therapeutic strategies. *Trends Mol Med*, 7(5): 205-8.
- Baptista, T.; Molina, MG.; Martinez, J.L.; de Quijada, M.; Calanche de Cuesta, I.; Acosta, A.; *et al.* (1997) Effects of the antipsychotic drug sulpiride on reproductive hormones in healthy premenopausal women: relationship with body weight regulation. *Pharmacopsychiatry*, 30 (6): 256-62.
- Baptista, T.; Contreras, Q.; Teneud, L.; 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.; *et al.* (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.
- Bern, R.M.; & Levy, M.N.; (2012) *Medical Physiology*. (4th edition): USA-Mosby year book, 58- 908.
- Cone, R.D.; (1999) The central melanocortin system and energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*, 10(6): 211-216.
- Feldman, R.S.; Meyer, J.S.; & Qenzer, L.F.; (1997) *Principles of neuropsychopharmacology*. United State of America. Sinauer, 239-307.
- Fetissov, S.O.; Meguid, M.M.; Sato, T.; & Zhang, L.H.; (2002) Expression of dopaminergic receptors in the hypothalamus of lean and obese Zucker rats and food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 283(4): R905-10.
- Ingole, S.; Belorkar, N.R.; Waradkar, P.; & Shrivastava, M.; (2009) Comparison of effects of olanzapine and risperidone on body mass index and blood sugar level in schizophrenic patients. *Indian J Physiol Pharmacol*, 53(1):47-54.
- Lodge, D.J.; & Grace, A.A.; (2011)

- Developmental pathology, dopamine, stress and schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*, 29(3): 207-213.
- Ozdemir, V.; Jamal, M.M.; Osapay, K.; Jadus, M.R.; Sandor, Z.; Hashemzadeh, M.; & Szabo, S.; (2007) Cosegregation of gastrointestinal ulcers and schizophrenia in a large national inpatient discharge database: revisiting the "brain-gut axis" hypothesis in ulcer pathogenesis. *J Investig Med*, 55(6): 315-320.
- Parada, M.A.; Hernandez, L.; Puig de parade, M.; Paez, X.; & Hobel, B.G.; (1990) Dopamin in the lateral Hypothalamus may be involved in the inhibition of locomotion related to food and water seeking. *Brain Res Bull*, 25(6): 961-8.
- Paxinos, G.; & Keith, B.; (2004) Franklin J. The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates: Gulf Professional Publishing.
- Patel, N.C.; Kistler, J.S.; James, E.B.; & Crismon, M.L.; (2004) A retrospective analysis of the short-term effects of olanzapine and quetiapine on weight and body mass index in children and adolescents. *Pharmacotherapy* 24(7): 824-30.
- Rasheed, M.; & Al Ghasham, A.; (2012) Central dopaminergic system and its implications in stress-mediated neurological disorders and gastric ulcers: Short Review. *Adv in Pharma Sci*, 1-10.
- Rasheed, N.; Ahmad, A.; Singh, N.; Singh, P.; Mishra, V.; Banu, N.; *et al.* (2010) Differential response of A 68930 and sulpiride in stress-induced gastric ulcers in rats. *Eur J Pharmacol*, 643(1): 121-128.
- Venkateshwarlu, G.; Sathis Kumar, D.; Sravan Prasad, M.; Vijay Bhasker K.; Gowrishanker, N.L.; Bhaskar, J.; *et al* (2011) Antiulcer activity of leaf extract of *Piliostigma thonningii* in Albino Rats. *Euro J Biol Sci*, 3(1): 22-24.
- Wang, G.J.; Volkow, N.D.; & Fowler, J.S.; (2002) The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert Opin Ther Targets*, 6(5): 601-9.
- Yoshida, K.; Yoshida, T.; Wakabayashi, Y.; Nishioka, H.; & Kondo, M.; (1989) Effects of exercise training on brown adipose tissue thermogenesis in ovariectomized obese rats. *Endocrinol Jpn*, 36(3): 403-408.
- Zendejdel, M.; Babapour, V.; & Asadi, S.; (2007) Effects of intracerebroventricular injections of glucose and insulin on food intake in chicken. *OFOGH-E- DANESH*, 13(1): 22-27.