تأثیر تزریق وریدی آلومینیم بر ترشح تحریک شده توسط اتساع اسید معده در موش صحرایی

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

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به نقش آلومینیم در مهار کانال‌های کلسیمی و مصرف ترکیبات حاوی آلومینیم به عنوان آنتی‌اسید، به منظور تعیین تاثیر تزریق وریدی آلومینیم (به صورت سیستمیک) بر میزان ترشح اسید معده تحریک شده توسط اتساع، این تحقیق بر روی موش‌های صحرایی بیهوش انجام گرفت.

مواد و روشها: تحقیق به روش تجربی (experimental) صورت پذیرفت و پس از بیهوشی و تراکئوستومی در کلیه موش‌ها با ۱/۵ میلی‌لیتر به ازای صد گرم از وزن بدن، ایجاد اتساع گردید. در گروه شاهد ۹ رأس و گروه‌های تجربی (در هر گروه ۸ موش) محلول سرم فیزیولوژی در معده قرار داده شد. در گروه‌های تجربی کلرور آلومینیم با غلظت‌های ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم آلومینیم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن و در گروه شاهد سرم فیزیولوژی به صورت وریدی (۰/۵ میلی‌لیتر) تجویز گردید. در فواصل ۱۵ دقیقه‌ای محتویات معده تخلیه و مقدار اسید نمونه‌ها به کمک دستگاه تیتراسیون اسید اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در گروه شاهد ترشح اسید معده نسبت به حالت پایه به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P<0/001$)، در حالی که در گروه‌های تجربی اتساع نتوانست افزایش معنی‌داری در ترشح اسید ایجاد نماید.

نتیجه گیری: به نظر می‌رسد که بعضی ترکیبات حاوی آلومینیم نه تنها دارای نقش بافری در معده (به عنوان آنتی‌اسید) هستند بلکه می‌توانند در ترشح اسید معده به صورت سیستمیک نیز اثر مهاری اعمال کنند.

واژگان کلیدی: آلومینیم، ترشح اسید معده، اتساع معده، موش صحرایی

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی اهواز

** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی اهواز، گروه فیزیولوژی

مقدمه

مسمومیت با آلومینیم عوارض مختلفی به دنبال دارد. در حال حاضر بعضی از اثرات سمی آلومینیم مانند نقش آن در انسفالوپاتی دیالیزی مشخص شده (۱) و تصور می‌شود که به عنوان یک نوروتوکسین در بیماری آلزایمر نقش داشته باشد (۵،۴،۳،۲). بالا رفتن آن در استخوان سبب استئومالاسی همراه با دیستروفی استخوان می‌شود (۸،۷،۶). مسمومیت باآن می‌تواند منجر به آنمی هیپوکروم میکروسیت (۹) و تغییر فعالیت کبد گردد (۱۰). علیرغم فراوانی آن در پوسته زمین، غلظت آلومینیم به طور طبیعی در بدن ناچیز بوده و از راههای مختلف مانند مصرف آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیم (۱۱)، انجام دیالیز در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه (CRF:Chronic Renal Failure) (۱۲) ، مواد غذایی و مصرف بعضی داروها (۷) وارد بدن می‌شود. گزارش‌هایی در مورد جذب آلومینیم از طریق اپی تلیوم بویایی، تنفسی و پوست نیز مطرح گردیده است (۱۳). در بیمارانی که مبتلا بهCRF هستند، مقدار آن در بدن بالا می‌رود (۱۴) و در این افراد ترشح اسید معده کمتر از افراد طبیعی است (۱۵). یکی از مراحل اصلی ترشح اسید معده ، مرحله گاستریک می‌باشد که مسئول ترشح ۵۰ تا ۷۰ درصد اسید معده به دنبال غذا خوردن است (۱۶). پاسخ‌های موضعی و مرکزی مرحله گاستریک ترشح معده از نوع کولینرژیک بوده و مسیرهای آوران و وابران رفلکس مرکزی در عصب واگ قرار دارند (۱۷). استیل کولین در نزدیکی سلولهای پاریتال از انتهای نورونهای کولینرژیک رها می‌شود که رهایی آن مانند سایر نوروترانسمیترها به فعالیت کانالهای کلسیمی حساس به ولتاژ وابسته است (۱۹،۱۸). کلسیم در مراحل مختلف ترشح اسید از جمله رهایی نوروترانسمیتر، ترشح هورمون‌های محرک اسیدوپپیک ثانویه بعضی از محرک‌ها در سلولهای پاریتال دخالت دارد (۲۱،۲۰). در سال‌های اخیر آلومینیم به عنوان عامل مهاری کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ (VDCCs :Voltage- Dependent Calcium Channel) مورد توجه قرار گرفته که این امر با شواهد متعددی تایید گردیده است (۲۴،۲۳،۲۲) . با توجه به نقش کلسیم در مراحل مختلف ترشح اسید و استفاده از ترکیبات آلومینیم به عنوان آنتی اسید و با در نظر گرفتن اثر مهاری آلومینیم بر کانالهای کلسیمی ، در این بررسی اثر تجویز سیستمیک آلومینیم بر ترشح تحریک شده توسط اتساع اسید معده در موش صحرایی بیهوش ، مطالعه گردید .

مواد و روشها

تحقیق به روش تجربی (Experimental) انجام گرفت . موش‌های صحرایی (Albino Rats) نر و ماده مورد استفاده با محدوده وزنی ۳۰۰-۲۰۰ گرم و میانگین وزنی ۳۰±۲۴۰ گرم در اتاق حیوانات دانشکده پزشکی اهواز پرورش یافته و با غذای استاندارد تغذیه شدند. قبل از انجام آزمایش‌ها، حیوانات به مدت ۲۴ ساعت از مصرف غذا محروم بوده ولی به آب دسترسی آزاد داشتند (۲۵). تمام آزمایش‌ها ساعت ۸ صبح شروع گردید و حیوانات با استفاده از تیوپنتال سدیم (۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به صورت داخل صفاقی) بیهوش و پس از انجام تراکئوستومی ، مری در ناحیه گردن با گره زدن بسته شد (۲۶). پس از بازکردن شکم در خط میانی (شیاری به طول تقریبی دو سانتی‌متر) یک لوله سیلیکون (قطر خارجی ۲/۵ میلی متر) از طریق دئودنوم به معده وارد و با یک گره ثابت گردید. معده چندبار با محلول سرم فیزیولوژی (دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و pH =۷) جهت تخلیه محتویات ، شستشو و برای رسیدن به وضعیت

پایدار مدت ۳۰ دقیقه به حیوان فرصت داده شد (۲۷). مقدار اسید نمونه‌ها توسط دستگاه اسید تیتراسیون مدل TTT 80 (رادیومتردانمارک) با استفاده از هیدروکسید سدیم ۰/۱ نرمال تا pH =۷ تیترومحاسبه گردید.

در گروه شاهد (۹ موش) ابتدا ترشح پایه اسید در سه مرحله ۱۵ دقیقه‌ای اندازه‌گیری و پس از تزریق وریدی سرم فیزیولوژی (حجم ۰/۵ میلی‌لیتر و pH مشابه گروه‌های تجربی) چهارمرحله ۱۵ دقیقه‌ای نیز برای ترشح تحریک شده با اتساع اندازه‌گیری می‌گردید. در گروههای آزمون (۸ رأس) نیز پس از اندازه‌گیری ترشح پایه و سپس تزریق وریدی محلول کلرور آلومینیم (غلظت‌های ۲۵ ، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم آلومینیم به‌ازای هر کیلوگرم از وزن بدن ، حجم ۰/۵ میلی‌لیتر و pH =۳/۵-۴) ترشح تحریک شده به کمک اتساع به مدت یک ساعت مورد اندازه‌گیری قرار می‌گرفت. در مرحله ترشح پایه حجم محلول وارد گردیده به معده نیم میلی لیتر بود و برای شستن معده در انتهای هر مرحله ترشح پایه از ۱/۵ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی استفاده شد. برای اتساع معده، ۱/۵ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی به ازای هر صد گرم از وزن بدن به کار می‌رفت.

در پایان آزمایش، حیوان با تزریق وریدی داروی بیهوشی با دوز بالا کشته می‌گردید. مقادیر ترشح اسید بصورت Mean±SE بیان شده و از T-test برای مقایسه نتایج استفاده گردید. P کمتر از ۰/۵ معنی‌دار مدنظر قرار گرفت.

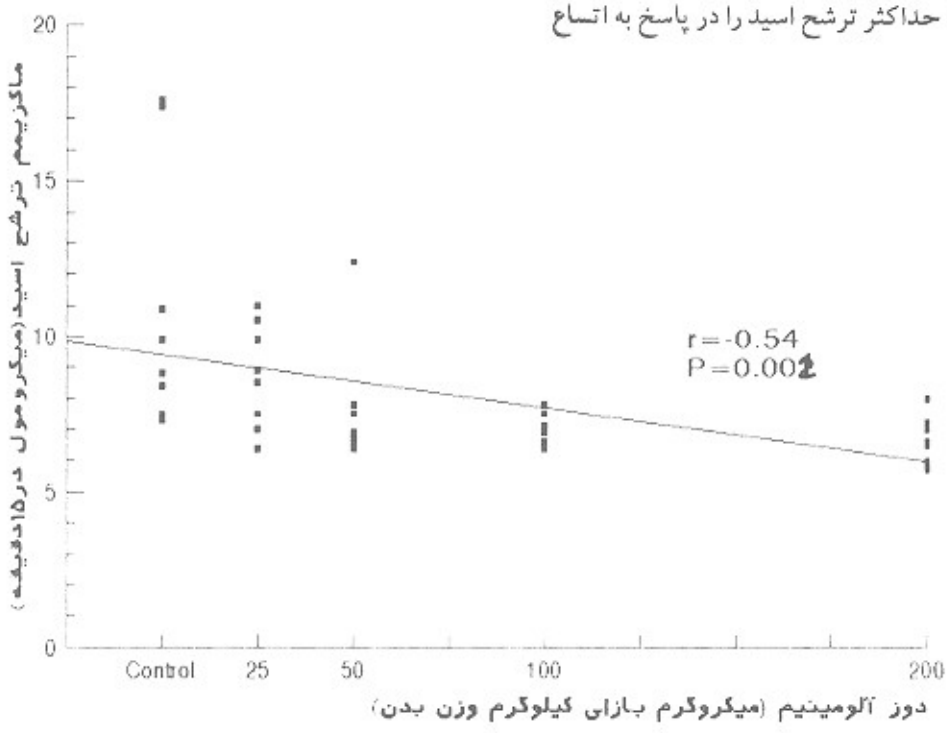
یافته‌ها

مقایسه مقدار ترشح پایه در گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌دهد. در گروه شاهد، در اثر اتساع معده ، مقدار ترشح اسید به صورت معنی داری افزایش یافت (از ۵/۴۷±۰/۴۸ به ۱۰/۶۱±۱/۲۵ میکرومول در ۱۵ دقیقه و P< ۰/۰۰۰۱) و در گروه‌های تجربی پس از تزریق وریدی آلومینیم در غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، اتساع نتوانست افزایش معنی‌داری در ترشح اسید ایجاد نماید. در طول دوره اتساع مقدار ترشح اسید در گروه تجربی (غلظت‌های موثر) به صورت معنی داری کمتر از گروه کنترل می‌باشد (P<۰/۰۰۱) (جدول ۱).

جدول ۱- میزان ترشح پایه و تحریک شده (با اتساع) اسید معده در اثر تزریق وریدی دوزهای مختلف آلومینیم در موش صحرایی بیهوش شده

شاخص‌ها / گروهها	ترشح پایه (Mean±SE)	ترشح تحریک شده با اتساع (Mean±SE) زمان (min)			
		۶۰	۴۵	۳۰	۱۵
شاهد	۵/۷۴±۰/۴۸	۹/۶±۱/۷	۹/۶±۱/۴	۱۰/۴±۱/۵	۱۰/۹۸±۱/۷
Al (۲۵ μg/kg)	۵/۳۵±۰/۳۸	۸/۹±۰/۶	۸/۸±۰/۷	۹/۳±۰/۶	۸/۵±۰/۶
Al (۵۰ μg/kg)	۵/۶۹±۰/۵۹	۶/۳±۰/۲	۶/۴±۰/۲	۶/۶±۰/۲	۷/۵±۰/۶
Al (۱۰۰ μg/kg)	۵/۵±۰/۳۵	۶/۳±۰/۳	۶/۴±۰/۲	۶/۵±۰/۲	۷/۱±۰/۲
Al (۲۰۰ μg/kg)	۵/۸±۰/۳	۵/۶±۰/۳۵	۵/۹±۰/۳	۶/۱±۰/۳	۶/۶±۰/۳

نمودار (۱) نشان می‌دهد که آلومینیم به صورت وابسته به دوز توانسته است حداکثر ترشح اسید را در پاسخ به اتساع مهار نماید ($P = ۰/۰۰۱$ و $r = -۰/۵۴$).



نمودار ۱ـ تأثیر دوزهای مختلف آلومینیم بر ماکزیمم ترشح اسید القا شده توسط اتساع معده در موش صحرایی

بحث

اتساع معده موجب افزایش ترشح پایه اسید به مقدار ۹۵ درصد گردید و کاربرد وریدی آلومینیم (در غلظت‌های بیش از ۵۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) توانست ترشح تحریک شده اسید در اثر اتساع را مهار نماید. مقدار ترشح تحریک شده با اتساع ، در حضور آلومینیم (غلظت‌های موثر) به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود($P = ۰/۰۰۱$) . در بررسی اثر آلومینیم در ترشح اسید به صورت تجربی نشان داده‌اند که مصرف درون معدی آلومینیم سبب مهار ترشح اسید در پاسخ به اتساع معده می‌گردد (۲۸). هم چنین شواهدی وجود دارد که در بیماران مبتلا به CRF که آلومینیم سرم آنها بالا است (۱۴)، ترشح اسید معده کمتر از مقدار طبیعی می‌باشدکه ممکن است این کاهش به دلیل غلظت بالای آلومینیم سرم باشد که در این صورت تا حدودی مؤید یافته بررسی حاضر خواهد بود. بعضی از ترکیبات حاوی آلومینیم از سالها پیش به عنوان آنتی اسید در درمان زخم‌های پپتیک به کار می‌روند و به نظر می‌رسد که به علت خاصیت قلیایی خود، سبب خنثی شدن اسید ترشحی می‌گردند (۲۹). مکانیسم اثر مهاری آلومینیم هدف این بررسی نبوده ولی آلومینیم می‌تواند از راههای مختلفی سبب مهار ترشح اسید معده شود. اتساع معده از طریق رفلکس واگی - واگی سبب تحریک ترشح اسید معده می‌گردد (۱۷). مسیر وابران رفلکس نیز کولینرژیک است که استیل کولین روی سلول‌های ترشح کننده گاسترین و سلول‌های پاریتال اثر گذاشته و منجر به افزایش ترشح

اسید می‌شود (۱۷). بنابراین ممکن است آلومینیم با کاهش رهایی استیل کولین از انتهای رشته‌های عصبی کولینرژیک واگ ترشح اسید را مهار کند چون در رهایی نوروترانسمیترها از انتهای رشته‌های عصبی کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ (VDCCs) نقش اصلی را به عهده دارند (۱۸،۳۰) و نشان داده‌اند که آلومینیم مهار کننده کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ است (۲۳،۲۴).

وجود کانال‌های کلسیم در سلولهای پاریتال و نیز اثر مهاری نیفیدیپین روی این سلول‌ها نشان داده شده است (۳۱). با توجه به اثر آلومینیم در مهار کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ احتمال دارد آلومینیم مانند نیفیدیپین مستقیماً مانع جریان کلسیم از طریق این کانالها گردیده و سبب مهار ترشح اسید شود. هم چنین شواهدی وجود دارد که کاربرد درون معدی آلومینیم می‌تواند از ایجاد زخم معده توسط اتانول جلوگیری نماید که این اثر به سنتز پروستاگلاندین‌ها منتسبت گردیده است (۳۲). با توجه به اثر مهاری پروستاگلاندین‌ها در ترشح اسید معده (۳۳،۳۴) شاید بتوان پیشنهاد کرد که آلومینیم تجویز شده به طور سیستمیک نیز می‌تواند با تحریک سنتز پروستاگلاندین‌ها در کاهش ترشح اسید نقش داشته باشد. بدین ترتیب نتایج حاصل از این بررسی اثر محافظتی (Protective) آلومینیم بر ایجاد زخم معده به وجود آمده با اتانول را که توسط Duchateau و همکارانش گزارش شده تایید می‌کنند (۳۲). غلظت سرمی آلومینیم حیوانات در این بررسی اندازه‌گیری نشده است و با اندازه‌گیری غلظت آلومینیم سرم در مورد غلظت موثر در گردش خون آلومینیم و نیز یافته‌ها در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی می‌توان اظهار نظر کرد.

نتایج این بررسی نشان می‌دهد که تزریق وریدی آلومینیم در ترشح اسید اثر مهاری دارد و نقش محافظتی و یا سمی احتمالی آن باید مد نظر قرار گیرد و بررسی‌های بیشتری بر روی آن صورت پذیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مسئولین دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اهواز به خاطر تامین هزینه این مطالعه تشکر و قدردانی می‌گردد.

References:

1. Lindeman RD., Trace minerals. In: Becker KL (Ed). Hormonal and Metabolic Interrelationships in Principles and Practice Endocrinology and Metabolism. London: Lippincott; 1990: 61-67.
2. Erasmus RT., Aluminium neurotoxicity in experimental animals, Thre Drug Monit. 1993; 15: 588-592.

3. Platt B. Carpenter DO. Busselberg D., Aluminum impairs hippocampal long potentiation in rats in vitro and in vivo, Epxer Neurol. 1995; 134: 73-86.

4. Good PF. Perl DP. Bierer LM., Selective accumulation of aluminum and iron in the neurofibrillary tangles of Alzheimer's diseas: A laser microprobe study, Ann Neurol. 1992; 31: 286-292.

5. Birchall JD. Chappell JS., Aluminum chemical physiology and Alzheimer's disease, Lancet. 1988; 29: 1008-1010.

6. Cherroret G. Capolaghi B. Hutin MF., Effects of postnatal aluminum exposure on biological parameters in the rat plasma, Toxicol Lett. 1995; 78: 119-125.

7. Hewitt CD. Savory J. Wills MR., Aspects of aluminum toxicity, Clin Lab Med. 1990; 10: 403-422.

8. Martin KJ. Slatopolsy E., Renal osteodystrophy, In Becker KL (Ed). Principles and Practice ofEndocrinology and Metabolism, London: Lippincott; 1990: 457-463.

9. Futton B. Jeffery EK., Heme oxygenase induction, A possible factor in aluminum-assosiated anemia, Biol Trac Elem Res. 1994; 40: 9-19.

10. Moshtaghie AA. Taher M. Fazilati M. Amozadeh H., Aluminium toxicity and change in serum parameters related to liver funtion in rats, Clin Chem Enzym Comu. 1996; 7: 187-192.

11. Kaehny WD. Hegg AP. Alfrey AC., Gasterointestinal absorption of aluminium from aluminum-containing antacids, N Engl J Med. 1977; 16: 1388-1390.

12. Aranda DSJA. Vaz-Rebelo AH. Franco M. Barga MA., Aluminum in renal insufficiecy, Rev Port Farm. 1987; 37: 9-23.

13. Wilhelm M. Jager DE. Ohnesorge F., Aluminium toxicokinetics. Pharmacol Toxicol. 1990; 66: 4-9.

14. Gluszek J. Adamczak H., Aluminum in chronic renal failure, Rocz Panstw Zakl Hig. 1993; 44: 43-48.

15. Ala Kaila K., Gastric secretion is reduced patients with CRF, Scand J Gastroentrol. 1987; 22: 1185-1192.

16. Rhoades RA. Tanner GA., Medical Physiology, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995:

534-539.

17. Debas HT. Carvajal SH., Vagal regulation of acid secretion and gastrin release, Yale J Biol Med. 1994; 67: 245-151.

18. Waterman SA., Multiple subtypes of voltage- gated calcium channels mediate transmitter release from parasympathetic neurons in the mouse bladder, J Neurosci. 1996; 16: 4155-4161.

19. Protti DA. Reisin R. Mackinley TA. Uchitel OD., Calcium channel blockers and transmitter release at the normal human neuromuscular junction, Neurology. 1996; 46: 1391-1396.

20. Borst JG. Sakmann B., Calcium influx and transmitter release in fast CNS synapses, Nature. 1996; 3: 431-434.

21. Behar J. Hitchings M. Smith RD., Calcium stimulation of gastrin and gastric acid secretion: effect of small doses of calcium carbonate., Gut. 1997; 18: 442-448.

22. Busselberg D., Calcium channels as target sites of heavy metals, Toxicol Lett. 1995 ; 82-83: 255-261.

23. Paltt B. Busselberg D., Actions of aluminum on voltage- activated calcium channel currents, Cell Mol Neurobiol. 1994; 14: 819-829.

24. Busselberg D. Paltt B. Hass HL. Carpenter Do., Voltage-gated calcium channel currents of rat dorsal root ganalion cells are blocked by A13+, Brain Res. 1993: Vol 163-168.

25. Yang H. Tache Y., PYY in brain stem nuclei induces vagal stimulation of gastric acid secretion in rats, Am J Physiol. 1995: G943-G948.

26. Rotker JD. Strapko A., Effects of cAMP dependent protein kinase and calcium dependent protein kinase modulator on stimulated gastric acid secretion in the perfused rat stomach, Pharmacolagy. 1995; 51: 263-272.

27. Blandizzi C. Bernardini MC. Natale G. Tacca MD., A-2 Adrenoceptor mediated inhibitory and excitatory effects of detomidine on rat gastric acid secretion, Pharmacolagy. 1990; 42: 685-688.

28. Komeili GhR. Zahedi Asl S. Gjarib Nâseri MK., Effects of intragstric aluminium on basal and distension-induced gastric acid secretion in (rats. in press).

29. Harvey SC., Gastric antacids, miscellaneous drugs for the treatment of peptic ulcer digestants and bile acid. In: Hardman JG. Limbird LE (Eds). Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics., 9th ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 1996: 995-1052.
30. Takashashi T. Momiyama A., Different type of calcium channels mediate central synaptic transmission, Nature. 1993; 366: 156-158.
31. Muallem S. Sachs G., Calcium metabolism during cholinergic stimulation of acid secretion, Am J Physiol. 1985: G216-G228.
32. Duchateau A., Prevention by aluminium phosphate of gastric lesions induced by ethanol in the rat: role of endogenous prostaglandins and sulfhydryls, Histol Histopath. 1990; 83: 89-94.
33. Gutierrez-Cabano CA., Prostaglandins and sulfhydryls may mediate gastric protection induced by verapamil in the rats, Dig Dis Sci. 1993; 38: 2043-2048.
34. Shiratori K. Watanae S. Takeuchi T., Role of endogenous prostaglandins in secretin and plaunotol-induced inhibition of gastric acid secretion in the rat, Am J Gastroenterol. 1993; 88: 84-89.