



اثر اتساع مری بر ترشح پایه و تحریک شده اسید معده در موش صحرائی

دکتر محمد کاظم غریب ناصری^۱، دکتر سید علی مرد*^۲، دکتر محمد بدوی^۲

^۱دانشیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

^۲استادیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

چکیده:

زمینه: بخوبی اثبات شده است که اتساع مری از طریق رفلکس واگی- واگی موجب شل شدن معده می‌گردد. با این وجود تاکنون در مورد تأثیر این رفلکس بر عملکرد ترشحات معده تحقیقی انجام نشده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر اتساع مری بر ترشح پایه و تحریک شده اسید معده می‌باشد.

مواد و روش‌ها: موش‌های صحرائی نر از نژاد ویستار (Wistar) با وزن تقریبی ۲۴۰-۲۰۰ گرم، ۲۴ ساعت قبل از آزمایش تحت گرسنگی قرار می‌گرفتند. حیوانات با کمک داروی بیهوشی یورتان (۱/۲ g/kg, i.p.) بیهوش، سپس تراکتومی شدند. بعد از لاپاراتومی، معده از طریق دئودنوم جهت شستشو و اتساع لوله گذاری شد. همچنین جهت اتساع مری (۱۰ دقیقه و به میزان ۰/۳ ml)، یک بالون در انتهای مری قرار داده شد. تحریک ترشح اسید معده توسط اتساع معده، کارباکول (۴ μg/kg, i.p.) و یا هیستامین (۵ mg/kg, s.c.) انجام شد. اثرات واگوتومی، تجویز هگزامتونیوم (۱۰ mg/kg, i.p.+ ۱۰ mg/kg/h, i.p.)، مهار کننده نیتریک اکساید سنتاز (۱۰ mg/kg, i.v., L-NAME) و ال-آرژینین (۵۰۰ mg/kg, i.p.) بر عملکرد اتساع مری نیز مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: اتساع مری (۱۰ دقیقه با حجم ۰/۳ میلی‌لیتر)، ترشح پایه و تحریک شده اسید معده توسط اتساع (P<۰/۰۰۰۱)، کارباکول (P<۰/۰۱) و هیستامین (P<۰/۰۲) را بطور معنی‌داری کاهش داد. واگوتومی اثر مهارتی اتساع مری بر ترشح تحریک شده اسید معده توسط اتساع را کاهش داد (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهند که عصب واگ در عملکرد مهارتی اتساع مری بر ترشح پایه و تحریک شده اسید معده نقش دارد. علاوه بر این، بنظر می‌رسد نیتریک اکساید (NO) نیز در این امر دخالت دارد.

واژگان کلیدی: اتساع مری، ترشح اسید معده، نیتریک اکساید، کارباکول، هیستامین، واگوتومی

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۵/۱۲ - پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۱۲/۱۰

مقدمه

بیهوش شده با دخالت نیتریک اکساید و از طریق فیبرهای مهاری غیر کولینرژیک غیرآدرنرژیک انجام می‌شود (۱۴).

اگر چه مطالعات اولیه نشان داده اند که اتساع مری با ایجاد سیگنال‌های مهاری بر عملکرد حرکتی معده تاثیر می‌گذارد ولی تا کنون تاثیر این سیگنال‌های مهاری بر عملکرد ترشحات معده مشخص نشده است. بدین منظور در این تحقیق سعی شده است تاثیر اتساع مری بر ترشح پایه و تحریک شده اسید معده و نیز تا حد امکان مکانیسم‌های دخیل در موش صحرایی مورد بررسی قرار گیرند.

مواد و روش کار

حیوانات مورد آزمایش

در این تحقیق موش‌های صحرایی نر از نژاد ویستار (Wistar) با محدوده وزنی ۲۴۰-۲۰۰ گرم انتخاب شدند و در اتاقی با چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند. موش‌ها دسترسی آزاد به غذای فشرده (خوراک دام تهران) و آب داشتند ولی ۲۴ ساعت قبل از انجام آزمایش فقط از غذا محروم شدند.

داروها

کارباکول، هگزامتونیوم بروماید، هیستامین دی هیدروکلراید، اسید آمینه ال-آرژینین، L-NAME و یورتان از شرکت Sigma (آمریکا) خریداری شد.

شیوه‌ها

-جراحی

جهت انجام آزمایشات، ابتدا حیوان با تزریق داخل صفاقی داروی بیهوشی یورتان ($1/2 \text{g/kg}$) بیهوش گردید (۱۵). در حین انجام آزمایش، جهت بررسی عمق بیهوشی هر ۳۰-۴۵ دقیقه از رفلکس عقب کشیدن پای

مطالعات زیادی نشان داده‌اند که اتساع مری در هنگام بلع مری منجر به ایجاد یک رفلکس مهاری بسیار قوی در معده می‌گردد (۱). این رفلکس «رفلکس شلی پذیرنده» نامیده می‌شود. این رفلکس موجب می‌شود تا ورود غذا سبب افزایش شدید فشار داخلی معده نگردد. در ایجاد رفلکس مذکور فیبرهای عصبی مهاری غیر آدرنرژیک غیر کولینرژیک (NANC) عصب واگ نقش مهمی ایفا می‌کنند (۲-۳). همچنین برخی مطالعات نشان داده‌اند که فعال شدن فیبرهای آوران حساس به اتساع از طریق مسیرهای عصبی غیر آدرنرژیک غیر کولینرژیک که به فوندوس معده می‌روند می‌توانند منجر به مهار معده شوند (۴-۵). این رفلکس مهاری معده، با فعال شدن گیرنده‌های مکانیکی که دارای آستانه تحریک پائین بوده و در عصب واگ دیواره مری وجود دارند، شروع می‌شود (۶). این رفلکس نیازمند وجود ارتباط رفلکسی واگی-واگی بین مری، ساقه مغز و معده می‌باشد (۳). همچنین مطالعات نشان داده‌اند که مسیرهای رفلکسی واگی-واگی در کنترل ترشح معده نیز نقش دارند (۷ و ۸). از طرف دیگر مطالعات فزاینده‌ای پیشنهاد می‌کنند که نیتریک اکساید (NO) به عنوان یک میانجی شیمیایی در دستگاه گوارش در برخی اعصاب غیر آدرنرژیک غیر کولینرژیک عمل نموده و برخی اعمال معده را مانند ترشح اسید، تعدیل و تنظیم می‌کند (۹ و ۱۰). مطالعات جدیدتر پیشنهاد می‌کنند که نیتریک اکساید بعنوان یک میانجی مهاری غیر آدرنرژیک غیر کولینرژیک (NANC) نقش کلیدی در دستگاه گوارش ایفاء می‌کند (۱۱ و ۱۲). همچنین بررسی‌ها نشان داده‌اند که شلی پذیرنده معده و شلی سازشی معده ناشی از اتساع مری نیز در معده جدا شده کوچک‌هندی (۱۲ و ۱۳) و همچنین در سگ‌های

پریستالتیک مری ناشی از عمل بلع بوده ولی گیرنده‌های درد را تحریک نمی‌کند (۶).

-واگوتومی

به منظور بررسی دخالت عصب واگ در بروز اثرات اتساع مری بر ترشح اسید معده، تنه‌های قدامی و خلفی عصب واگ در زیر دیافراگم از مری شکمی جدا شده و سپس قطع گردید (۵).

-تحریک ترشح اسید معده

تحریک ترشح اسید معده از طریق اتساع معده با استفاده از محلول سالین [۱/۵ ml/kg] توسط محلول سالین با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و pH=۷ (۱۶ و ۱۹)، کارباکول [۴ μg/kg, i.p.]، هیستامین [۵ mg/kg, s.c.] و یا تزریق داخل وریدی ۱۰ mg/kg از مهار کننده آنزیم نیتریک سنتاز [L-NAME] انجام شد (۱۷-۱۹). در پروتکل اخیر جهت اتساع معده از حجم اتساعی [۶ ml/rat] از محلول سالین با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و pH=۷ استفاده شد. تاثیر تجویز هگزامتونیوم [۱۰ mg/kg, i.v. + ۱۰ mg/kg/h, i.v.] و یا اسید آمینه ال-آرژینین [۵۰۰ mg/kg, i.p.] نیز مورد بررسی قرار گرفت. تزریقات داخل وریدی از طریق ورید دمی حیوان انجام شد.

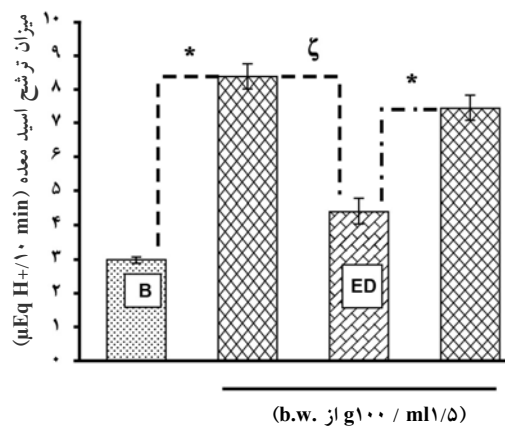
-جمع آوری نمونه محتویات معدی و ارزیابی میزان ترشح اسید جهت بررسی میزان ترشح اسید معده از روش شستشوی (Washout) استفاده شد. بدین منظور محلول سالین (۱ میلی‌لیتر) با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و pH برابر ۷ از طریق کاتتر پیلوری وارد معده شده و پس از ۱۰ دقیقه تخلیه گردید و این عمل بصورت متوالی تا انتهای آزمایش ادامه داشت. محتویات تخلیه شده معده از نظر میزان اسید توسط تیتراسیون اتوماتیک (PHM, Radiometer, Copenhagen, Denmark) با محلول سود ۰/۰۱ نرمال اندازه‌گیری شد و بصورت μEqH^+ در ۱۰ دقیقه بیان شد.

حیوان توسط نیشگون گرفتن پنجه پا استفاده شد. در صورت مثبت بودن این رفلکس دوز مکمل از ماده بیهوشی یورتان (۰/۴g/kg) بصورت داخل صفاقی جهت حفظ سطح مناسب بیهوشی تزریق گردید. در طول اجرای آزمایش، درجه حرارت بدن حیوان با استفاده از یک دماسنج مقعدی مشخص می‌گردید و با کمک یک پتوی برقی (Harvard, UK) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد حفظ می‌شد. جهت تسهیل در تنفس حیوان، نای در ناحیه گردن به کمک کاتتر پلی اتیلن (با قطر خارجی ۲ میلی‌متر) لوله گذاری شد. عمل لاپاراتومی جهت شستشو و اتساع معده انجام شد بدین ترتیب که پس از برش طولی شکم کاتتر پلی اتیلن (با قطر خارجی ۳ میلی‌متر) از طریق ابتدای دوازدهم در داخل معده قرار داده می‌شد و در محل اسفنکتر پیلور با نخ بخیه محکم می‌گردید. در شروع هر آزمایش، معده توسط محلول سرم فیزیولوژی (سالین) با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و pH برابر ۷، چندین بار شستشو داده شد تا محلول خروجی از معده کاملاً شفاف گردد.

-اتساع مری

یک بالون متصل به یک لوله (با قطر خارجی ۱ میلی‌متر) از طریق دهان در بخش انتهایی مری قرار داده شد بطوریکه فاصله مرکز بالون از دندان‌های پیشین حیوان ۸-۹ سانتی‌متر بود. جهت تایید محل قرارگیری بالون در داخل مری، در انتهای هر آزمایش، قفسه سینه حیوان باز گردید و محل از نزدیک مورد بررسی قرار گرفت. اتساع بالون با آب (به میزان ۰/۳ سی‌سی) مری را به طول ۹ میلی‌متر و قطر ۴ میلی‌متر متسع می‌نمود. نشان داده شده است که این میزان اتساع موجب ایجاد فشاری معادل ۱۴ تا ۱۸ میلی‌متر جیوه در داخل مری می‌گردد که این مقدار فشار، فقط گیرنده‌های مکانیکی با تحریک پذیری پایین را تحریک نموده که مشابه انقباضات

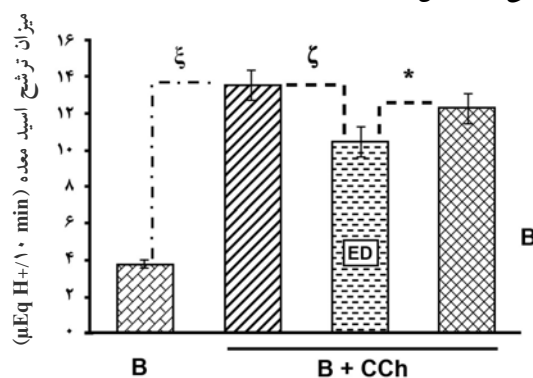
در نمودار ۲ نیز مشاهده می‌شود که ترشح اسید در پاسخ به اتساع معده (۱۰۰g/ml/۱/۵) توسط اتساع مری (۱۰ دقیقه، ۰/۳ ml) بطور معنی داری کاهش یافته است ($P < 0/0001$).



نمودار ۲: اثر اتساع مری بر ترشح اسید تحریک شده توسط اتساع معده، ($P < 0/0001$ ، $\zeta = P < 0/0001$ ، $\xi = P < 0/0001$ ، $\eta = 10$ ، پایه: B، اتساع مری: ED، اتساع مری: GD)

اثر اتساع مری بر ترشح تحریک شده اسید معده توسط کارباکول

تجویز کارباکول (۴ μg/kg, i.p.) ترشح اسید را نسبت به حالت پایه بطور معنی دار افزایش داد ($P < 0/001$). همانطوری که در نمودار ۳ نشان داده شده است، اتساع مری (۱۰ دقیقه، ۰/۳ ml) ترشح تحریک شده اسید توسط کارباکول را بطور معنی دار کاهش داد ($P < 0/01$).



نمودار ۳: اثر اتساع مری بر ترشح اسید تحریک شده توسط کارباکول ($P < 0/05$ ، $\zeta = P < 0/01$ ، $\xi = P < 0/001$ ، $\eta = 10$). پایه: B، کارباکول (۴ μg/kg i.p.): CCh، اتساع مری: ED

- تعیین ترشح اسید پایه

پس از خاتمه جراحی و شستشوی معده، در تمامی آزمایش‌ها، ۵۰-۴۰ دقیقه دوره بهبودی (Recovery) در نظر گرفته شد تا ترشح اسید در این مدت به مقدار تقریباً ثابت برسد. سپس دو نمونه متوالی ۱۰ دقیقه‌ای از محلول شستشوی معدی جمع‌آوری شده و مقدار میانگین اسید آنها به عنوان ترشح پایه تلقی گردید.

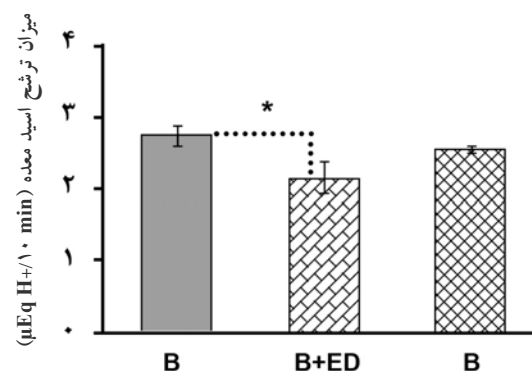
تجزیه و تحلیل آماری

نتایج گروه‌های مختلف آزمایش بصورت خطای انحراف \pm میانگین (میانگین ترشح اسید در دوره زمانی ۱۰ دقیقه) محاسبه شد و جهت تجزیه و تحلیل آماری نتایج از آزمون تی تست استیودنت استفاده گردید. در همه آزمون‌ها سطح معنی دار اختلاف‌ها $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

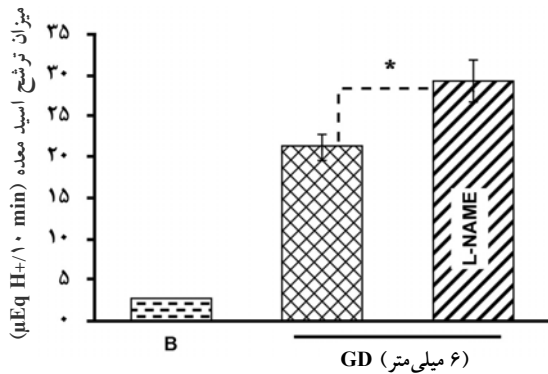
اثر اتساع مری بر ترشح پایه و تحریک شده اسید معده توسط اتساع

همانطوری که در نمودار ۱ نشان داده شده است اتساع مری (۱۰ دقیقه، ۰/۳ ml) ترشح پایه اسید را بطور معنی داری نسبت به حالت کنترل (قبل از اتساع) کاهش داد ($P < 0/05$).

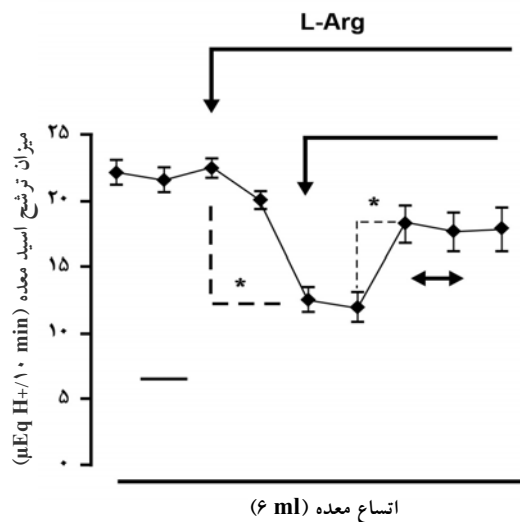


نمودار ۱: اثر اتساع مری بر ترشح اسید پایه ($P < 0/05$ ، $\eta = 10$). پایه: B، اتساع مری: ED

معنی داری کاهش داد ($P < 0/001$). در همین حال، اتساع مری (۱۰ دقیقه، ۰/۳ ml) تاثیری بر ترشح تحریک شده اسید نداشت (نمودار ۶).



نمودار ۵: اثر تجویز داخل وریدی L-NAME (۱۰ μg/kg i.p.) بر ترشح تحریک شده اسید معده توسط اتساع ($P < 0/001$), * = $P < 0/001$, GD: اتساع معده (n=۱۰).

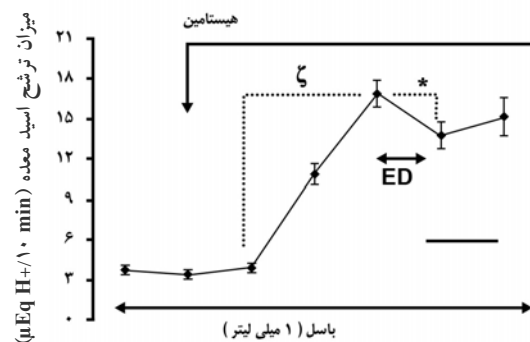


نمودار ۶: اثر اتساع مری بر ترشح اسید تحریک شده توسط تجویز L-NAME (۱۰ μg/kg i.p.) در حضور ال-آرژینین (۵۰۰ μg/kg i.p.), * = $P < 0/001$, ED: اتساع مری، ال-آرژینین: L-arg.

اثر واگوتومی بر ترشح تحریک شده اسید معده ناشی از اتساع و نیز بر اثر مهارت اتساع مری جهت بررسی نقش رفلکس های واگی در اثر مهارت اتساع مری بر ترشح اسید، یک گروه از حیوانات در

اثر اتساع مری بر ترشح تحریک شده اسید معده توسط هیستامین

همانطوری که در نمودار ۴ دیده می شود، تجویز هیستامین (۵ mg/kg, s.c.) ترشح پایه اسید معده را به طور معنی داری افزایش داد ($P < 0/001$). از طرف دیگر، اتساع مری (۱۰ دقیقه، ۰/۳ ml) این پاسخ تحریکی ترشح اسید معده به هیستامین را بصورت معنی داری کاهش داد ($P < 0/02$).



نمودار ۴: اثر اتساع مری بر ترشح اسید تحریک شده توسط هیستامین (۴ μg/kg i.p.), * = $P < 0/02$, $\zeta = P < 0/001$, ED: اتساع مری، (n=۱۰).

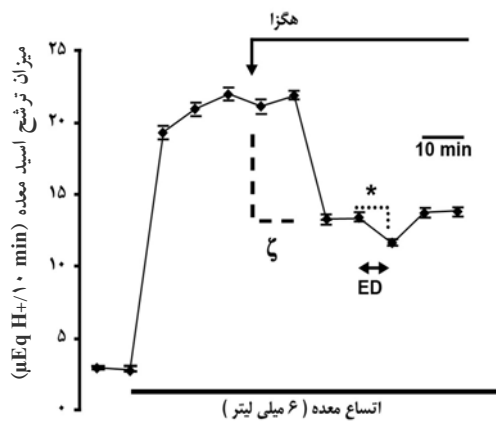
تاثیر L-NAME بر ترشح تحریک شده اسید معده توسط اتساع

تجویز داخل وریدی (۱۰ mg/kg) مهارکننده آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (L-NAME) پاسخ ترشح اسید معده به اتساع معده را بطور معنی داری نسبت به حالت کنترل افزایش داد ($P < 0/002$). نتایج این تاثیر در نمودار ۵ نشان داده شده است.

اثر اتساع مری بر ترشح تحریک شده اسید معده ناشی از اتساع در حضور L-NAME و ال-آرژینین

تزریق داخل صفاقی ال-آرژینین (۵۰۰ mg/kg) ترشح تحریک شده اسید توسط اتساع را کاهش داد (n=۷) و ($P < 0/001$). از طرف دیگر در حضور ال-آرژینین، تجویز L-NAME (۱۰ mg/kg i.v.) اثر مهارت ال-آرژینین را بر ترشح تحریک شده اسید، بطور کاملاً

توانست اثر مهارى خود را بر ترشح اسيد نشان دهد ($P < 0.01$). علاوه بر اين با تخليه بالون مروي، اثر مهارى اتساع مري بر ترشح اسيد حذف شد (نمودار ۸).



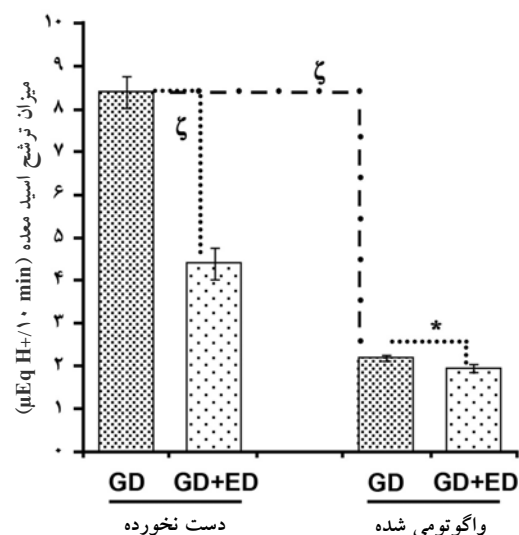
نمودار ۸: اثر هگزامتونیوم بر ترشح تحریک شده اسید معده توسط اتساع (۶ ml) و نیز بر تأثیر مهارى اتساع مري ($P < 0.01$)*. هگززا: هگزامتونیوم ($n=7$ ، $P < 0.0001$ ، ED). اتساع مري، هگززا: ($10 \text{ mg/kg/h. i.v.} + 10 \text{ mg/kg/h. i.v.}$).

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اتساع مري ترشح پایه و تحریک شده اسید معده توسط اتساع، کارباکول و هیستامین را کاهش داده و همچنین واگوتومی در زیر دیافراگم، اثر مهارى اتساع مري بر ترشح تحریک شده اسید معده توسط اتساع را بطور معنی داری کاهش می دهد.

عقیده بر این است که وجود مقادیر زمینه ای از ترشح استیل کولین، هیستامین و گاسترین سبب ترشح پایه اسید معده می گردند (۸). مطالعه حاضر نشان داد که اتساع مري ترشح پایه اسید معده را کاهش می دهد و ممکن است اتساع مري قسمتی از اثر مهارى خود را بر ترشح پایه اسید از طریق مهار فیبرهای تحریکی واگ، مهار رهایش هیستامین و یا گاسترین اعمال کرده باشد.

ابتدای آزمایش واگوتومی شدند و اثر اتساع مري بر ترشح تحریک شده اسید معده توسط اتساع در آنها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که قطع اعصاب واگ معده، میزان ترشح اسید را در پاسخ به اتساع معده بطور معنی داری کاهش داد ($P < 0.001$). در گروه واگوتومی شده، اتساع مري ترشح اسید در پاسخ به اتساع معده را کاهش داد ($P < 0.05$). همانطوری که در نمودار ۷ نشان داده شده است، اثر مهارى اتساع مري در حیوانات با اعصاب واگ دست نخورده، بسیار شدیدتر از حیواناتی بود که واگوتومی شده بودند (43 ± 3 درصد در مقابل 10 ± 0.59 درصد).



نمودار ۷: مقایسه اثر مهارى اتساع مري بر ترشح اسید معده در حیوانات با اعصاب واگ سالم ($n=10$) و حیوانات واگوتومی شده ($n=10$). GD: اتساع معده ($1/5 \text{ ml}/100 \text{ g b.w.}$)، ED: اتساع مري (۱۰ دقیقه)، (0.3 ml)، $P < 0.05$ ، $P < 0.0001$ ، $P < 0.05$).

اثر هگزامتونیوم بر ترشح تحریک شده اسید معده ناشی از اتساع و نیز بر اثر مهارى اتساع مري تجویز داخل وریدی هگزامتونیوم (10 mg/kg/h) + (10 mg/kg) ترشح تحریک شده اسید معده توسط اتساع را بطور معنی داری کاهش داد ($P < 0.001$). با این وجود، در حضور هگزامتونیوم اتساع مري همچنان

تحریک ترشح اسید معده در پاسخ به اتساع معده توسط بسیاری از محققان نشان داده شده است (۲۰ و ۲۱). علاوه بر این، بررسی‌ها نشان داده‌اند که تحریک ترشح اسید معده در پاسخ به اتساع عمدتاً از طریق روندهای وابسته به اعصاب کولینرژیک واگ انجام می‌گیرد (۱۹ و ۲۱). نتایج تحقیق حاضر در این بخش نشان داد که اتساع مری، اثر تحریکی اتساع معده بر ترشح اسید را می‌کاهد. احتمالاً این اثر مهاري اتساع مری می‌تواند ناشی از مهار فیبرهای تحریکی عصب واگ و یا فعال شدن فیبرهای مهاري واگ باشد. بدلیل اینکه اثر مهاري اتساع مری بر ترشح اسید تحریک شده توسط اتساع معده با تخلیه بالون مروی قابل برگشت بود، این امر پیشنهاد می‌کند که این عمل مهاري باید با دخالت مسیره‌های عصبی باشد. زیرا، در صورت دخالت عوامل هورمونی مانند گاسترین، برگشت ترشح به سطح اولیه نیاز به سپری شدن زمان بیشتری دارد. علاوه بر این، کاهش ترشح اسید (در پاسخ به اتساع معده) پس از واگوتومی نیز دخالت فیبرهای عصب واگ را در ترشح اسید تأیید می‌کند. همچنین، پس از واگوتومی، اثر مهاري اتساع مری بر ترشح اسید ناشی از اتساع معده کاهش یافت که نشان می‌دهد که اعصاب واگ احتمالاً در عملکرد مهاري اتساع مری دخالت دارند. چرا که بعد از واگوتومی اتساع مری باز توانسته است اثر مهاري اگر چه مختصری را ایجاد کند. در این مورد باید توضیح داده شود احتمال دارد که پیام‌های تحریکی ناشی از اتساع مری از طریق شبکه عصبی داخل جداري (ENS) به معده رسیده و اثر مهاري خود را بر ترشح اسید معده اعمال کرده‌اند. البته مقدار این تاثیر مختصر بوده است. کارباکول مستقیماً (۲۲) و نیز بصورت غیر مستقیم (۲۳) و از طرف دیگر، هیستامین مستقیماً ترشح اسید معده را تحریک می‌کند (۲۴). تحقیق حاضر نشان

داد که اتساع مری اثر تحریکی این عوامل را بر ترشح اسید معده کاهش می‌دهد. بنظر می‌رسد اثر مهاري اتساع مری بر عملکرد تحریکی این عوامل می‌تواند ناشی از فعال نمودن مسیره‌های مهاري واگ مانند تحریک ره‌ایش برخی از میانجی‌های مهاري مثل نیتریک اکساید و یا آزاد کردن پاراکرینی سوماتوستاتین از سلول‌های D غدد معدی باشد (۲۵). گزارش شده است که نیتریک اکساید ترشح تحریک شده اسید توسط هیستامین و کارباکول را مهار می‌کند (۲۶). علاوه بر این نشان داده شده است که ترشح تحریک شده اسید معده ناشی از اتساع (۱۹)، YM-14673 (آنالوگ TRH) و پنتاگاسترین (۲۷) توسط نیتریک اکساید مهار می‌شود. در همین مورد کیتامورا (Kitamura) و همکارانش نشان دادند که L-NAME این اثر مهاري را بر طرف می‌کند (۱۹). در مطالعه حاضر نیز پاسخ ترشحي اسید معده به اتساع معدی با تجویز L-NAME افزایش یافت که با گزارش اخیر همخوانی دارد (۱۹). بنابراین، بنظر می‌رسد که در طی اتساع معده اگرچه ترشح اسید افزایش می‌یابد ولی بطور همزمان ره‌ایش نیتریک اکساید درون‌زاد نیز افزایش می‌یابد که نقش تعدیلی بر میزان ترشح اسید دارد. همانطوری که در نمودار ۵ نشان داده شد، L-NAME با مهار تولید نیتریک اکساید باعث افزایش ترشح اسید در پاسخ به اتساع گردید. نقش مهاري نیتریک اکساید بر ترشح اسید معده همچنین توسط کاتو (Kato) و همکارانش نیز گزارش شده است (۲۷). علاوه بر این بررسی‌ها نشان داده‌اند که نیتریک اکساید با کاهش دادن ترشح اسید نقش حفاظتی در مقابل زخم‌های مخاطی ایجاد شده توسط آسپرین و کلرور سدیم هیپرتونیک ایفا می‌کند (۲۸ و ۲۹). همانطوری که در نمودار ۶ نشان داده شده، ال-آرژینین با تسهیل در سنتز نیتریک اکساید سبب کاهش ترشح

نیکوتینی انجام می‌شود (۳۱-۳۰). از طرف دیگر، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که در حضور هگزامتونیوم، اتساع مری ترشح اسید را کاهش داد ولی تخلیه بالون مری سبب حذف اثری مهارتی اتساع مری گردید. چنانچه تمام سیناپس‌های عقده‌ای از نوع نیکوتینیک بودند انتظار می‌رفت که هگزامتونیوم بتواند مانند تاثیر واگوتومی سبب حذف کامل عملکرد مهارتی اتساع مری بر ترشح اسید گردد. اما عدم توانایی هگزامتونیوم در این مورد می‌تواند بیانگر این مطلب باشد که در سطح عقده‌ای، علاوه بر گیرنده‌های نیکوتینی، انواع دیگری نیز مانند گیرنده‌های سروتونرژیک دارد (۳۳-۳۲) و لذا هگزامتونیوم قادر به مسدود کردن آنها نبوده و اتساع مری همچنان توانسته است عملکرد مهارتی خود را نشان دهد. بطور کلی، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اتساع مری ترشح پایه و تحریک شده اسید معده توسط برخی از محرک‌ها را کاهش می‌دهد و در این کاهش احتمالاً فیبرهای عصب واگ و نیتریک اکساید دخیل می‌باشند. علاوه بر این، در سطوح عقده‌ای پاراسمپاتیک، گیرنده‌های دیگری مانند گیرنده‌های سروتونرژیک علاوه بر نوع نیکوتینی دخالت دارند.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله لازم می‌دانند از همکاری‌های مسئولین حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز تشکر نمایند.

اسید گردید و L-NAME نیز با مهار سنتز نیتریک اکساید موجب کاهش این اثر مهارتی نیتریک اکساید و در نهایت سبب افزایش ترشح اسید گردید. از طرف دیگر، در همین شرایط اتساع مری دیگر قادر به اثر گذاری بر ترشح اسید نبود. این نتیجه نیز بار دیگر احتمال دخالت نیتریک اکساید را در روند عملکرد مهارتی اتساع مری نشان می‌دهد. همچنین همان طوری که در مقدمه اشاره شد نیتریک اکساید به عنوان یک میانجی مهارتی در برخی اعصاب غیرآدرنرژیک غیرکولینرژیک عمل نموده و منجر به ایجاد شلی پذیرنده و شلی سازشی معده ناشی از اتساع مری می‌گردد (۱۱-۱۳). در مطالعه حاضر نشان داده شد (نمودار ۶) که در صورت مسدود نمودن تولید نیتریک اکساید توسط کاربرد L-NAME (مهار کننده آنزیم نیتریک اکساید سنتاز) اتساع مری نتوانست تاثیری بر برون ده و میزان ترشح اسید معده داشته باشد، بنابراین شاید بتوان نتیجه‌گیری نمود اتساع مری همان طوری که با تحریک فیبرهای مهارتی غیرآدرنرژیک غیرکولینرژیک و رهایش نیتریک اکساید از آنها منجر به شل شدن معده می‌گردد میزان ترشح اسید را نیز کاهش دهد. تحقیق حاضر همچنین نشان داد که هگزامتونیوم بعنوان یک مسدود کننده عقده‌ای، پاسخ ترشحاتی اسید را به اتساع معده کاهش داده و نشان می‌دهد که این شیوه تحریک ترشح اسید توسط فیبرهای واگ و با دخالت گیرنده‌های

References:

1. Cannon WB, Lieb CW. The receptive relaxation of the stomach. *Am J Physiol* 1911; 29: 267-73.
2. Abrahamsson H. Studies of the inhibitory nervous control of gastric motility. *Acta Physiol Scand* 1973; 390: 1-38.
3. Roger RC, Hermann GE, Travagli RA. Brainstem pathways responsible for oesophageal control of gastric motility and tone in the rat. *J Physiol* 1999; 542: 369-83.
4. Travagli RA, Rogers RC. Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies .v. fast and slow extrinsic modulation of dorsal vagal complex circuits. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: 595-601.

5. Takahashi T, Owyang C. Mechanism of cholecystokinin-induced relaxation in the rat stomach. *J Auton Nerv Syst* 1999; 75: 123-30.
6. Sengupta JN, Kauver D, Goyal RK. Characteristics of vagal esophageal tension-sensitive afferent fibers in the opossum. *J Neurophysiol* 1989; 61: 1001-10.
7. Debas HT, Carvajal SH. Vagal regulation of acid secretion and gastrin release. *Yale J Biol Med* 1994; 67:145-51.
8. Johnson LR. *Essential Medical Physiology*. 3rd ed. New York: Elsevier Academic Press, 2003, 497-528.
9. Barrachina MD, Whittle BJR, Moncada S, et al. Endotoxin inhibition of distention-stimulated gastric acid secretion in rat: Mediation by NO in the central nervous system. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 8-12.
10. Kato S, Kitamura M, Roman P, et al. Role of nitric oxide in regulation of gastric acid secretion in rats: effects of NO donors and NO synthase inhibitor. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 839-46.
11. Uno H, Arakawa T, Fukuda T, et al. Evaluation of gastric adaptive relaxation in isolated stomach from the guinea-pig. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1995; 92: 1832-8.
12. Paterson CA, Anvari M, Tougas G, et al. Nitroergic and cholinergic vagal pathways involved in the regulation of canine proximal gastric tone: an in vivo study. *Neurogastroenterol. Motil.* 2000; 12: 301-6.
13. Desai KM, Zembowicz A, Sessa WC, et al. Nitroergic nerves mediate vagally induced relaxation in the isolated stomach of the guinea pig. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 11490-4.
14. Meulemans A, Schuurkes J. Intralipid-induced gastric relaxation is mediated via NO. *Neurogastroenterol Motil* 1995; 7: 151-5.
15. Blandizi C, Colluci R, Carignami D, et al. Positive modulation of pepsinogen secretion by gastric acidity after vagal cholinergic stimulation. *JPET* 1997; 283: 1043-50.
16. Nabavizadeh Rafsanjani F, Vahedian J. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on basal and distention-induced acid and pepsin secretion in rat. *Diabetes Res Clin Prac* 2004; 66: 1-6.
17. Barrachina MD, Martinez-Cuesta MA, Canet A, et al. Differential effects of locally-applied capsaicin on distention-stimulated gastric acid secretion in the anesthetized rat. *Naunyn Schmiedeberges Arch Pharmacol.* 1992; 346: 685-90.
18. Abdel Salam OM, El-Shenaway S, El-Batron S, et al. The effect of etodolac on bile salt and histamine-mediated gastric mucosa injury in the rat. *J. Physiol. Paris* 2001; 95: 43-9.
19. Kitamura M, Sugamoto S, Kawauchi S, et al. Modulation by endogenous nitric oxide of acid secretion induced by gastric distention in rats: enhancement by nitric oxide synthase inhibitor. *JPET* 1999; 291: 181-7.
20. Johnson LR. Regulation of gastric secretion, In: *Gastrointestinal Physiology (Johnson LR)* 2nd ed. Mosby. St. Louis 1977, 62-9.
21. Noto T, Nagasaki M, Endo T. Role of vagus nerves and gastrin in the gastric phase of acid secretion in male anesthetized rats. *Am. J. Physiol.* 1997; 272: 335-9.
22. Sandvic AK, Mrvik R, Dimaline R, et al. Carbachol stimulation of gastric acid secretion and its effects on the parietal cell. *Br. J. Pharmacol.* 1998; 124: 69-74.
23. Tashima K, Nishijima M, Fujita A, et al. Acid secretory changes in streptozocin-diabetic rats: different responses to various secretagogues. *Digestive Disease and Science.* 2000; 45: 1352-8.
24. Berne RM, Levy MN. *Physiology In: Gastrointestinal secretions*, chapter 32. 5th ed; Elsevier 2004, 566-94.
25. Humphrey PP, Schindler M. Differential distribution of somatostatin sst2 receptor splice variants in rat gastric mucosa. *Cell Tissue Res* 1999; 297:163-8.
26. Alada A, Salahdeen HM, Akande OO, et al. Influence of nitric oxide on histamine and carbachol-induced gastric secretion in the common African toad-Bufo regularis. *Nigerian J Physiol Sci* 2005; 20:74-78.
27. Kato S, Kitamura M, Roman P, et al. Role of nitric oxide in regulation of gastric acid secretion in rats: effects of NO donors and NO synthase inhibitor. *Br. J. Pharmacol* 1998;123: 839-46.
28. Takeuchi K, Yasuhiro T, Asada Y, et al. Role of nitric oxide in pathogenesis of aspirin-induced gastric mucosal damage in rats. *Digestion* 1998; 59: 298-307.
29. Takeuchi K, Okabe S. Mechanism of gastric alkaline response in the stomach after damage: Roles of nitric oxide and prostaglandins. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 865-71.
30. Hirschowitz BI, Groarke J. Vagal effects on acid and pepsin secretion and serum gastrin in duodenal ulcer and control. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1874-1884
31. Welsh NJ, Shankley NP, Black JM. Comparative analysis of the vagal stimulation of gastric acid secretion in rodent isolated stomach preparations. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 93-6.
32. Bulbring E, Gershon MD. 5- Hydroxytryptamine participation in the vagal inhibitory innervation. *J Physiol Lond* 1967; 192: 823-46.
33. Tuck A, Cohen S. Lower esophageal sphincter relaxation: studies on the neurogenic inhibitory mechanisms. *J Invest* 1973; 52: 14-20.