پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
سال ۲۳ ، شماره ۱ ، صفحات ۸ - ۵ (بهار ۱۳۷۸)

Original Article

اثر بروموکریپتین بر هورمونهای محور هیپوفیز - تیرویید

دکتر مسعود امینی *، مهرداد حسین پور*
* دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم

خلاصه

ترشح تیروتروپین در انسان تحت تاثیر عوامل متعددی می‌باشد. اثرات هورمونهای تری‌یدوتیرونین، تیروکسین، سوماتواستاتین و هورمون محرک تیرویید بر ترشح تیروتروپین شناخته شده است. این مطالعه اثر تحریک سیستم دوپامینرژیک توسط بروموکریپتین را بر ترشح تیروتروپین بررسی می‌کند.

از بین افراد مبتلا به هیپرپرولاکتینمی مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۲۰ زن با مقادیر پرولاکتین بالاتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر انتخاب شدند. موارد مشکوک ابتلا به بیماریهای سیستمیک و مصرف داروهای موثر بر عملکرد تیرویید نیز از مطالعه حذف گردیدند. از هر بیمار ۵ سی‌سی خون جهت آزمایش گرفته شد و سپس بیماران تحت درمان مناسب با بروموکریپتین قرار گرفتند. پس از گذشت سه ماه از درمان، دوباره از بیماران خون‌گیری به عمل آمد. مقادیر تیروکسین،تری یدوتیرونین، تیروتروپین و پرولاکتین نمونه‌ها با روش رادیوایمنواسی اندازه‌گیری شد.

مقادیر تیروتروپین، کاهش معنی داری (قبل از مداخله: mu/l ۰/۸۹ ± ۲/۹۵، بعد از مداخله mu/l ۱/۰۸ ± ۱/۸۵) را نشان داد ($P<0/001$). مقادیر پرولاکتین نیز به صورت معنی داری (قبل از مداخله :ng/ml ۱۳/۲ ± ۳۰/۰۸، بعد از مداخله ng/ml ۲/۲ ± ۳/۵) تقلیل پیدا کردند ($P<0/007$).

بین مقادیر ΔTSH (مقادیر کاهش TSH) با ΔT3 (مقادیر کاهش تری‌یدوتیرونین) رابطه معنی داری دیده شد ($r=+0/49$، $P<0/05$) و بین مقادیر کاهش پرولاکتین و کاهش TSH نیز رابطه معنی داری وجود دارد ($r=+0/47$، $P<0/05$).

تحریک سیستم دوپامینرژیک توسط بروموکریپتین می‌تواند از طریق فعالیت ترشحی TSH از هیپوفیز قدامی باعث کاهش مقادیر این هورمون در بدن گردد.

واژگان کلیدی: تیروکسین، بروموکریپتین، پرولاکتین، تیروتروپین، تری یدوتیرونین

مقدمه

تنظیم عصبی ترشح تیروتروپین (هورمون محرک تیرویید، TSH) در انسان تحت تاثیر عوامل مختلفی می‌باشد. اثرات پس خوری T3 و تا حدودی T4 بر ترشح تیروتروپین به طور کامل شناخته شده است (۱،۲). TRH نقش مهمی را ایفا می‌کند (۳). مطالعات به عمل آمده در مورد سوماتواستاتین نیز بیانگر نقش مهاری این هورمون بر ترشح TSH است (۴). با معرفی ترکیبات آگونیست‌دوپامین در سال ۱۹۷۱ و بروز آثار آنها در مهار ترشح پرولاکتین (۵،۶) و از طرفی، با توجه به نقش شناخته شده TSH در تحریک پرولاکتین (۷)، بررسی آثار متقابل دو سیستم دوپامینرژیک و هورمونهای تیرویید مورد توجه قرار گرفت. مطالعات مختلف بیانگر آثار مهاری TRH بر اعمال دوپامین می‌باشند (۸،۹) اما بررسی آثار سیستم دوپامینرژیک بر ترشح TSH در حیوانات، نتایج متفاوتی را نشان می‌دهد(۱۰). در این راستا، مطالعه حاضر در جهت بررسی اثرات آگونیست دوپامین (بروموکریپتین) بر هورمون‌های محور هیپوفیز - تیرویید (T3،T4 و TSH) انجام گرفت تا فرضیه کاهش مقادیر TSH در مصرف بروموکریپتین را در زنان مبتلا به

هیپرپرولاکتینمی ارزیابی نماید.

مواد و روشها

پژوهش حاضر با روش نیمه تجربی (Quasiexperimental) بالینی بر روی ۲۰ زن مبتلا به هیپرپرولاکتینمی مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان صورت پذیرفت. تمامی زنان، در گروه سنی ۲۰ تا ۳۰ سال قرار داشتند و دارای علایم افزایش پرولاکتین سرم (گالاکتوره و آمنوره) بودند. در این مرکز پس از انجام معاینه‌های بالینی برای بیماران مشکوک، مقادیر پرولاکتین سرم اندازه گیری گردیده و مقادیر پرولاکتین بالای ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر (۱۱) به عنوان بیمار مبتلا به هیپرپرولاکتینمی وارد مطالعه شدند. سپس از افراد مذکور CT اسکن به عمل آمد و مواردی که تشخیص اسکن میکروآدنوم هیپوفیز بود وارد مطالعه نهایی گردیدند. موارد مشکوک ابتلا به بیماریهای سیستمیک و مصرف داروهای موثر بر آزمایش‌های عمل تیرویید نیز از مطالعه خارج شدند.

از هر فرد مورد مطالعه پس از یک شب بی‌غذایی (Overnight fasting) و در بین ساعت‌های ۷ تا ۸ بامداد، سی سی خون از ورید آرنج دست راست تهیه گردید. نمونه‌ها پس از جمع آوری سانتریفوژ شده و در دمای ۲۰ - درجه سانتی گراد نگه داری گردیدند. سپس برای بیماران، درمان با قرص ۲/۵ میلی گرمی بروموکریپتین آغاز شد و برای حداقل ۳ ماه ادامه یافت. سپس، بیماران دوباره به مرکز مراجعه کرده و از آنها نمونه خون (مشابه مرحله قبل از مداخله) گرفته شد. نمونه‌های قبل و بعد از مداخله از نظر هورمونهای پرولاکتین، T4، T3 و TSH بررسی گردیدند. روش اندازه گیری هورمونها به روش رادیوایمنواسی (۱۲،۱۳،۱۴) با استفاده از کیت آمرشام (انگلستان) بود. مقادیر طبیعی آزمایشگاه برای T4، ۱۲ - ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر؛ برای T3، ۱۹۰ - ۷۰ نانوگرم در دسی‌لیتر؛ برای TSH، ۵ - ۰/۵ میلی یونیت در لیتر و برای پرولاکتین ۱۵ - ۲ نانوگرم در میلی لیتر بود. مقادیر گوناگونی Intraassay و Interassay در این روش به ترتیب ۹ و ۵ درصد بود. آنتی بادیهای مورد استفاده برای پرولاکتین نیز با هورمون رشد و گنادوتروپین‌ها واکنش متقاطع نداشت.

Paired t - test و ضریب همبستگی برای قضاوت‌های آماری به کار رفت و نتایج به صورت (انحراف معیار±میانگین) گزارش گردیدند، P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار محسوب شدند.

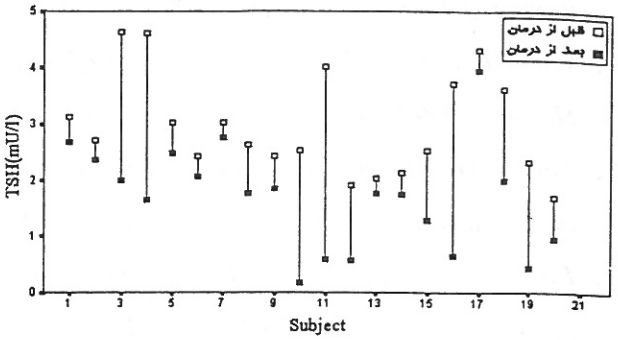
یافته‌ها

تمام بیماران تا پایان مطالعه همکاری لازم را به عمل آوردند. طبق نتایج حاصل از جدول (۱)، مقادیر TSH پس از درمان با بروموکریپتین در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی کاهش معنی دار (قبل از درمان: mu/l ۰/۸۹ ± ۲/۹۵، بعد از درمان: mu/l ۱/۰۸ ± ۱/۸۵) داشت (P<۰/۰۰۱). بین مقادیر پرولاکتین قبل و بعد از مداخله نیز اختلاف معنی داری (قبل از درمان: ng/ml ۱۳/۲ ± ۳۰/۰۸، بعد از درمان: ng/ml ۲/۲ ± ۳/۵) دیده شد (P<۰/۰۰۷) (نمودار ۱).

جدول ۱ - مقادیر هورمونهای* عمل تیرویید و پرولاکتین در زنان مورد مطالعه

زمان بررسی / آزمایش	قبل از درمان	بعد از درمان
تیروکسین (μg/dl) (n=۲۰)	۸/۲ ± ۱/۲	۷/۶۱ ± ۱/۶
تری یدوتیرونین (ng/dl) (n=۲۰)	۱۳۹ ± ۴۰	۱۱۸ ± ۳۱
** تیروتروپین (mU/l) (n=۲۰)	۲/۹۵ ± ۰/۸۹	۱/۸۵ ± ۱/۰۸
** پرولاکتین (ng/ml) (n=۲۰)	۳۰/۰۸ ± ۱۳/۰۲	۳/۵ ± ۲/۲

* این مقادیر به صورت میانگین به همراه یک انحراف معیار می‌باشند، ** P<۰/۰۵.



نمودار ۱ - مقادیر TSH قبل و بعد از درمان با برموکریپتین

بین مقادیر T4 و T3 و بعد از مداخله، اختلاف معنی داری مشاهده نگردید (جدول ۱). ارتباط معنی دار مثبت و خطی بین مقادیر کاهش TSH (ΔTSH) و کاهش T3 (ΔT3) ملاحظه شد (r=+۰/۴۹، P<۰/۰۵). بین ΔT4 و ΔTSH ارتباطی وجود نداشت. کاهش پرولاکتین با کاهش TSH نیز ارتباط معنی داری دارد (r=+۰/۴۷، P<۰/۰۵).

بحث

یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر نشان دهنده اثرات مهاری برموکریپتین به عنوان داروی آنتاگونیست دوپامین بر TSH می‌باشد. شواهد موجود در رابطه با اثرات کنترلی سیستم دوپامینرژیک بر ترشح TSH در انسان در تضاد هستند. به عبارت دیگر، هر چند کلرپرومازین (داروی مسدد گیرنده‌های دوپامین) باعث ایجاد تغییری در مقادیر TSH نمی‌شود ولی پیموزید به شدت سطح TSH را کاهش می‌دهد (۱۵).

Foord در تحقیق خود نشان داد که دوپامین و آگونیستهای آن می‌توانند باعث مهار ترشح TSH و پرولاکتین گردند. طبق نتایج این مطالعه، قدرت اثر برموکریپتین بر مهار دو هورمون تقریبا برابر بود (ED_{50} =۰/۰۰۰۶ نانومول برای پرولاکتین و ۰/۰۱۷ نانومول برای TSH) و بر اساس نظر وی، بر روی سلولهای تیروتروپ و لاکتوتروپ غده هیپوفیز قدامی، گیرنده‌های دوپامین وجود داشته که تحریک آنها توسط دوپامین باعث مهار ترشح TSH و پرولاکتین می‌شود (۱۶). در بررسی Login (۱۰) مکانیسم این اثر، کاهش فعالیت cAMP اعلام گردیده است. از طرفی، بر اساس پژوهش Abu - Jayyab (۱۷) استفاده از برموکریپتین باعث افزایش مقادیر cGMP در سلولهای غده تیرویید می‌شود و این اثر از طریق گیرنده‌های D2 موجود در غده تیرویید انجام می‌گیرد. به عبارت دیگر، در شرایط in vitro برموکریپتین باعث افزایش T3 و T4 می‌گردد.

با توجه به نتایج حاصل از مطالعه Scanlon (۱۸)، اثرات مهاری کاهش TSH در سلولهای غده تیرویید بر اثرات تحریکی دوپامین ارجحیت دارد و در نتیجه با کاهش TSH حتی با وجود بالا بودن سطح دوپامین مقادیر T3 و T4 در جهت کاهش تغییر کرده‌اند اما این تغییرات معنی دار نبوده است. بر عکس، دوپامین مهمترین عامل کنترل کننده پرولاکتین می‌باشد (۱۹) و افزایش آن بیش از افزایش جبرانی TRH (ناشی از کاهش TSH در اثر مصرف برموکریپتین) بر پرولاکتین اثر کرده و باعث کاهش مقادیر این هورمون شده است.

به طور خلاصه، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف برموکریپتین درزنان مبتلا به هیپرپرولاکتینمی می‌تواند باعث کاهش TSH سرم گردد ولی بر مقادیر T4 و T3 اثر معنی داری ندارد.

References:

1 . *Kainz H, Weissel M. Can the thyrotropin (TSH) suppressive dose of l - thyroxine (T4) be individually predicted in athyroid patients? Acta Med Aust. 1990; 17: 50 - 54.*

2 . *Spagarino E, Pivano P, Fanton G. Changes in the plasma levels of T3 , T4 and TSH during surgical stress and anesthesia. Minerva Med. 1990; 81: 65 - 68.*

3 . *Sergev O, Racz K. Thyrotropin - releasign hormone increase plasma atrial natriuretic peptide level in human. J Endocrinol Invert. 1990; 13: 649 - 652.*

4 . *Varea J, Paredes M, Garces G. Effect of somatostatin on TSH levels in non - toxic sporadic goiter. Hormon Metab Res. 1990; 22: 627 - 631.*

5 . *Molith ME, Elton RI, Blackwell RE. Bromocriptine as primary therapy for prolactine - secreting macroadenoma. J Clin Endocrinol Metab. 1985; 60: 698 - 705.*

6 . *Liuzzi A, Dallabonzana D. Low doses of dopamine agonists in the long term treatmant of macroprolactinoma. N Engl J Med. 1985; 313: 656 - 659.*

7 . *Honbo KS, Van Herle AJ. Serum prolactin in untreated primary hypothyroidism. Am J Med. 1978; 64: 782.*

8 . *Ulloa A, Tarrasco J. Changes in the responsiveness of prolactin secretion to dopaminergic blockade and TRH stimulating through sexual maturation in men. Psychoneuroendocrinology. 1990; 15: 279 - 286.*

9 . *Kreuts MR, Acworth IN. Systemic administration of thyrotropin releasing hormone enhances striatal dopamine release in vivo. Brain Res. 1990; 536: 374 - 352.*

10 . *Login IS, Trugman JM. The dopamine agonist PHNO ((+) - 4 - propyl - 9 - hydroxynaphtoxazine), inhibits cyclic adenosine 3´, 5´ - monophosphate formation and prolactin release from anterior pituitary cells. Neuropharmacology. 1989; 28: 647 - 650.*

11 . *Vance M, Thorner M. Prolactine. In: Oot LJ (Ed). Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995: 394.*

12 . *Campino C, Silva E, Michelsen H. Determinacion de tiroxina serica mediante analisis por competencia. Rev Med Chill. 1977; 105: 589.*

13 . *Sinha YN, Selby FW. A homologus radioimmunoassay for human prolactin. J Clin Endocrinol Metab. 1973; 36: 509.*

14 . *Gianetti A, Pinedda G. Medicion de tirotrofina serica por radioimmunoanalisis. Rev Med Chill. 1975; 103: 94.*

15 . *Scanlon M, Weightman D. Evidence for dopaminergic control of thyrotropin secretion in man. Lancet. 1977; 27: 421 - 423.*

16 . *Foord SM, Peters JR. Dopamine receptors on intact anterior pituitary cells in culture. Endocrinology. 1983; 112: 1567 - 1577.*

17 . *Abu - Jayyab A, El - Denshary EE. Effects of bromocriptine on cyclic - GMP contents of some endocrine glands and liver in rats. Biosci Rep. 1987; 559: 562.*

18 . *Scanlon MF, Lewis M. The neuroregulation of human thyrotropin secretion. In: Martini L, Ganong WF (Eds). Frontiers in Neuroendocrinology. 2nd ed. New york: Raven; 1987: 333.*

19 . *McLeod R. Regulation of prolactin secretion. In: Martini L, Ganong WF (Eds). Frontiers in Neuroendocrinology. 2nd ed. New york: Raven; 1987: 169.*

Original Articles

The effect of bromocriptine on the secretion of hypophysial-thyroidal hormonal axis

Amini, M., Hosseinpour, M.
Endocrine and Metabolism Research Center

Thyrotropine secretion in human beings is under the influence of various factors. The effect of the hormones, triiodothyronine, thyroxine, somatostatin and thyroid-stimulating hormone has been well known. In this study the direct effect of stimulation of the dopaminergic system by bromocriptine on the thyrotropine secretion was investigated.

In this study twenty women with hyperprolactinemia referred to the endocrine and metabolism research center of the Isfahan University of Medical Sciences were selected. For this purpose, only cases with prolactin levels greater than 20 nanogram were included in the study. The cases suspicious of systemic diseases and consumption of thyroid stimulatory drugs were excluded from the study. Five milliliter of blood was collected from each patient and then they were appropriately treated by bromocriptine. After 3 months their bloods were again collected. The levels of thyroxine, triiodothyronine, thyrotropine and prolactin were measured by the radioimmunoassay method.

Thyrotropine levels showed a significant decrease (2.95 ± 0.89 mU/l before and 1.85 ± 1.08 mU/l after treatment) ($P<0.001$). In addition, the prolactin levels showed a significant decrease (30.08 ± 13.2 ng/ml before and 3.5 ± 2.2 ng/ml after treatment) ($P<0.007$).

A significant relationship was found between decreases for TSH and triiodothyronine ($r = +0.49$, $P<0.05$) and between decreases for prolactin and TSH ($r = +0.47$, $P<0.05$).

It can be concluded that the stimulatory effect of bromocriptine on the dopaminergic system can decrease the bodily levels of thyroid hormones through affecting the secretion rate of TSH.

Keywords: Thyroxine, Bromocriptine, Prolactin, Thyrotropine, Triiodothyronine

The relationship between intra-operative serum therapy of kidney donors and the results of kidney grafting in recipients

Banazadeh, H., Ghoddosi, I., Peyravi, H., Salehian, M.T., Fazel, I.
Department of Vascular Surgery and Grafting, Taleghani Hospital, Shaheed Beheshti Univ. of Med. Sci.

Considering the incremental trend for incidence of renal failure and the significance of having a successful kidney grafting and for determination of the role of the intra-operative serum therapy in the success rate of the operation, this