

TRH و کاربرد آن در کلینیك

مجله نظام پزشکی

سال چهارم ، شماره ۶ ، صفحه ۵۳۲ ، ۱۳۵۴

دکتر صادق نظام مافی * دکتر منوچهر جزایری **

مقدمه :

سیکلیك AMP را افزایش میدهد که سرانجام به ترشح TSH منجر میشود . گرچه ممکنست TRH تاحدی در تشکیل TSH دخالت داشته باشد ولی وظیفه مهم آن آزاد ساختن TSH است (۲).

روش بررسی بیماران :

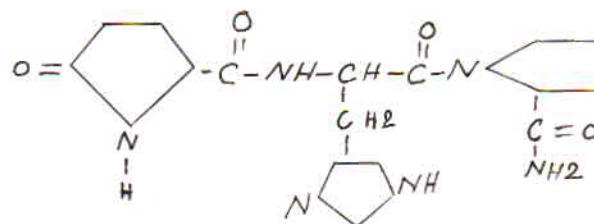
تعدادی بیمار که از نظر تیروئید درستکار (Euthyroid) ولی مبتلا به گواتر (گواتر ساده) بودند و نیز بیماران مبتلا به کم کاری و پرکاری تیروئید از نظر TSH و ETR (یا T3) قبل و بعد از تجویز TRH ، مورد آزمایش قرار گرفتند .

در کلیه بیماران نورمو تیروئید (درست کار) مورد مطالعه ؛ تیروئید در معاینه بالینی ، دارای خصوصیات زیر است : بزرگی - نرم - بدون گره - متحرک - بی درد - بدون سوفل و تریل .

ابتدا نمونه خون بیماران ، برای سنجش TSH و ETR (یا T3) گرفته شد ، سپس مقدار ۲۰۰ میکروگرم (یک آمپول) TRH داخل وریدی و یا یک قرص ۴۰ میلیگرمی آن ، داده شد . ۳۰ دقیقه پس از تزریق و ۲ ساعت بعد از خوردن TRH ، مجدداً نمونه خون بیماران برای اندازه گیری TSH و ETR (یا T3) گرفته شد . برای سحت آزمایش از روز قبل از انجام آزمون ، نوشیدن چای و قهوه ممنوع بود .

در بررسی های دیگران نشان داده شده است که حدود ۱۰-۱۵ دقیقه پس از تزریق داخل وریدی TRH ، عیار TSH سرم در اشخاص سالم شروع به بالا رفتن میکند و پس از ۳۰ دقیقه به نقطه اوج میرسد . سپس بتدریج پائین می آید و پس از ۱-۴ ساعت بحدود طبیعی بر میگردد . این زمانها برای TRH خوراکی بترتیب ۳۰ دقیقه ، ۴ و ۲ ساعت است . علاوه بر TSH ، تغییرات چشم گیری

TRH یا Thyrotropin Releasing Hormone ، هورمون رها سازنده TSH از بخش قدامی غده هیپوفیز است که با تحریک هیپوفیز و ترشح TSH و آزاد ساختن هورمونهای تیروئید ، نقش مهم خود را در تنظیم مکانیسم پس نورد (Feed-Back) ایفا میکند . هنگامیکه هورمونهای تیروئید از حدود طبیعی در خون تجاوز کنند TRH کمتری از هیپوتالاموس آزاد شده و در نتیجه از مقدار TSH کاسته میشود و تیروئید نیز که تابع این مکانیسم است ، ناچار هورمون کمتری ساخته و بخون میفرستد . بالعکس چنانچه هورمونهای تیروئید بعللی در سطح خون کاهش یابند با اجرای مکانیسم فوق الذکر ، هورمونهای تیروئید بمقدار طبیعی بر میگرددند . فرمول شیمیائی TRH در سال ۱۹۶۹ شناخته شد که متشکل از اسید آمینه پرولین ، هیستیدین و اسید پروگلوتامید است (۱) .



نحوه شرکت TRH در تنظیم هورمونهای تیروئید بدین ترتیب است : پس از آنکه TRH از هیپوتالاموس آزاد شد ، از طریق دستگاه ورید باب هیپوفیز مستقیماً به بخش قدامی هیپوفیز میرسد و در آنجا بکمک گیرنده های مخصوص غشاء سلولهای مترشحه TSH ، موجب فعال شدن آنزیم آدنیل سیکلاز میشود . آنزیم اخیر بنوبه خود

* دانشگاه پزشکی دارپوش کبیر - دانشگاه تهران .

** تهران - خیابان بهار - بهداری شهر بانی کشور .

بحث:

صرف نظر از بیماریهای تیروئید که میزان TSH را متعاقب مصرف TRH تغییر میدهند؛ بعضی عوامل دیگر چون سن، قاعدگی، کورتیکواستروئیدها میتوانند نتیجه آزمایش را تغییر دهند. نزد زنها عامل سن در نتیجه آزمایش تغییری ایجاد نمیکند ولی نزد مردان هرچه سن بیشتر باشد پاسخ TSH به TRH کمتر است (۸-۹). طی دوران قاعدگی، بدنبال تجویز TRH، افزایش زیادی در مقدار TSH ایجاد میشود (۱۰-۱۱). مقادیر بالای کورتیکواستروئیدها با مصرف طولانی آنها، از اثر TRH میکاهد و TSH کمتر از حد عادی بالامیروند. بهمین علت در بیماران مبتلا به کوشینگ؛ متعاقب مصرف TRH، افزایش محسوسی در مقدار TSH دیده نمیشود. مصرف کوتاه مدت دگزامتازون نشان داده است که مقدار TSH بازال نیز کاهش می یابد که این نیز ناشی از نقصان TRH است (۱۲). در بیماران مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید، همیشه مقدار زیادی TSH بصورت ذخیره در هیپوفیز وجود دارد. لذا هم TSH بازال این بیماران خیلی بالاست و هم پس از تجویز TRH افزایش چشم گیری نشان میدهد (۶).

حداکثر مقدار TSH که در ایران گزارش میشود مربوط به بیماری است ۳۳ ساله که مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید است. مقدار TSH در این بیمار، قبل از تزریق TRH، ۴۰۰ میکرو واحد و بعد از آن به بیش از ۵۰۰ میکرو واحد در میلی لیتر سرم رسیده است. در پرکاری تیروئید بر اساس ازبساد هورمونهای تیروئید، TSH سرم پائین تر از حد طبیعی است و متعاقب مصرف TRH نیز افزایش محسوسی پیدا نمیکند (۶، ۷، ۱۳). در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید که تحت درمان با تیوراسیلها هستند، اگر از TRH استفاده شود؛ TSH سرشان افزایش محسوس نشان میدهد. زیرا در این مرحله از درمان، کاهش تدریجی T۳ سرم موجب برداشتن کیفیت «مهارة» شده و حتی اگر هنوز T۴ سرم، بالا باقی مانده باشد، چون T۳ پائین است، TRH قادر با افزایش TSH خواهد بود. بعبارت دیگر، هیپوفیز برای آنکه بتواند تحت تأثیر TRH قرار گیرد و TSH آزاد کند بیشتر به T۳ سرم حساسیت از خود نشان میدهد تا T۴ سرم (۷). بهمین اساس در نوع خاصی از پرکاری تیروئید موسوم به T3-Thyrotoxicosis که فقط T۳ سرم بالاست و T۴ طبیعی است، پس از تزریق TRH مقدار TSH افزایش نمی یابد (۳).

بیماری Graves که با درست کاری تیروئید همراه باشد (Euthyroid Graves' Disease) بمواردی اطلاق میشود که ضایعات چشمی بدون علائم پرکاری تیروئید بروز میکند. ۲ این بیماران چنانچه مورد آزمایش T3-Suppression قرار گیرند، (یعنی اگر ۸-۱۰ روز متوالی روزانه ۱۰۰ میکروگرم T۳ به بیمار داده شود) پاسخ غیر طبیعی نشان خواهند داد. در این گروه بیماران، TSH سرم تحت تأثیر TRH بالا نخواهد رفت (۱۵-۱۴). از سوی دیگر، دسته ای از همین بیماران با T3-Supp-Test غیر

در مقادیر T۳ و T۴ سرم نیز پیدا میشود. PBI سرم نیز دستخوش تغییرات فاحشی میشود (۳-۴-۵). هرچه مصرف TRH بیشتر تکرار شود، پاسخ TSH بآن کمتر میشود که ناشی از افزایش T۳ و T۴ و مهار هیپوفیز است (۶). تهوع، استفراغ، سردرد سرگیجه، اختلالهای ادراری و سرخوشی از عوارض ناچیز بوده و بسادگی میتوان از این عوارض جزئی چشم پوشی نمود. تاکنون حتی با مقادیر بیش از یک هزار میکروگرم (وریدی) مسمومیت شدیدی گزارش نشده است (۷).

جدول نتایج:

ردیف	سن	تشخیص بالینی	قبل از TRH		بعد از TRH	
			ETR	TSH	ETR	TSH
۱	۱۹	درست کار	۰/۹۷	۱/۲	۶۰	۱
۲	۲۴	درست کار	۱/۰۲	۳/۶	۴۸	۱
۳	۱۳	درست کار	۲۸/۵۵	۱/۲	۲۵	۲۸/۷۵
۴	۱۹	درست کار	۱/۰۲	۳	۲	۱/۸
۵	۱۶	درست کار	۱/۰۳	۱۰/۵	۲۰	۱/۱۸
۶	۲۳	درست کار	۰/۹۷	۱۲/۵	۲۰	۱/۰۷
۷	۱۷	درست کار	۲۵/۸	۱۳	۱۶/۵	۲۹/۵۵
۸	۲۳	کم کاری اولیه	۰/۷۶	۴۰۰	۵۰۰	۰/۷۵
۹	۱۳	مشکوک به کم کاری	۱/۰۲	۴/۱	۱۹	۱
۱۰	۱۹	پرکار	۱/۶۰	-	-	-

○ = T3 Resine Uptake - مقدار طبیعی ۳۵-۲۵٪

TSH = مقدار طبیعی ۱-۵ میکرو واحد در میلی لیتر سرم.

ETR = Effective Thyroxine Ratio - مقدار طبیعی ۱/۱۳-۰/۸۶

TRH = آمپولهای ۲۰۰ میکروگرمی و قرصهای ۴۰ میلی گرمی.

جدول ۲

مقدار	زمان گرفتن خون			
	TSH	T۴	T۳	PBI
TRH				
۲۰۰ میکروگرم داخل وریدی	۱۰-۳۰ دقیقه	۳-۹ ساعت	۲-۴ ساعت	۲-۲ ساعت
۴۰ میلی گرم خوراکی	۰/۵-۲ ساعت	۳-۲۴ ساعت	۲-۶ ساعت	۳-۶ ساعت

قرار گرفته است و در چند مورد بجای TSH از TRH استفاده شده است (۳۰). مثلاً نتایج حاصله اولیه، چندان رضایت بخش نیست. در درمان بیماران مبتلا به افسردگی، استفاده از TRH نتایج درخشان داشته است (۳۱-۳۲). هم چنین نزد حیواناتیکه قبلاً هیپوفیزشان برداشته شده است، TRH اثر تحریرکی روی مغز دارد. (۷)

جدول ۳

	بازال		بعد از TRH	
	T3	T4	T3	T4
حالت طبیعی	→	→	↑	↑
پرکاری تیروئید	↑	↓	↑	↓
کم کاری تیروئید (اولیه)	↓	↓	↑↑	↑
کم کاری تیروئید (ثانویه)	↓	↓	↑	↓
کم کاری ثالثیه	↓	↓	↑	↑

طبیعی = → افزایش = ↑ کاهش = ↓ افزایش شدید = ↑↑
TSH : میکرو واحد در یک میلی لیتر سرم.

خلاصه و نتیجه :

تجربیات اولیه در مورد TRH و کاربرد آن در کلینیک برای نخستین بار در ایران گزارش میشود. در این بررسی اجمالی تأثیرات TRH بر T3 و TSH و ETR مورد ارزیابی قرار گرفته و به تغییرات PBI و T4 سرم متعاقب مصرف TRH نیز اشاره شده است. نتایج حاصله از این مطالعه با گزارشهای Hershman و Scriba و Lewitus قابل مقایسه است و در بسیاری موارد مشابه است. برای اخذ نتایج دقیقتر، تحقیقات بیشتری لازمست که در دست انجام است و امیدواریم در فرصتهای دیگر، باین بررسی هامجدداً اشاره کنیم.

REFERENCES :

- 1- R.M.G. Nair Structure of Porcine Thyrotropin Releasing Hormone, Vol: 9, No: 5, March 3, 1970.
- 2- John F. Wilber. Stimulation of C-Glucosamide and c-Alanine incorporation into thyrotropin by synthetic Thyrotropin Releasing Hormone. Endocrinology 89: 873, 1971.
- 3- Louis Shenkman. Tri-Iodothyronine and Thyroid Stimulating Hormone Response to TRH. New test of Thyroidal and pituitary Reserve. LANCET, January 15, 1972.
- 4- Chopra IJ Ho. An Improved Radioimmunoassay of T3 in Serum. Its application to Clinical and Physiological Studies. J Lab Clin Med 80: 729, 1972.
- 5- Chopra I J Ho : Hyperthyroidism induced by TRH in mice. Endocrinology 22: 1731, 1973.

طبیعی، ندهتها به TRH پاسخ بیش از معمول نشان میدهند بلکه با کمالاتعجب، TSH بارال آنها نیز بالاست (۱۴). این گروه بیماران، با احتمال قریب به یقین، علاوه بر بیماری گراوز، دچار تیروئیدیت نیز هستند (۱۴-۷). بین پرکاری تیروئید و تیروئیدیتها شیموتو از جهات مختلف و بدلائل متعدد ارتباط نزدیک برقرار است (۱۵).

بناباستفاده از TRH میتوان مقدار TSH ذخیره شده در غده هیپوفیز را تخمین زد (۱۶). در مواردیکه کم کاری تیروئید معلول آسیبی در هیپوتالاموس باشد، مصرف TRH موجب افزایش سریع TSH خواهد شد (۱۷). همچنین مواردی بقلط واصطلاحاً «کم کاری ثالثیه» یا Tertiary Hypothyroidism نام نهاده اند که منظور همان Hypothalamic Hypothyroidism می باشد. این نوع کم کاری، بخصوص در دسته ای از کودکان مبتلا به کوتولگی هیپوفیزی دیده شده است (۱۸). در بعضی بیماران مبتلا به پرکاری ثانوی تیروئید، نه تنها TSH پائین نیست، بلکه متعاقب مصرف TRH، به وضوح افزایش نشان میدهد و میرساند که ضایعه در بالای هیپوفیز است و به هیپوتالاموس آسیب وارد آمده است (۱۹). نزد افراد طبیعی، هورمون رشد تحت تأثیر TRH قرار نمیگیرد ولی در تعداد قابل ملاحظه ای از بیماران آکرومگال، هورمون رشد بمقدار معین تحت تأثیر TRH، افزایش می یابد (۲۰-۲۱) در نارسائی کلیوی چون دفع TRH بتأخیر می افتد، لذا هورمون رشد افزایش می یابد (۲۲). بر اساس تجربه دیگری، بیماران مبتلا به آکرومگالی که تیروئید درست کار داشته باشند، به TRH پاسخ مساعد نمیدهند (۲۳)، زیرا هورمون رشد خود مانع اثر TRH میشود (۲۴). پرولاکتین سرم بدنبال مصرف TRH، افزایش می یابد (۲۵-۲۶). در کم کاری تیروئید این افزایش خیلی زیاد و در پرکاری تیروئید غیر محسوس است (۲۷-۲۸). چنانچه پس از تزریق TRH از L-DOPA استفاده شود، عیار پرولاکتین و TSH هر دو کاهش می یابند (۲۸-۲۹).

تحریرک غده تیروئید سرطانی با TRH اخیراً مورد تجربه و تحقیق

- 6- E. David Haigler. Direct evaluation of pituitary thyrotropin reserve utilizing synthetic thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocr* 33: 573, 1971.
- 7- Hershman, Clinical application of TRH *NEJM* April 18, 1974.
- 8- Peter J. Snyder. Response to Thyrotropin Releasing Hormone in normal man. *J Clin Endocr Metab* 34: 380, 1972.
- 9- Snyder PJ. Thyrotropin response to TRH in normal female over forty. *J Clin Endocr Metab* 34:1090, 1972.
- 10- Harold E. Carlson. Growth hormone, Thyrotropin and prolactin response to TRH following diethylstilbestrol pretreatment. *J. Clin Endocr Metab* 37: 488, 1973.
- 11- F-Sanchez-Franco. Influence of sex phase of the menstrual cycle on Thyrotropin response to TRH. *J. Clin Endocr Metab* 37: 736, 1973
- 12- Makoto Otsuki. Influence of Glucocorticoids on TRH induced TSH response in man. *J. Clin Endocr Metab* 36: 95, 1973.
- 13- J. M. Hershman and J.A. Pittman. Response to synthetic TRH in man. *J Clin Endocr Metab* 31: 457-460, 1970.
- 14- Inder J. Chopra. Abnormalities of hypothalamo hypophyseal-Thyroid Axis in patients with Graves, ophthalmopathy. *J Clin Endocr Metab.* 37: 955, 1973.
- 15- Hashimoto, S. Thyroiditis: *The Med Clin North America*, 1972 *Endocrine Disorders*.
- 16- Norman Fleisher. Synthetic TRH as a test of pituitary thyrotropin reserve. *J Clin Endocr Metab.* 34: 617, 1972.
- 17- James A. Pittman. Hypothalamic hypothyroidism. *Nej med.* 844, Oct, 7, 1971.
- 18- H. Costom. Effect of TRH on Serum TSH. *The Journal of clinical Investigation.* Vol 50, 2219, 1971.
- 19- Giovanni Faglia, Prolonged and exaggerated elevations in Plasma TSH after TRH in Patients with pituitary Tumors. *J Clin Endocr Metab* 33: 999-1002, 1971.
- 20- G. Faglia. Plasma growth hormone response to TRH in patients with active Acromegaly *J Clin Endocr Metab* 36: 1259, 1973.
- 21- Minoru Irie. Increase of serum growth hormone concentration following TRH injection in patients with Acromegaly or Gigantism *J Clin Endocr Metab* 35, 97, 1972.
- 22- David Gonzalez et al. Response to TRH in Patients with renal failure and after infusion in normal men. *J Clin Endocr Metab* 36:117,1673.
- 23- R. Hall, B. J. Ormston. The TRH in diseases of the pituitary and hypothalamus. *The LANCET* 8 April 1972, 7754.
- 24- G. Faglia, et al. Plasma TSH response to TRH in patients with pituitary and hypothalamic disorders. *J Clin Endocr Metab.* 37: 595, 1973.
- 25- Laurence S. Jacobs. Prolactin response to TRH in normal subjects. *J. Clin Endocr. Metab* 36:1069,1973.
- 26- Laurence, S, Jacobs and Snyder. Increased Serum prolactin after administration of synthetic TRH in man. *J Clin Endocr Metab* 33: 996, 1971.
- 27- Peter J. Snyder et al. Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to TRH. *J Clin Inv.* Vol. 52, 2324 Sep, 1973.,
- 28- Gordon L. Noel. DOPA Suppression of TRH Stimulated prolactin release in man, *J Clin Endocr Metab.* 36: 1255, 1973.
- 29- Stephen W. Spaulding DOPA Suppression of TRH response in man, *J Clin Endocr Metab* 35: 182, 1972.
- 30- Naguiba A, Samaan. TRH Studies in patients with Thyroid Cancer. *J Clin Endocr Metab.* 35 : 438, 1972.
- 31- A. J, Pranger. Effects of TRH in Depression. *The LANCET*, November 11: 1972, 999.
- 32- Abba J. Kastin Dons. Tchalch. Improvement in mental depression with decreased TSH response after administration of TRH. *The LANCET*, October 7, 1970, 740.