

TRH و کاربرد آن در گلینیک

مجله نظام پزشکی

سال چهارم ، شماره ۶ ، صفحه ۵۳۲-۵۳۴ ، ۱۳۵۴

* دکتر صادق نظام مافی * دکتر منوچهر جزايری *

مقدمه :

سیکلیک AMP را افزایش میدهد که سر انجام 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 :

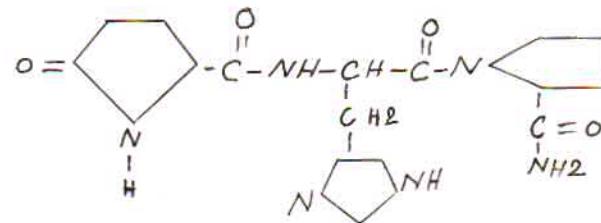
تعدادی بیمار که از نظر تیروئید درستکار (Euthyroid) ولی مبتلا به گواتر (گواترساده) بودند و نیز بیماران مبتلا به کم کاری و پر کاری تیروئید از نظر TSH و ETR (یا T3) قبل و بعد از تجویز TRH ، مورد آزمایش قرار گرفتند.

در گلینیک بیماران نورمو تیروئید (درست کار) مورد مطالعه : تیروئید در مقایسه با لبی، دارای خصوصیات زیر است: بزرگ - فرم - بدون گره - متخرک - بی درد - بدون سوکل و تریل.

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

در بررسی های دیگران نشان داده شده است که حدود ۱۵-۱۰ دقیقه پس از تزریق داخل وریدی TRH ، عیار TSH سرم در اشخاص سالم شروع بپالارفتن میکند و پس از ۳۰ دقیقه به نقطه اوج میرسد. سپس بتدریج پائین می آید و پس از ۴-۱ ساعت بعد از تجویز طبیعی بر میگردد. این زمانها برای TRH خوراکی بتر تیپ ۴۰ دقیقه ، ۴۰-۴ ساعت است. علاوه بر TSH ، تغییرات چشم گیری

Thyrotropin Releasing Hormone TRH یا هورمون رها سازنده TSH از بخش قدامی غده هیپوفیز است که با تحریک هیپوفیز و ترشح TSH و آزاد ساختن هورمونهای تیروئید، نفس مhem 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 درنتیجه از مقدار TSH کاسته میشود و تیروئید نیز که تابع این مکانیسم است، ناجار هورمون کمتری ساخته و بخون میفرستد. بالعکس چنانچه هورمونهای تیروئید بعلی در سطح خون کاهش یابند با اجرای مکانیسم فوق الذکر، هورمونهای تیروئید به مقدار طبیعی بر میگردند. فرمول شیمیائی TRH در سال ۱۹۶۹ شناخته شد که مشکل 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 وریدبایب هیپوفیز مستقیماً به بخش قدامی هیپوفیز میرسد و در آنجا بکمال گیرنده های مخصوص غشاء سلولهای مترشحه TSH، موجب فعال شدن آنزیم آدنیل سیکلаз میشود. آنزیم اخیر بنویه خود

* دانشکده پزشکی داریوش کبیر - دانشگاه تهران .

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

بحث:

صرف نظر از بیماریهای تیروئید که میزان TSH را متعاقب مصرف TRH تغییر میدهد؛ بعضی عوامل دیگر چون سن، قاعده‌گی، کورتیکو استر ویدها 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 (۹-۸). طی دوران قاعده‌گی، بدنیال تجویز TRH، افزایش زیادی در مقدار TSH ایجاد میشود (۱۱-۱۰). مقادیر بالای کورتیکو استر ویدها یا مصرف طولانی آنها، از اثر TRH میکاهد و TSH کمتر از حد عادی بالا میرود. بهمین علت در بیماران مبتلا به کوشنیگ؛ متعاقب مصرف TRH، افزایش محسوسی در مقدار TSH دیده نمیشود. مصرف کوتاه مدت گزامتاژون نشان داده است که مقدار TSH بازال نیز کاهش می‌یابد که این نیز ناشی از نقصان TRH است (۱۲)، در بیماران مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید، همیشه مقدار زیادی TSH بصورت ذخیره در هپاتیز 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 بعداز TRH در این بیمار، واحد در میلی لیتر سرم رسیده است. آن به بیش از ۵۰۰ میکرو واحد در میلی لیتر سرم رسیده است. در پر کاری تیروئید بر اساس ازدیاد هورمونهای تیروئید، TSH سرم باعین تر از حد طبیعی است و متعاقب مصرف TRH نیز افزایش محسوسی پیدا نمیکند (۶، ۷، ۱۳). در بیماران مبتلا به پر کاری تیروئید که تحت درمان با تیوراسیلها هستند، اگر از TRH استفاده شود؛ TSH سرمشان افزایش محسوس نشان میدهد. زیرا در این مرحله از درمان، کاهش تدریجی T3 سرم موجب برداشتن کیفیت «مهار» شده و حتی اگر هنوز T4 سرم، بالا باقی مانده باشد، چون T3 پائین است، TRH قادر بازیش TSH خواهد بود. بعیارت دیگر، هپاتیز برای آنکه بتواند تحت تأثیر TRH قرار گیرد و TSH آزاد کند بیشتر به T3 سرم حساسیت از خود نشان میدهد تا T4 سرم (۷) بر همین اساس در نوع خاصی اذپر کاری تیروئید موسوم به T3-Thyrotoxicosis که فقط T3 سرم بالاست و T4 طبیعی است، پس از تزریق TRH مقدار TSH افزایش نمی‌یابد (۳).

بیماری Graves که بادرست کاری تیروئید همراه باشد (Euthyroid Graves' Disease) بمواردی اطلاق میشود که ضایعات چشمی بدون علائم پر کاری تیروئید بروز نمیکند. این بیماران چنانچه مورد آزمایش T3-Suppression قرار گیرند، (یعنی اگر ۸-۱۰ روز متوالی روزانه ۱۰۰ میکرو گرم T3 به بیمار داده شود) پاسخ غیر طبیعی نشان خواهد داد. در این گروه بیماران، TSH سرم تحت تأثیر TRH بالا نخواهد رفت (۱۴-۱۵). از سوی دیگر، دسته‌ای از همین بیماران با T3-Sup-Test غیر

در مقادیر T4 و T3 سرم نیز پیدا میشود. PBI سرم نیز دستخوش تغییرات فاحشی میشود (۵-۴-۳). هرچه مصرف TRH بیشتر تکرار شود، پاسخ TSH بآن کمتر میشود که ناشی از افزایش T4 و T3 و مهار هپاتیز است (۶). تهوع، استفراغ، سرد و 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 یکهزار میکرو گرم (وریدی) مسمومیت شدیدی گزارش نشده است (۷).

جدول نتایج:

بعداز TRH		قبل از TRH		تشخیص بالینی	سن	ردیف
ETR	TSH	ETR	TSH			
۱	۶۰	۰/۹۷	۱/۲	درست کار	۱۹	۱
۱	۳۸	۱/۰۲	۲/۶	درست کار	۲۴	۲
۲۸/۷۵	۲۵	۲۸/۵۵	۱/۲	درست کار	۱۳	۳
۱/۸	۲	۱/۰۲	۳	درست کار	۱۹	۴
۱/۱۸	۲۰	۱/۰۲	۱۰/۵	درست کار	۱۶	۵
۱/۰۷	۲۰	۰/۹۷	۱۲/۵	درست کار	۲۳	۶
۲۹/۵۰	۱۶/۵	۲۵/۸	۱۲	درست کار	۱۷	۷
۰/۷۵	۵۰۰	۰/۷۶	۴۰۰	کم کاری اولیه	۲۲	۸
۱	۱۹	۱/۰۲	۴/۱	مشکوک به کم کاری	۱۳	۹
-	-	-	۱/۶۰	پر کار	۱۹	۱۰

T3 Resine Uptake = $\frac{\text{مقدار طبیعی}}{\text{مقدار طبیعی}} \times ۱۰۰$ ٪
TSH = مقدار طبیعی ۱-۵ میکرو واحد در میلی لیتر سرم.
Effective Thyroxine Ratio = ETR
 $0/86-1/13$ آمپولهای ۲۰۰ میکرو گرمی و قرص‌های ۴۰ میلی گرمی.
TRH = TSH

جدول ۲

مقدار	زمان غرفتی خون				
	TRH	TSH	T4	T2	PBI
۲۰۰ میکرو گرم داخل درودی	۱۰-۳۰ دقیقه	۳-۹ ساعت	۲-۴ ساعت	۲-۳ ساعت	
۴۰ میلی گرم خوراکی	۰/۵-۲ ساعت	۲-۲۴ ساعت	۲-۶ ساعت	۲-۶ ساعت	

قرار گرفته است و در چند مورد بجای TSH از TRH استفاده شده است (۳۰). متأسفانه تابع حاصله اولیه، چندان رضایت‌بخش نیست. در درمان بیماران مبتلا به افسردگی، استفاده از TRH تابع درخشان داشته است (۳۱-۳۲). هم‌چنین ترد حیواناتیکه قبله هیپوفیز شان برداشته شده است، اثر تحریکی روی مغز دارد. (۷)

جدول ۳

	TSH	بعداز TSH	بعداز TSH	بازال T3	بازال T4	بعداز TRH T3	بعداز TRH T4	PBI	PBI
حالات طبیعی	-	-	-	↑	→	↑	↑	-	-
پرکاری تیروئید	-	-	-	-	-	-	-	-	-
کم کاری تیروئید (اولیه)	-	-	-	↑	↑↑	↓	↓	-	-
کم کاری تیروئید (ثانویه)	-	-	-	↑	↑↑	↓	↓	-	-
کم کاری ثالثیه	-	-	-	↑	↑	↓	↓	-	-

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

خلاصه و نتیجه:

تحریکات اولیه در مورد TRH و کاربرد آن در کلینیک برای نخستین بار در ایران گزارش می‌شود. در این بررسی اجمالی تأثیرات TRH بر TSH و ETRH مورد ارزیابی قرار گرفته و به تفیر از PBI و T4 سرم مقابله مصرف TRH نیز اشاره شده است. نتایج حاصله از این مطالعه با گزارش‌های Hershman و Scriba و Lewitus قابل مقایسه است و در بسیاری مواد مشابه است. برای اخذ نتایج دقیق‌تر، تحقیقات بیشتری لازمت است که در دست انجام است و امیدوارم در فرسته‌های دیگر، باین بررسی هام‌جددآ اشاره کنیم.

طبیعی، نتتها به TRH پاسخ بیش از معمول نشان میدهند بلکه با کمال تعجب، TSH بارال آنها نیز بالاست (۱۴). این گروه بیماران، باحتمال قریب به تقریباً، علاوه بر بیماری گراوز، دچار تیر و گیدیت نیز هستند (۷-۱۶). (بین پرکاری تیر و گیدیت‌ها شیوه‌تو از جهات مختلف و بدلاً محدود ارتباط نزدیک برقرار است) (۱۵).

بالا استفاده از TRH میتوان مقدار TSH ذخیره شده در غده هیپوفیز را تخریب نزد (۱۶). در مواد دیگر کم کاری تیر و گید مخلوط آسیبی در هیپوتالاموس باشد، مصرف TRH موجب افزایش سریع TSH خواهد شد (۱۷). بچنین موادی بفلط و اصطلاحاً «کم کاری ثالثیه» یا Tertiary Hypothyroidism همان Hypothalamic Hypothyroidism می‌باشد. این نوع کم کاری، بخصوص در دسته‌ای از کودکان مبتلا به کوتولگی هیپوفیزی دیده شده است (۱۸). در بعضی بیماران مبتلا به پرکاری تانوی تیر و گید، نتتها TSH پائین نیست، بلکه مقابله مصرف TRH، بوضوح افزایش نشان میدهد و میرساند که ضایعه در بالای هیپوفیز است و به هیپوتالاموس آسیب وارد آمده است (۱۹). از دو افراد طبیعی، هر دو موند رشد تحت تأثیر TRH قرار نمی‌گیرد ولی در تعداد قابل ملاحظه‌ای از بیماران آکرومگال، هر دو موند رشد به مقدار معین تحت تأثیر TRH، افزایش می‌باشد (۲۰-۲۱) در نارسائی کلیوی چون دفع TRH بتأخیر می‌افتد، لذا هورمون رشد افزایش می‌باشد (۲۲). بر اساس تجربه دیگری، بیماران مبتلا به آکرومگالی که تیر و گید 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 می‌باشد (۲۵-۲۶). در کم کاری تیر و گید این افزایش خیلی زیاد و در پرکاری تیر و گید غیر محسوس است (۲۷-۲۸). چنانچه پس از تزریق TRH از L-DOPA استفاده شود، عیار پرولاکتین و TSH هر دو کاهش می‌باشد (۲۹-۳۰).

تحریکی غده تیر و گید سرطانی با TRH اخیراً مورد تجربه و تحقیق

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 Sherkman. 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.

- 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. Influense 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 LANCETC* 8 Apil 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 nornal subjects. *J. Clin Endocr. Metab* 36:1069,1973.
- 26- Laurence, S, Jacobs and Snyder. Increased Serum prolactin after adminstration 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 adminstration of TRH. *The LANCET*, October 7, 1970, 740.