

TRH و کاربرد آن در کلینیک

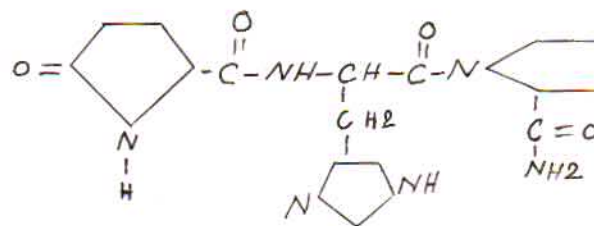
دکتر صادق نظام مافی * دکتر منوچهر جزایری **

مجله نظام پزشکی

سال چهارم ، شماره ۶ ، صفحه ۵۳۲ ، ۱۳۵۴

مقدمه :

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 بهللی در سطح خون کاهش یابند با اجرای مکانیسم فوق الذکر ، هورمونهای تیروئید بمقدار طبیعی برمیگردند . فرمول شیمیائی TRH در سال ۱۹۶۹ شناخته شد که متشکل از اسید آمینه پرولین ، هیستیدین و اسید پیروگلوتامید 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 ترشح TSH ، موجب فعال شدن آنزیم آدنیل سیکلاز میشود . آنزیم اخیر بپایه خود

سیکلیک 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 : بزرگ - 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 میکرو گرم (یک آمپول) TRH داخل وریدی و یا یک قرص ۴۰ میلی گرمی 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 صحت 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 برمیگردد . این زمانها برای TRH خوراکی بترتیب ۳۰ دقیقه ، ۴ و ۲ ساعت است . علاوه بر TSH ، تغییرات چشم گیری

* دانشکده پزشکی دارپوش کبیر - دانشگاه تهران .

** تهران - خیابان بهار - بهداری شهربانی 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 بالا میرود. 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 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 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 از دیساده 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 T₃ سرم موجب برداشتن کیفیت «مهارة» شده و حتی اگر هنوز T₄ سرم بالا باقی مانده باشد، چون T₃ 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 T₃ سرم حساسیت از خود نشان میدهد تا T₄ سرم (۷). بر همین اساس در نوع خاصی از پرکاری تیروئید موسوم به T₃-Thyrotosis که فقط T₃ سرم بالاست و T₄ طبیعی است، پس از تزریق TRH مقدار TSH افزایش نمییابد (۳).

بیماری Graves که با درست کاری تیروئید همراه باشد (Euthyroid Graves' Disease) بمواردی اطلاق میشود که ضایعات چشمی بدون علائم پرکاری تیروئید بروز میکنند. این بیماران چنانچه مورد آزمایش T₃-Suppression قرار گیرند، (یعنی اگر ۸-۱۰ روز متوالی روزانه ۱۰۰ میکروگرم T₃ 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 T₄ و T₃ 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 T₄ و T₃ 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	تفحصی 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	۳۸	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 ۵-۱ میکرو واحد در میلی لیتر سرم.

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

TRH = آمپولهای ۲۰۰ میکروگرمی و قرص های ۴۰ میلی گرمی.

جدول ۲

مقدار	زمان گرفتن خون			
	PBI	T ₃	T ₄	TSH
۲-۳ ساعت	۲-۴ ساعت	۳-۹ ساعت	۱۰-۳۰ دقیقه	۲۰۰ میکروگرم داخل وریدی
۳-۶ ساعت	۲-۶ ساعت	۳-۲۴ ساعت	۰/۵-۲ ساعت	۴۰ میلی گرم خوراکی

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 تحریکی روی مغز دارد. (۷)

جدول ۳

	بازال	بنداز TRH		بنداز TRH
		TSH	TSH	T3 T4 PBI
حالت طبیعی	→	↑	۰-۵	↑
پرکاری تیروئید	↑	۰-۵	۰-۵	↑
کم کاری تیروئید (اولیه)	↓	↑↑	↑	↓
کم کاری تیروئید (ثانویه)	↓	۰-۵	۰-۵	↓
کم کاری ثالثیه	↓	↑	۰-۵	↑

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 ها مجدداً 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، نتایج به TRH پاسخ بیش از معمول نشان میدهند بلکه با کمالات عجیب، 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 تیروئیدیت ها شیمو تو از جهات مختلف و بدلائل متعدد ارتباط نزدیک برقرار است (۱۵).

بنا به استفاده از TRH میتوان مقدار TSH ذخیره شده در غده هیپوفیز را تخمین زد (۱۶). در مواردیکه کم کاری تیروئید معمول آسیبی در هیپوتالاموس باشد، مصرف TRH موجب افزایش سریع TSH خواهد شد (۱۷). چنین مواردی بعلت 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).

تحریک 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. N. Engl J Med. 284, 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- Naguib 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. Tschalch. Improvement in mental depression with decreased TSH response after administration of TRH. The LANCET, October 7, 1970, 740.