

مقاله پژوهشی

اثر بروموکریپتین بر سطوح هورمون‌های تیروئید در خون انسان

سیامک نائیبی^۱، رضا حاجی حسینی^{۲*}

^۱ دانشجوی دکتری، گروه بیوشیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

^۲ استاد، گروه بیوشیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

* (نویسنده مسئول مکاتبات): hosseini@pnu.ac.ir

تاریخ پذیرش: فروردین ۱۴۰۱

تاریخ دریافت: بهمن ۱۴۰۰

چکیده

داروهایی که برای درمان بیماری‌های مختلف تجویز می‌گردند، اثرات جانبی بر غدد داخلی از جمله غده تیروئید دارند. بروموکریپتین مسیلاز (بروموکریپتین) یک آلکالوئید نیمه سنتتیک با فعالیت دوپامینرژیک بالا می‌باشد که به طور مستقیم رسپتورهای عصبی دوپامین را تحریک می‌نماید. در این پژوهش نمونه‌ها طی یک بازه زمانی ۱۰ ماهه از دو گروه از بیماران گرفته شد. گروه اول شامل ۲۵ فرد از مراجعین عادی و افرادی یوتیروئید (دارای عملکرد نرمال غده تیروئید با سطوح طبیعی شاخص‌های تیروئیدی) حدوده سنی ۳۷ - ۳۰ سال (۱ تا ۲۵) و گروه دوم نیز شامل ۲۵ فرد دیگر با همین شرایط در محدوده سنی ۴۵ - ۳۸ (مراجعین ۲۶ تا ۵۰) می‌باشند. تنها داروی مورد استفاده توسط هر دو گروه سنی در طی شش ماه اخیر دوز مشخصی از داروی بروموکریپتین (روزانه ۵ میلی گرم) بوده است. بر اساس نتایج به دست آمده، سطح هورمون‌های تری یدو تیروئین (T3) و تیروکسین (T4) بعد از تیمار با بروموکریپتین، کاهش قابل توجهی نشان دادند سطح هورمون محرک تیروئید (TSH) بعد از تیمار با داروی بروموکریپتین در هر دو گروه سنی کاهش نسبی نشان داد. در این مطالعه اثربخش بودن بروموکریپتین بر سطح هورمون محرک تیروئید (TSH) و هورمون‌های تیروئید T3، T4 و T-Uptake با ایجاد تغییرات مشخص آماری مورد تأیید قرار گرفت. به نظر می‌رسد که تیمار بروموکریپتین عملکرد تیروئید را در دو نقطه تحت تأثیر قرار داده، که شامل تأثیر بر تولید TSH توسط محور هیپوتالاموس و همچنین اختلال در تبدیل T4 به T3 بافت‌های محیطی است.

کلیدواژه‌ها: تیروئید، بروموکریپتین، دوپامین، هورمون‌ها.

مقدمه

گزارند [۱]. همگام با معرفی داروهای جدیدتر، لیست داروهای تاثیرگذار بر عملکرد تیروئید نیز سریعاً در حال رشد می‌باشد. هورمون‌های تیروئید دارای دو اثر عمده در بافت‌ها شامل افزایش متابولیسم و تحریک رشد کودکان است که به ترتیب تحت عنوان اثرات متابولیکی و اثرات عمومی شناخته می‌شوند. اثرات

داروهایی که برای درمان بیماری‌های گوناگون تجویز می‌گردند، اثرات جانبی بر اندام‌های مختلف و از جمله غده تیروئید دارند. این داروها ممکن است بر هومئوستازی تیروئید اعم از ساخت، ترشح، نقل و انتقال و یا عملکرد آن روی اندام هدف، تأثیر

ممکن است بدن انسان با گذشت زمان، با دارو سازگار شود. از طرفی پزشک درمانگر نیز بایستی در مورد تاثیرات جانبی ناخواسته و راههایی که می‌توان با آن‌ها مقابله نمود، بیمار خود را راهنمایی نماید [۵]. با توجه به اهمیت و نقش هورمون‌های تیروئید در تنظیم متابولیسم و سایر اعمال حیاتی بدن انسان، تداخلات دارویی با ترشح این دسته از هورمون‌ها، ممکن است باعث بروز بیماری‌های مرتبط با تیروئید مانند پرکاری یا کم‌کاری تیروئید گردد که هر یک علائم و مشکلات ویژه‌ای را به دنبال خواهند داشت. در صورت وجود شواهدی دال بر تداخل بروموکریپتین در ایجاد تغییرات در سطوح هورمون‌های تیروئید، می‌توان استفاده از درمان‌های تکمیلی را مدنظر قرار داد. احتمالاً این داروهای تکمیلی برای بیماران تحت درمان با بروموکریپتین تجویز خواهند شد تا همراه با درمان آدنومای هیپوفیز، سطوح هورمون‌های تیروئیدی نیز در محدوده طبیعی نگه داشته شوند تا کمبود آنها باعث تحریک رشد تومور نشود [۴، ۵].

مواد و روش‌ها

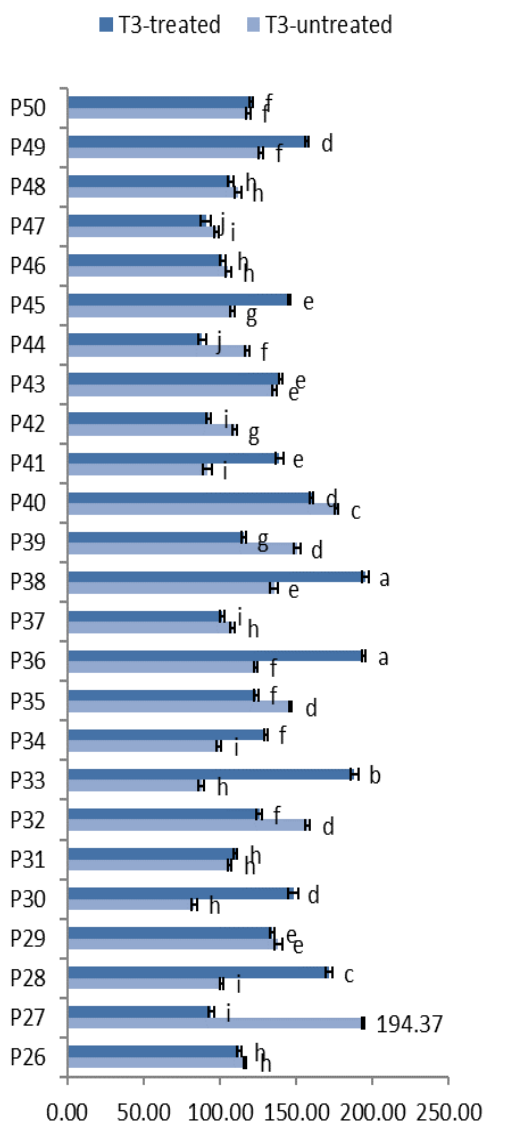
در این پژوهش طی یک بازه زمانی ۱۰ ماهه نمونه‌ها از دو گروه از بیماران گرفته شد. گروه اول شامل ۲۵ فرد از مراجعین عادی و افراد یوتیروئید (دارای عملکرد نرمال غده تیروئید با سطوح طبیعی شاخص‌های تیروئیدی) در محدوده سنی ۳۰ - ۳۷ سال مراجعین (۱ تا ۲۵) و گروه دوم نیز شامل ۲۵ فرد دیگر با همین شرایط در محدوده سنی ۳۸ - ۴۵ (مراجعین ۲۶ تا ۵۰) بود، و از تاریخ مشخصی درمان با بروموکریپتین شروع شد. نتایج مربوط به شاخص‌های تیروئیدی مورد مطالعه در این دو گروه قبل و بعد از مصرف بروموکریپتین جمع‌آوری شده است. اندازه‌گیری هورمون TSH و تمامی هورمون‌های مترشحه از تیروئید TSH، T3، T4 و T-Uptake در این پژوهش صورت گرفت. نمونه‌های لازم برای کار با دستگاه اتوآنالایزر (مدل)، شامل سرم جدا شده توسط دستگاه سانتریفیوژ از نمونه‌های خون تهیه، و از روش‌های پیشرفته کمی لومینسانس و الکتروکمی لومینسانس (CLIA) و ECLIA) مورد سنجش قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزارها آماری و آزمون‌های آنالیز واریانس، SPSS و ANOVA یکطرفه انجام شد.

متابولیک این هورمون‌ها مربوط به مصرف اکسیژن و اثرات عمومی با سنتز پروتئین‌ها در بیلان مرتبط می‌باشد. بیشترین اثرات هورمون‌های تیروئید به فعال سازی ژن مربوط به اتصال هورمون با میل چسبندگی بالا به گیرنده‌های هسته سلول وابسته است. اثر هورمون‌های تیروئید بر فرایند تنفس سلولی حدود یک قرن پیش کشف شد [۲]. همچنین تغییرات تنفس سلولی در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید به صورت کاهش یافته تشخیص داده شد. کاهش تنفس سلولی ناشی از کمبود هورمون‌های تیروئید موجب کاهش سرعت متابولیسم می‌شود. بیشتر انرژی تولید شده به وسیله تنفس سلولی به صورت گرما ظاهر می‌شود، بنابر این هورمون‌های تیروئید علاوه بر کنترل متابولیسم پایه بدن، فرایند پیدایش گرما در بدن را نیز کنترل می‌کنند [۳]. مهم‌ترین اثر متابولیسمی هورمون‌های تیروئید افزایش مصرف اکسیژن در بدن است. این اثر در تمامی اندام‌های بدن به جر مغز و غدد جنسی مشاهده می‌شود. هورمون‌های تیروئید فعالیت متابولیکی بیشتر بافت‌های بدن به جز مغز، شبکیه، طحال، بیضه‌ها و ریه‌ها را افزایش می‌دهند و نیز باعث افزایش سنتز آنزیم‌ها و میتوکندری‌ها می‌شوند [۱، ۴].

بروموکریپتین مسیلاز (بروموکریپتین) یک آلکالوئید نیمه سنتتیک با فعالیت دوپامینرژیک بالا می‌باشد. این دارو برای مدیریت بیماری پارکینسون استفاده می‌گردد. همچنین بروموکریپتین ترشح پرولاکتین را مهار نموده و به عنوان یک درمان مؤثر برای بیماران مبتلا به آدنومای غده هیپوفیز که دچار هایپرپرولاکتینمی می‌باشند، استفاده می‌گردد. دوپامین و آگونیست‌های آن مانند بروموکریپتین با فعال کردن گیرنده‌های D2 ترشح TSH را سرکوب می‌کنند. اگر از روش‌های فوق حساس برای تشخیص سطح TSH در محدوده ۰/۰۱ / mUI / ml استفاده شود، TSH در طول درمان با این داروها معمولاً بین ۰/۰۸ تا ۰/۴ / ml / mUI است. این سطح کاملاً متفاوت از مقادیری است که در پرکاری تیروئید مشاهده می‌شود (TSH کمتر از ۰/۰۱ / ml / mUI). پیش از این در بیماران با افزایش ترشح TSH و مقاومت هیپوفیز انتخابی به هورمون تیروئید با موفقیت از بروموکریپتین استفاده شده است [۴]. وجود عوارض و تاثیرات جانبی در استفاده از داروها، یک امر طبیعی است. برخی از این عوارض دارویی نیاز به مداخله پزشکی خاصی ندارند و

نتایج

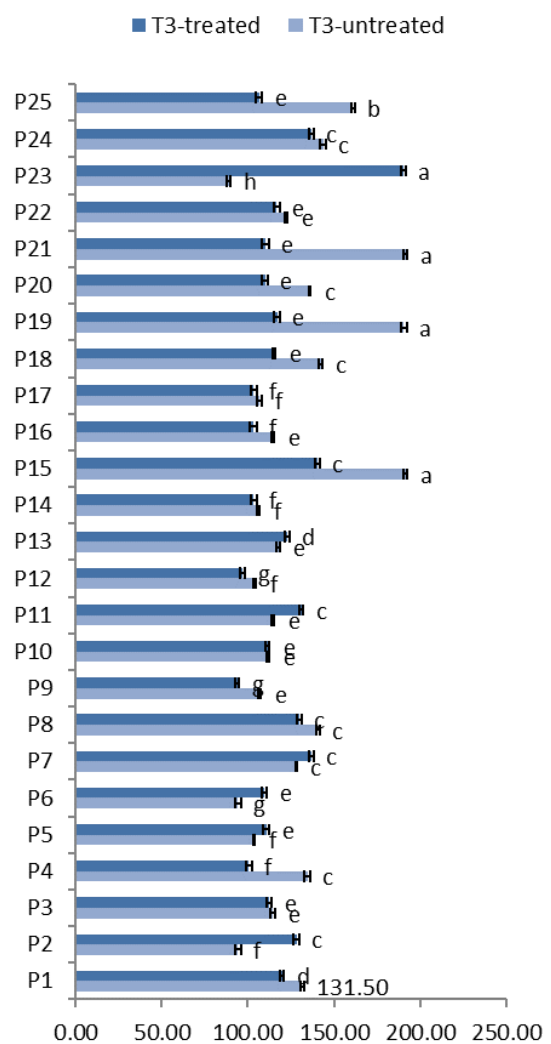
بر اساس نمودار ۲ مقایسه آنالیز واریانس سطح هورمون T3 در شرکت کنندگان ۳۸ و ۴۵ ساله، کاهش معناداری در سطح T3 نشان داد. در مراجعه کننده ۲۷ (که بیشترین سطح T3 در شرایط فاقد تیمار داشت) بعد از دریافت تیمار، مشاهده شد.



نمودار ۲. مقایسه آنالیز واریانس مقادیر T3 در مراجعه کنندهگان ۳۸ تا ۴۵ سال، قبل و بعد از تیمار با پروموکریپتین

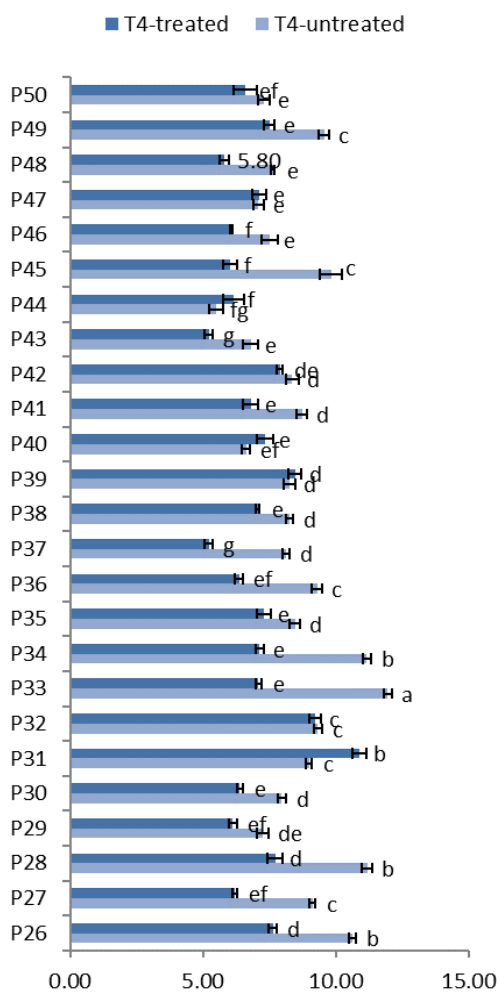
همچنین در مراجعه کنندهگان ۳۰، ۳۳ و ۴۱ با کمترین سطح T3 در شرایط فاقد تیمار، پس از دریافت آن، افزایش معناداری در سطح هورمون T3 دیده شد. مقایسه آنالیز واریانس سطح T4 در مراجعه کنندهگان ۳۰ تا ۳۷ ساله قبل و بعد از دریافت تیمار با تمرکز بر مراجعه کنندهگان ۱۶ و ۱۹ (با بیشترین سطح T4 در

مقایسه آنالیز واریانس سطح T3 در بین مراجعه کنندهگان ۳۰ تا ۳۷ سال، قبل و بعد از دریافت تیمار با تمرکز بر مراجعه کنندهگان شماره های ۱۵، ۱۹ و ۲۱ (با بیشترین مقدار T3 در شرایط شاهد) کاهش معنادار پس از تیمار در سطح این هورمون دیده شد. علاوه بر این در مراجعه کننده شماره ۲۳ با کمترین سطح T3 در شرایط عدم وجود تیمار، بعد از دریافت تیمار، تفاوت معناداری در سطح ($p \leq 0.05$) مشاهده شد. مراجعه کننده ۲۱ (با بیشترین سطح T3 قبل از اعمال تیمار)، پس از دریافت، کاهش قابل توجه در این شاخص نشان داد. کاهش مقدار T3 در مراجعه کننده شماره ۹ نیز (پس از اعمال تیمار)، نسبت به قبل از آن، تفاوت معناداری نشان داد (نمودار ۱).



نمودار ۱. مقایسه آنالیز واریانس مقادیر T3 در مراجعه کنندهگان ۳۰ تا ۳۷ سال، قبل و بعد از تیمار با پروموکریپتین

معناداری پس از تیمار در سطح هورمون T4 نشان داد. همچنین مراجعه‌کننده ۴۴ که کمترین مقدار T4 در شرایط فاقد تیمار را داشت، بعد از تیمار تفاوت آماری را نسبت به قبل از تیمار نشان نداد. علاوه بر این افزایش مقدار هورمون T4 در شرایط بعد از دریافت تیمار، نسبت به قبل از آن، معنادار ارزیابی نشد. کمترین سطح در مراجعه‌کنندگان ۳۷ و ۴۳، بعد از دریافت تیمار، نسبت به قبل از آن از لحاظ آماری معنادار تعیین شد. (نمودار ۴). مقایسه آنالیز واریانس TSH در بین مراجعه‌کنندگان ۳۰ تا ۳۷ سال، قبل و بعد از تیمار با تمرکز بر مراجعه‌کنندگان ۲ و ۷ و ۱۵ (با بیشترین مقدار TSH در شرایط فاقد تیمار) کاهش معناداری بعد از انجام تیمار در سطح TSH افراد دیده شد. علاوه بر این در مراجعه‌کننده ۴ با کمترین مقدار TSH در شرایط بدون تیمار، بعد از دریافت تیمار، تفاوت معناداری در سطح ($p \leq 0.05$) دیده نشد (نمودار ۵).

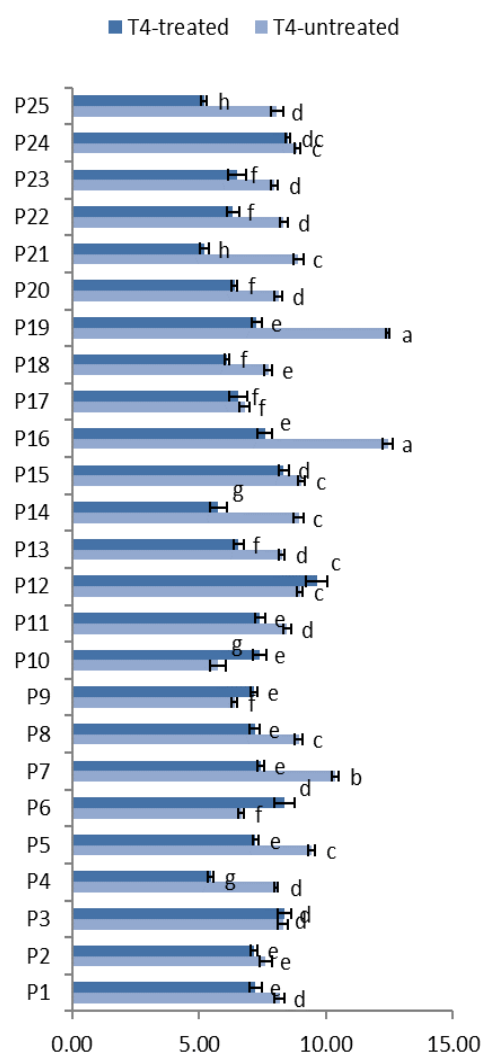


نمودار ۴. مقایسه آنالیز واریانس مقادیر T4 در مراجعه‌کنندگان ۳۸ تا ۴۵ سال، قبل و بعد از تیمار با بروموکریپتین

شرایط فاقد تیمار)، کاهش معناداری در سطح هورمون T4 پس از تیمار دیده شد.

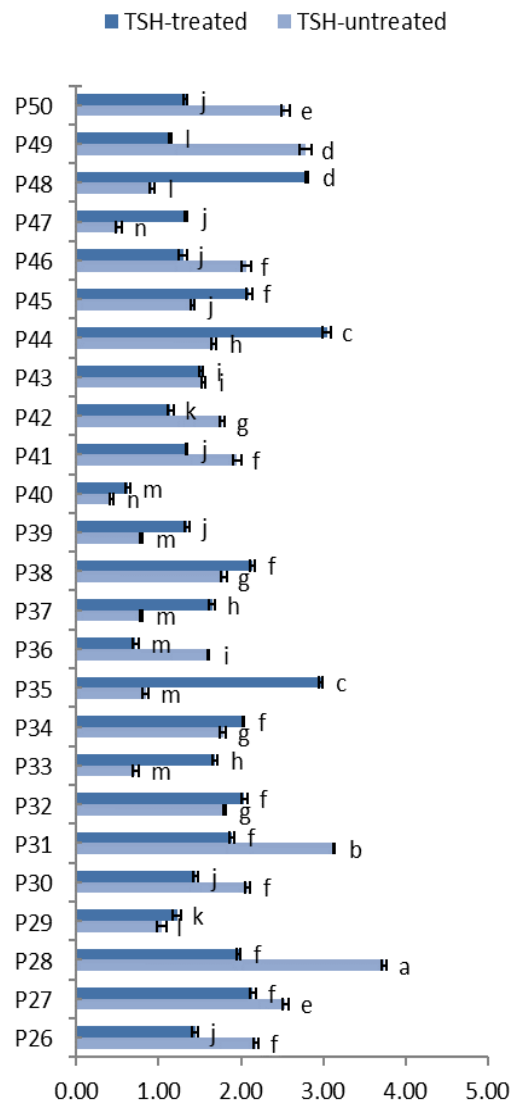
همچنین افزایش معناداری در مراجعه‌کننده ۱۰ با کمترین مقدار T4 در شرایط فاقد تیمار، پس از دریافت تیمار دیده شد. افزایش سطح T4 در شرکت‌کننده ۱۲ (بعد از دریافت تیمار)، تغییر معناداری نسبت به قبل از تیمار نشان نداد.

در همه موارد کمترین سطح اندازه‌گیری شده T4 بعد از دریافت تیمار در مراجعه‌کنندگان ۴، ۱۴، ۲۱ و ۲۵ بود، که این سطح از هورمون بطور معناداری، کمتر از قبل تیمار بود (نمودار ۳).



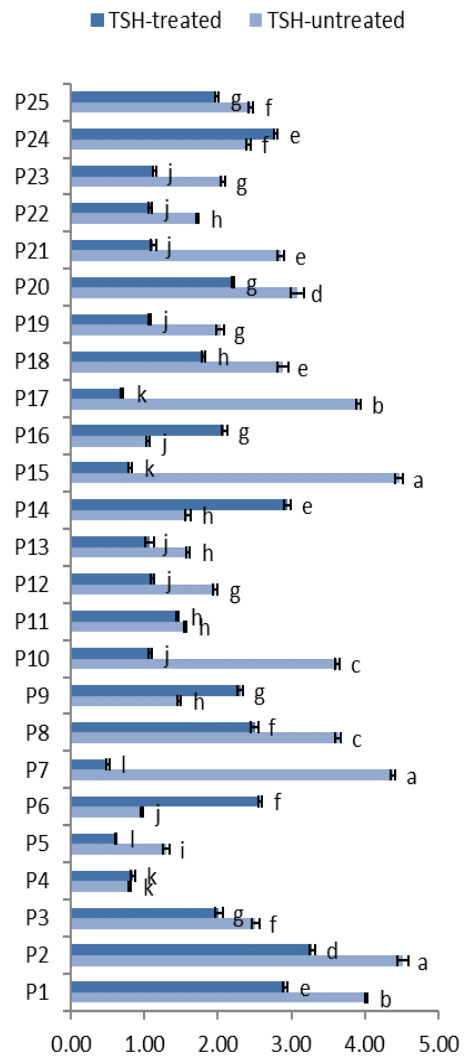
نمودار ۳. مقایسه آنالیز واریانس مقادیر T4 در مراجعه‌کنندگان ۳۰ تا ۳۷ سال، قبل و بعد از تیمار با بروموکریپتین

مقایسه آنالیز واریانس سطح T4 در بین مراجعه‌کنندگان ۳۸ تا ۴۵ سال قبل و بعد از دریافت تیمار با تمرکز بر مراجعه‌کننده ۳۳ (با بیشترین سطح T4 در شرایط فاقد تیمار)، کاهش



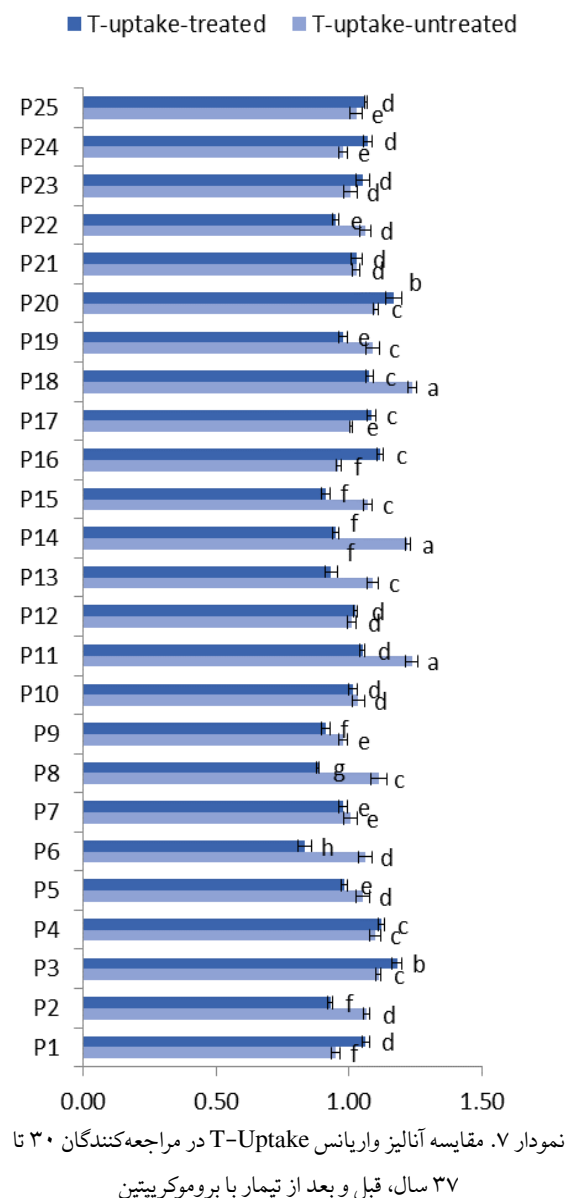
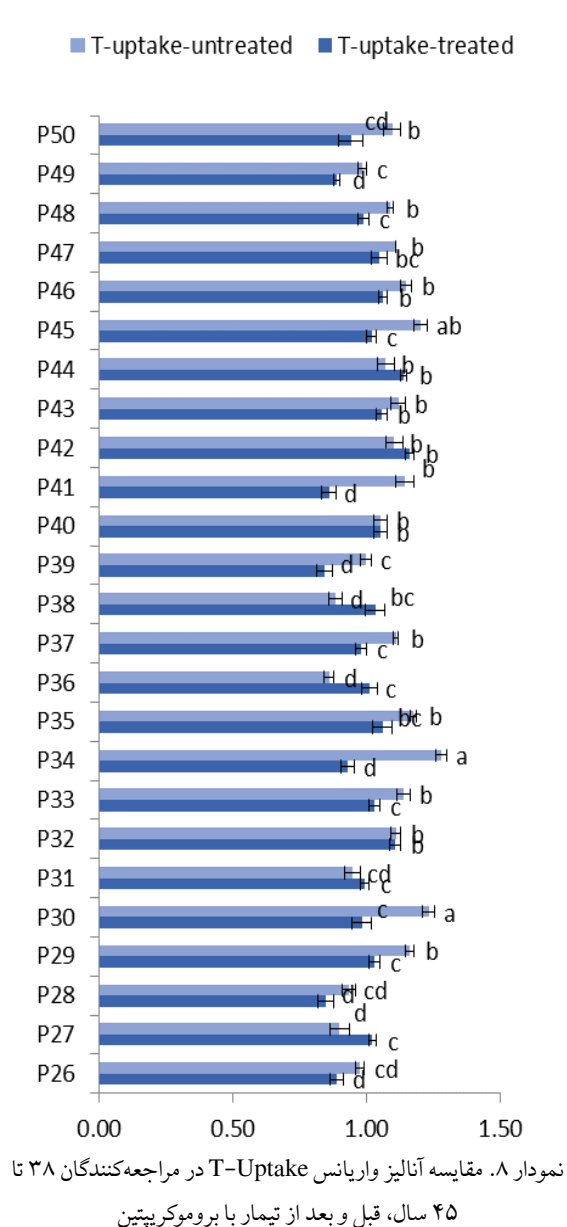
نمودار ۶. مقایسه آنالیز واریانس مقادیر TSH در مراجعه کنندگان ۳۸ تا ۴۵ سال، قبل و بعد از تیمار با بروموکریپتین

مقایسه آنالیز واریانس مقادیر T-Uptake در بین مراجعه کنندگان ۳۰ تا ۳۷ سال، قبل و بعد از تیمار با تمرکز بر مراجعه کنندگان ۱۱ و ۱۴ و ۱۸ (با بیشترین T-Uptake در شرایط فاقد تیمار) کاهش معناداری بعد از انجام تیمار در سطح هورمون این افراد دیده شد. علاوه بر این در مراجعه کننده شماره ۱ با کمترین مقدار T-Uptake در شرایط بدون تیمار، بعد از دریافت تیمار، تفاوت معناداری در سطح ($p \leq 0.05$) دیده نشد (نمودار ۷).



نمودار ۵. مقایسه آنالیز واریانس مقادیر TSH در مراجعه کنندگان ۳۰ تا ۳۷ سال، قبل و بعد از تیمار با بروموکریپتین

بر اساس نمودار ۶ مقایسه آنالیز واریانس میزان هورمون TSH در شرکت کنندگان ۳۸ تا ۴۵ ساله، کاهش معناداری در مراجعه کنندگان ۲۸ و ۳۱ (که بیشترین مقدار این شاخص را حتی در شرایط فاقد تیمار داشتند)، پس از دریافت تیمار، مشاهده شد. علاوه بر این در مراجعه کننده ۴۰ که کمترین مقدار این شاخص در شرایط فاقد تیمار داشت، بعد از دریافت تیمار، افزایش معناداری در مقدار هورمون TSH نشان داد. بر اساس نمودار ۷ و همچنین مقایسه یانگین کل T-Uptake در بین مراجعه کنندگان در شرایط فاقد تیمار و دارای تیمار اختلاف معناداری با کاهش سطح هورمون پس از اعمال تیمار در هر دو گروه سنی مورد بررسی، دیده شد (نمودار ۷).



است باعث خود ایمنی تیروئید شوند. گلوکوکورتیکوئیدها، آگونیست‌های دوپامین، آنالوگ‌های سوماتواستاتین و رتینوئیدها از ترشح TSH جلوگیری می‌کنند. لیتیموم، داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای و مهارکننده‌های انتخابی جذب مجدد سروتونین (SSRI)، ضد صرع، ریفامپین، متفورمین و آمپودارون عمدتاً بر عملکرد تیروئید تأثیر می‌گذارند [۶]. داروهای ضد ویروس اینترفرون- α ممکن است دارای اثرات جداگانه‌ای از جمله القا خود ایمنی تیروئید باشند. عوارض جانبی ناهمگن ناشی از عوامل ضد نئوپلاستی (عوامل سیتوتوکسیک و ضد سرطان، مهارکننده‌های تیروزین کیناز، درمان‌های سرطانی مبتنی بر

بر اساس نمودار ۸ مقایسه آنالیز واریانس سطح هورمون T-Uptake در شرکت‌کنندگان ۳۸ تا ۴۵ ساله، کاهش معناداری در مراجعه‌کنندگان ۳۰ و ۳۴ (که بیشترین مقدار این شاخص را حتی در شرایط فاقد تیمار داشتند)، بعد از دریافت تیمار، مشاهده شد. علاوه بر این در مراجعه‌کننده ۳۶ با کمترین سطح هورمون در شرایط بدون تیمار، بعد از دریافت تیمار، افزایش معناداری در سطح هورمون T-Uptake دیده نشد.

بحث و نتیجه‌گیری

انواع دارو و مکمل‌ها ممکن است در سطوح مختلف، در تنظیم عملکرد تیروئید تداخل ایجاد کنند. برخی از داروها نیز ممکن

نظر گرفته شده است. مقادیر این هورمون‌ها در قبل و بعد از تیمار در افراد در دامنه نرمال قرار داشت، با این مشاهده که در بعد از تیمار با بروموکریپتین، کاهش قابل توجهی در این مقادیر اندازه‌گیری گردید.

مطابق با نتایج محققان، به نظر می‌رسد که تیمار بروموکریپتین دو عملکرد تیروئید را در دو محل تحت تأثیر قرار داده است که شامل اختلال در تولید TSH توسط محور هیپوتالاموس و همچنین اختلال در تبدیل T4 به T3 در بافت‌های محیطی است [۹]. هورمون آزاد‌کننده تیروئید (TRH) از هیپوتالاموس ترشح TSH را از هیپوفیز تحریک می‌کند که باعث ترشح هورمون‌های تیروئید می‌شود. با افزایش غلظت هورمون‌های تیروئیدی در خون، آن‌ها مانع ترشح TSH و TRH می‌شوند و در نتیجه سبب "خاموش شدن" سلول‌های اپیتلیال تیروئید می‌شوند. هنگامی که سطح هورمون تیروئید در خون کاهش می‌یابد، سیگنال بازخورد منفی کم‌رنگ شده و این سیستم دوباره فعال می‌شود [۱۱].

دامنه مرجع TSH برای بزرگسالان طبیعی بین مراکز آزمایشگاهی کمی متفاوت است، در این پژوهش همسو با مطالعات گذشته، سطح هورمون بین $0.3 - 4.94 \mu\text{IU/ml}$ در نظر گرفته شده است. افزایش قابل توجه در این شاخص در کم کاری تیروئید اولیه دیده می‌شود. بر اساس مطالعات، محدوده مرجع TSH با افزایش سن تغییر پیدا می‌کند [۱۲]. پس از سن ۳۰ تا ۳۹ سالگی، به ازای هر ۱۰ سال افزایش سن، سطح TSH سرم در $97/5$ افراد به اندازه 0.3 میلی واحد در میلی لیتر، افزایش می‌یابد. در مطالعه حاضر کمترین و بیشترین میزان سطح سرمی TSH در میان گروه‌های سنی مختلف طبیعی بوده و روند بطور نسبی متعادل در نتایج افراد مورد مطالعه، در بخش نتایج قابل مشاهده می‌باشد. علاوه بر این نشان داده شده است که وزن بدن، وضعیت آنتی‌بادی‌های تیروئیدی و میزان ید ادراری، بر این محدوده‌ها تأثیری ندارند [۱۳]. در مطالعه حال حاضر سطوح TSH بعد از تیمار با داروی بروموکریپتین در همه گروه‌های سنی کاهش نسبی نشان داد، با اینکه تغییرات همچنان در دامنه نرمال این هورمون قرار داشتند. مشاهده اینکه بروموکریپتین باعث مهار کامل ترشح TSH نمی‌شود، همانطور که در مورد دوپامین در برخی مطالعات مشاهده شده است [۱۴]، وجود مشارکت

بگزاروتن و ید، و رادیویومون درمانی) برجسته می‌باشد. داروهای تنظیم‌کننده سیستم ایمنی (IL-2، دنیلوکین دیفیتوکس، تالیدومید و لنالیدومید، IFN- α ، آلمتوزوماب) و بازدارنده‌های ایست‌بازرسی ایمنی (آنتی‌بادی مونوکلونال anti-CTLA4 و anti PD-1) عمدتاً باعث ایجاد ایمنی در تیروئید می‌شوند [۶].

T4 یا تیروکسین موجود در گردش خون عمدتاً متصل به پروتئین‌های پلاسما مانند TBG هستند. کمتر از $3/0\%$ از کل این هورمون به صورت آزاد (Free T4 یا FT4) وجود دارد که از لحاظ بیولوژیکی فعال بوده و به پروتئین محدود نمی‌شود. بنابراین، توصیه می‌شود که TSH همراه با FT4 اساس ارزیابی عملکرد تیروئید باشد [۷]. مطابق با نتایج مطالعات گذشته [۸]، بررسی سطح هورمون T4 در میان مراجعه‌کنندگان باعث کاهش ترشح این هورمون بعد از تیمار با بروموکریپتین گردید. این تیمار بر روی افراد مورد مطالعه که در ابتدا سطح پایینی از T4 در خون آن‌ها تشخیص داده شد (در دامنه نرمال) بی تأثیر ارزیابی گردید.

در مطالعه حال حاضر سطح نرمال T3 به مقدار $80 - 200 \text{ ng/dl}$ برای T4 به میزان $5/1$ تا $14/1 \mu\text{g/dl}$ در نظر گرفته شده است. مقادیر این هورمون‌ها در قبل و بعد از تیمار در افراد در دامنه نرمال قرار داشت، با این نتایج که پس از تیمار با بروموکریپتین، کاهش قابل توجهی در این مقادیر اندازه‌گیری گردید. مطابق با نتایج محققان، به نظر می‌رسد که تیمار بروموکریپتین دو عملکرد تیروئید را در دو محل تحت تأثیر قرار داده است، که شامل اختلال در تولید TSH توسط محور هیپوتالاموس و همچنین اختلال در تبدیل T4 به T3 در بافت‌های محیطی است [۹].

در بیماران با مقاومت هیپوفیزی، از لحاظ تئوری کاهش TSH می‌تواند باعث کاهش T4 و T3 شده تا جایی که سبب ایجاد کم کاری تیروئیدی بافتی شود [۱۰]. در مطالعه‌ای سطوح کمتر از 0.3 تا $0.2 \mu\text{U/ml}$ برای TSH، مقدار T4 سرم در حدود 14 تا $17 \mu\text{g/dl}$ و اندازه غده تیروئید نرمال بوده است. پس از درمان دوره‌ای با بروموکریپتین، کاهش مشخصی در مقادیر T3 اتفاق نیافتاده است. در این مطالعات تصور شد که بروموکریپتین سبب تبدیل محیطی T4 به T3 شده است چرا که کاهش مقادیر T4 همراه با تغییر در مقادیر T3 نبوده است.

سازگار با تحقیقات گذشته، در مطالعه حاضر سطح نرمال T3 $80 - 200 \text{ ng/dl}$ و برای T4 به میزان $5/1$ تا $14/1 \mu\text{g/dl}$ در

- [5] Roth BL. Drugs and Valvular Heart Disease. *N Engl J Med.* 2007; 356(1):6-9.
- [6] Liel Y, Harman-Boehm I, S Shany. Evidence for a Clinically Important Adverse Effect of Fiber-Enriched Diet on the Levothyroxine in Adult Hypothyroid Patients. *Journal of Clinical Endocrinology.* 2016; 81(2):857-859.
- [7] Boelen A, Kwakkel J, E Fliers. Beyond Low Plasma T3: Local Thyroid Hormone Metabolism During Inflammation and Infection. *Journal of Endocrinology Review.* 2011; 32(5):670-693.
- [8] Brown-Grant K. The "Feed-Back" Hypothesis of the Control of Thyroid Function. *Ciba Foundation Symposium. Regulation and Mode of Action of Thyroid Hormones.* 2018; (10): 97-123.
- [9] Manji N, Boelaert K, Sheppard M. C. Holder R.L, Gough S.C, Franklyn J.A. Lack of Association Between Serum TSH or Free T4 and Body Mass Index in Euthyroid Subjects. *Journal of Clinical Endocrinology.* 2006; 64(1): 125-128.
- [10] Garduño-García J.de J, Alvirde-García U, López-Carrasco G. TSH and Free Thyroxin Concentrations are Associated with Differing Metabolic Markers in Euthyroid Subjects. *European Journal of Endocrinology.* 2010; 163(2): 273-278.
- [11] Dietlein M., Kahaly G., Kobe C, Schmidt M., Derwahl KM, Schicha H. Obesity, Energy Regulation and Thyroid Function: Is Borderline Elevated TSH-level the Cause or Secondary Phenomenon of Obesity. *Nuklearmedizin.* 2018; 47(5):181-187.
- [12] Lamberg BA, Linnoila M, Fogelholm R, Olkinuora M, Kotilainen P, Saarinen P. The Effects of Psychotropic Drugs On the TSH Response to Thyrotropin (TRH). *Neuroendocrinology.* 2017;24 (2):90-97.
- [13] Komorowski J, Jankiewicz-Wika J, Stepień H. Effects of Gn-RH, TRH, and CRF Administration on Plasma Leptin Levels in Lean and Obese Women. *Neuropeptides;* 2000;34(2):89-97.
- [14] Feek C.M, Sawers J. S. A, Brown N. S Seth J, Irvine W. J, Toft A. D. Influence of Thyroid Status on Dopaminergic Inhibition of Thyrotropin and Prolactin Secretion. *Journal of Clinical Endocrinology and Met.* 2019; 51(3): 585-589
- [15] Schlote B, Nowotny B, Schaaf L, Kleinböhl D. Subclinical hyperthyroidism: Physical and Mental State of Patients. *Eur Arch Psychiatry Clinical Neurosci* 2013; 241(6): 357-364.
- [16] Knudsen N, Jørgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The Prevalence of Thyroid Dysfunction in a Population With Borderline Iodine Deficiency. *Clinical Endocrinol (Oxf).* 2006; 51(3): 361-367
- [17] Col N. F, Surks M. I, Daniels G. H. Subclinical thyroid disease: Clinical application. *JAMA.* 2019; 291:239-243.

مکانیسم نظارتی دیگری را در مسیر TRH- هیپوتالاموس نشان می‌دهد و به نظر می‌رسد این دو مکانیسم تنظیم کننده اصلی TSH کاملاً مستقل از یکدیگر کار می‌کنند.

مقادیر T-Uptake به همراه T4 در تخمین اندکس تیروکسین آزاد (FTI) استفاده می‌شود. از این تست جهت اندازه‌گیری غیر مستقیم پروتئین متصل به تیروکسین و تخمینی از تیروکسین آزاد استفاده می‌شود. T-Uptake یک اندازه‌گیری غیر مستقیم محل‌های اتصال اشباع نشده بر روی گلوبولین اتصالی تیروئید (TBG) می‌باشد، ولی سطح T3 سرم را اندازه‌گیری نمی‌کند [۱۵].

بر اساس پژوهش‌های گذشته، هورمون تیروکسین (T4) به صورت متصل با پروتئین TBG در خون گردش می‌کند و کمتر از ۲۰٪ آن متصل با پرآلبومین و آلبومین می‌باشند و تنها ۰/۳ درصد از T4 و ۰/۳ درصد از T3 به طور آزاد در خون وجود دارند [۱۶]. شایان ذکر است که همین مقادیر بسیار اندک هستند که از نظر متابولیک فعال بوده و بر روی گیرنده‌های سلولی اثر می‌کنند. از آنجائی که در روش‌های اندازه‌گیری T4، مقادیر هورمون متصل و آزاد، هر دو منظور می‌شوند و این میزان با غلظت TBG سرمی بستگی پیدا می‌کند و باز به دلیل اینکه این پروتئین در بعضی حالات از جمله حاملگی، مصرف هورمون‌های استروئیدی و بعضی داروها تغییر پیدا می‌کند، بهتر است جهت تفسیر آزمایش T4، عدد T-Uptake را نیز در نظر گرفت [۱۷].

آزمایش T-Uptake به طور مستقیم با TBG غیر اشباع سرم بستگی پیدا می‌کند، به این معنی که درصد TBG های خالی از T4 که معیاری از T4 آزاد سرم می‌باشد را بررسی می‌نماید [۱۶].

همسو با مطالعات گذشته، مقایسه آنالیز واریانس سطح T-Uptake در بین مراجعه‌کنندگان، کاهش معناداری پس از دریافت تیمار در این شاخص دیده شد [۱۵].

منابع

- [1] George J, Joshi Shashank R. Drugs and Thyroid. *Journal of the Association of Physicians of India.* 2017; 55(3): 216-223.
- [2] Boelaert K, Franklyn J.A. Thyroid Hormone in Health and Disease. *J. Endocrinol.* 2015; 187(1): 1-15.
- [3] Bassett J. H. Thyroid Hormone Excess Rather Than Thyrotropin Deficiency Induces Osteoporosis in Hyperthyroidism. *Mol. Endocrinol.* 2017;21(5): 1095-1107.
- [4] Cooper D. S, Klibanski A, Ridgway E. C. Dopaminergic Modulation of TSH and Its Subunits. *Journal of Clinical Endocrinology.* 2009; 18(3): 265-275.