

## هورمون تیر و کالسی تونین

دکتر عباس پوستی \*

مقدمه : پیدایش يك هورمون جديد پائين آورنده كلسيم خون در چند سال اخير دانش و اطلاعات ما را راجع به متابوليسم كلسيم افزايش داده است . جهت روشن شدن مطلب ابتدا تحقيقاتی را كه راجع به وجود اين هورمون بعمل آمده شرح داده و سپس موارد استعمال بالینی آنرا مورد بررسی قرار می‌دهیم .

قبلا فکر می‌کردند كه تنها غدد پاراتیروئید هستند كه با ترشح پاراتورمون رل اصلی را در هموستازی كلسيم بازی می‌کنند ولی بعداً ثابت شد كه تیروئیدها هم با ترشح هورمونی بنام تیروكالسی تونین در تنظیم كلسيم خون دخالت می‌کنند .

Sanderson و همكارانش ( ۱۱ ) در سال ۱۹۶۰ نشان دادند كه بسا ایجاد هیپر كالسمی تجربی (با پرفوزیون املاح كلسيم) و یاهپیو كالسمی توسط تزریق EDTA (دی اتیلن - دی آمین - دی سدیک تراستات) بعد از ۶ ساعت در هر دو مورد كلسيم خون بحال عادی بر میگردد ولی اگر تیروئید و پاراتیروئید را با عمل جراحی بردارند و آزمایش فوق را تکرار کنند مشاهده میشود كه آن تنظیم سریع كلسيم از بین رفته و لااقل ۲۴ ساعت طول میکشد تا دو مرتبه كلسيم بمیزان طبیعی برگردد . در مورد نقصان كلسيم پاراتورمون دخالت کرده و كلسيم را بالا میبرد ولی در افزایش كلسيم دخالت پاراتورمون قابل توجه نیست و عاملی دیگر باید وجود داشته باشد كه كلسيم را نقصان دهد و این عامل همان تیروكالسی تونین است كه عده ای مثل Copp (۳) و طرفدارانش معتقدند كه از پاراتیروئیدها ترشح میشود و دلائلی نیز در دست دارند ولی Hirsch و همكارانش (۷) در سال ۱۹۶۳ با آزمایشات خود ترشح چنین ماده ای را از مبداء تیروئیدی باثبات رسانیدند .

تیروکالسی تونین در حیوانات آزمایشگاهی: در یک سری آزمایشاتی که روی حیوانات انجام گرفت نشان داده شد که پرفوزیون محلول هیپرکالسیک در غدد پاراتیروئید بنتهایی تغییری در کلسیم خون نمیدهد ولی اگر در همان شرایط، همان محلول را بهر دو غدد تیروئید و پاراتیروئید وارد کنند کلسیم خون تا ۰.۲۹٪ پائین میافتد و بدین حساب وظیفه غدد تیروئید در سقوط کلسیم خون مشخص میشود.

Talmage (۱۳) در سال ۱۹۶۵ با پرفوزیون محلول کلسیم در صفاق حیوانات و اندازه گیری کلسیم خون نتیجه گیری کرد که فاکتور پائین آورنده کلسیم خون مبداء تیروئیدی دارد (برعکس آزمایشات Copp). و بعداً توانستند که فعالیت پائین آورنده کلسیم این هورمون را در سگ - خوک - گاو - بز و میمون نیز ثابت کرده و آنرا جدا کنند.

Foster و همکارانش (۵) در سال ۱۹۶۶ نشان دادند که غلظت تیروکالسی - تونین در تیروئید انسان کم بوده و مساوی ۱٪ غلظتی است که در موش صحرائی وجود دارد. و بعد هم معلوم شد که فعالیت این هورمون با نوع حیوان نیز متفاوت است مثلاً تیروکالسی تونین خوک در روی میمون و انسان مؤثر است ولی از نظر ایمنولوژی اختلاف دارند و حتی آنتی کر ضد آنرا نیز پیدا کرده و اثر خنثی کننده آنرا در عمل تیروکالسی تونین روی کلسیم خون مشاهده کردند.

از نظر شیمیائی: تیروکالسی تونین پولی پپتیدی است که حرارت و آنزیمهای پرتولیتیک فعالیت آنرا از بین میبرند و بنابراین از راه دهان بی اثر است. وزن ملکولی آن ۸۷۰۰ و از سایر هورمونهای تیروئیدی (تیروکسین - تری یدو تیرونین) نیز مشخص و جدا شده است.

Bell در سال ۱۹۶۷ توانست لاقط سه فاکتور پلی پپتیدی مختلف با فعالیت مشخص از آن جدا کند و اظهار نظر کرد که تیروکالسی تونین یک هورمون با ترکیب ثابتی نیست.

واحد: واحدهای زیادی پیشنهاد شده ولی آخرین واحد که در سال ۱۹۶۵ توسط MRC (Medical Research Council) توصیه شده است عبارت است از ۱۰ میلی واحد MRC که اگر از راه ورید بیک موش صحرائی بوزن ۱۵۰ گرم تزریق شود میتواند بعد از ۵۰ دقیقه ۱۰٪ کلسیم خونش را پائین بیاورد.

مبدء ترشح : Pearse (۱۰) در آزمایشات خود مشاهده کرد که سلولهای تیروئیدی که دارای میتو کندری فراوان هستند بنظر میرسند نسبت باستانه کلسیم خسون محیطی حساس باشند. این سلولها بین وزیکولهای تیروئید جمع شده‌اند (پارافولیکولر) ولی در آسینی‌ها بطور مساوی وجود دارند و خصائص سلولهای مترشحه پروتئینی و یا پولی پپتیدی را دارند.

پیرس خاطر نشان کرد که افزایش کلسیم خون باعث خالی شدن محتویات این سلولهای پرمتیو کندری شده و آنها را بصورت مدور درمیآورد و از طرف دیگر با ورود کلسیم زیاد در خون افزایش فسفاتاز اسید و نقصان اندوکسیل استرازوآلفا گلیروسفات دهیدروژناز نیز بچشم میخورد.

فیزیولوژی : Milhaud و همکارانش (۹) با تجربیات خود نشان دادند که ۱۴ روز پس از برداشتن هیپوفیز سلولهای اصلی تیروئید آتروفیه شده و سنتز هورمون یده تیروئید متوقف میگردد ولی برعکس فعالیت هیپو کلسمی تیروئید باقی میماند این عدم وابستگی بین تیرو کالسی تونین و هیپوفیز توسط آقای دکتر باقدیانس و همکارانش (۱) در سال ۱۹۶۵ نیز به ثبوت رسیده است بنابراین معلوم میشود که ترشح تیرو کالسی تونین در تحت مهار TSH هیپوفیز نیست و هیپوفیز کتومی و سورنالکتومی نیز روی ترشح این هورمون تأثیری ندارد. ناگفته نماند که اثر تیرو کالسی تونین روی کلسیم بمقدار هورمون و راه تزریق تا حدودی بستگی دارد ولی تزریق مقادیر زیاد این هورمون قادر نیست که کلسیم خون حیوان را از ۷۰ میلی گرم در لیتر بیشتر تنزل دهد و فرقی بین کلسیم خون حیوانی که ۷ روز متوالی ۲۵ واحد MRC/kg هورمون دریافت داشته با حیوانی که فقط یک مرتبه همان مقدار باو تزریق شده است وجود ندارد.

اثرات دیگر : مطابق کارهای Bernstein (۲) تیرو کالسی تونین روی منیزیم خون اثری ندارد ولی عده‌ای معتقدند که منیزیم پلاسماتیک را بطور خفیف پائین میآورد.

فسفر : بعد از اظهار نظر زیاد بالاخره ثابت شد که تیرو کالسی تونین باعث جذب مجدد فسفاتها در لوله‌های کلیوی شده و اثری شبیه پارا ترمون روی فسفر ادرار دارد و بنا براین هردو هورمون باعث نقصان فسفر خون و افزایش فسفر ادرار

میگردند و Ardailoul و همکارانش که اثر تیروکالسی تونین را در افراد سالم مطالعه میگردند گزارش دادند که بعلت اثر مستقیم کلیوی این هورمون است که فسفر و کلسیم ادرار بطور مشخص افزایش مییابند و اثرات استخوانی در این زمینه نقشی ندارند زیرا کلسیم پارانشیم کلیه کم میشود .

Stahle (۱۲) در سال ۱۹۶۷ نشان داد که تیروکالسی تونین در حیوان باعث سقوط خفیف فشار خون شریانی میشود و Waite مکانیسم آنرا مربوط به آزاد شدن هیستامین یا ماده ای شبیه هیستامین دانست و آلدرد نشان داد که این هیپوتانسیون در حدود ۱۰ - ۱۵ میلیمتر جیوه و موقتی است .

مکانیسم اثر : Milhaud (۸) در سال ۱۹۶۷ دو هیپوتز در این باره پیشنهاد کرده است . یکی راجع به تسریع يك یا چند عامل محرك کلسیم خارج از جریان عمومی مثل آنابولیسیم استخوانی ، کلسیم ادرار ، دفع کلسیم مدفوع و دوم در جهت بطلی ورود کلسیم در جریان عمومی است که غیر از کاتا بولیسیم استخوانی عامل دیگری نمیتواند باشد .

از طرف دیگر هیرش و همکارانش ثابت کردند که کلیه ها در سقوط کلسیم معلول تیروکالسی تونین نقشی ندارند و لوله هاضمه هم در این مورد بی اثر است .

بعلاوه تیروکالسی تونین باعث نقصان پسرولینفراسیون استخوانی حاصل از تحریک پاراتورمون شده و با عمل وقفه ای در جذب کلسیم روی متافیز استخوانی اثر میکند که کاملاً از پاراتورمون جداست . Care بعد از يك سری آزمایشات بالاخره باین نتیجه رسید که تیروئید برای مبارزه با افزایش کلسیم خون ضروری است ولی عمل پاراتیروئید مشکوک بنظر میرسد زیرا خود کوپ معتقد است که وظیفه پاراتیروئیدها در تنزل کلسیم خون خیلی کم اهمیت تر از تیروئیدها است ولی باید بدانیم که تنها تیروکالسی تونین و پاراتورمون نیستند که در متابولیسم کلسیم دخالت میکنند زیرا با تزریق ACTH و عصاره هیپوفیزی که حاوی ACTH هم نبوده است توانسته اند نقصان کلسیم را مشاهده کنند .

نقش تیروکالسی تونین در بیماریها : Frame (۶) اولین کسی بود که هیپوتز افزایش این هورمون را در بعضی بیماریها شرح داد و در يك مورد بیمار هیپوکلسمی

مزمّن که توسط او تعقیب میشد هیچگونه علت معمولی (هیپو کلسمی پاراتیروئیدی ایدیوپاتیک - پسدو هیپوپاراتیروئیدیسم - راشیتیزم یا استئومالاسی - اسیدوز کلیوی - نارسائی کلیوی مزمّن همراه با هیپرازیمی - هیپو آلبومینمی یا سندرم سوء جذب) را نتوانست برای آن توجیه کند زیرا تزریق عصاره پاراتیروئید هم حتی با مقادیر زیاد نتوانست کلسیم را بالا ببرد درحالیکه جواب لو له های کلیوی نسبت به پاراتورمون طبیعی بود .

در يك مورد بیمار هیپوپاراتیروئیدیسم و يك بیمار مبتلا به تنانی بدون هیپوپاراتیروئیدیسم بعد از تحقیقات زیاد باین نتیجه رسیدند که ممکن است يك آنومالی در متابولیسم کلسی تونین در کار باشد که میتواند اینطور کلسیم خون را بطور مقاوم و مداوم پائین نگه دارد .

استفاده درمانی : فوستر و همکارانش اولین کسانی بودند که از تیروکلسی تونین در درمان چند بیمار مبتلا به هیپر کلسمی استفاده کردند .

بیمار اول خانمی مبتلا به استئومالاسی (باعلت استئاتوره) همراه با شکستگی مهره های پشت در اثر متاستازهای سرطان مری عمل شده بود و کلسیم خونش بعد از معالجه با ترکیبات کلسیم و کلسی فرول بالا رفته بود و به کورتیزون هم جواب نمیداد. تزریق ۱۵ واحد MRC تیروکلسی تونین از راه ورید باعث نقصان کلسیم خونش گشته و علائم هیپر کلسمی از بین رفت - بالاخره بیمار دیگر مبتلا به متاستازهای استخوانی منتشر ثانوی نسبت به يك نئوپلاسم پستانی عمل شده بود که اشعه هم دریافت کرده بود و هیپر کلسمی داشت درمان با تیروکلسی تونین در او مؤثر واقع شده و کلسیم خونش بحال طبیعی بازگشت درست است که عمل تیروکلسی تونین موقتی است ولی در درمان بعضی هیپر کلسمی ها خوب جواب میدهد .

بعلاوه استفاده از این هورمون در درمان هیپوپاراتیروئیدیسم اولیه باموفقیت مواجه شده است زیرا معتقدند که در این بیماری در نصف موارد تیروئید نیز گرفتار است و موضوع دخالت تیروئید و پاراتیروئید در کارهای یکدیگر باعث شده است که یکسری تجربیات توسط Gittes و همکاران انجام گیرد و نشان دادند که حیواناتیکه پیوند پاراتیروئید در آنها صورت میگیرد بعد از ۲۴ روز سنگهای ادراری دفع میکنند و چنین نتیجه گیری کردند که سلولهاییکه هورمون پائین آورنده کلسیم

ترشح میکنند در پیوند باقی نمیمانند و برای ترشح آنها باید اعصاب مربوطه دست نخورده باشد.

Dente (۴) نیز گزارش داد که هیپرپاراتیروئیدی با ضایعات و هم بدون ضایعات استخوانی وجود دارد که بعلت دخالت تیروکالسی‌تونین تیروئید می‌باشد و در بیماریهای تیروئیدی نیز تغییرات این هورمون قابل توجه است.

نتیجه: بعد از کارهای کوپ و هیرش باین نتیجه رسیدند که عامل جدیدی پیدا شده که کلسیم خون را پائین می‌آورد ولی اینکه این عامل از تیروئید یا پاراتیروئید ترشح میشود مورد بحث بود. و بالاخره عده‌ای مبداء تیروئیدی آنرا در حیوانات باثبات رساندند و آنرا تیروکالسی‌تونین نام نهادند ولی احتمال دارد که پاراتیروئیدها هم در هیپوکالسمی وظیفه‌ای بعهده داشته باشند.

Milhaud معتقد است که عمل تیروکالسی‌تونین روی پارامترهای مختلف متابولیسم کلسیم (پائین آمدن فسفر - افزایش جذب روده‌ای کلسیم - نقصان کلسیم مدفوع - افزایش فسفات ادرار - مثبت شدن بیلان کلسیک) در عمل اهمیتش بیشتر از پائین آوردن کلسیم خون است. ضمناً اثر پائین آورنده فسفر این هورمون شبیه پاراتورمون است و این فکر پیش می‌آید که عامل دیگری باید پیدا شود که تا فسفر خون را برای برقراری هموستازی آن بالا ببرد.

تیروکسین باعث تقویت اثرات تیروکالسی‌تونین در روی کلسیم خون شده و هیپرکالسمی معلول پاراتورمون را تخفیف میدهد ولی بعکس فسفر خون را بالا میبرد.

بالاخره در حال حاضر هدف درمانی این هورمون بموارد هیپرکالسمی تهدید شونده محدود میشود و در درمانهای طولانی لزوم تهدید فرآورده‌های تأخیری آنرا ایجاد میکند زیرا اثر آن مدت کمی دوام دارد.

خلاصه: از مجموعه تجربیات انجام شده چنین برمی‌آید که يك يا چند عامل جدید نقصان دهنده کلسیم خون کشف شده است که از آنجمله هورمون تیروکالسی‌تونین است.

محل ترشح این هورمون در حیوانات مخصوصاً خوک ثابت شده است که از تیروئید است معذک يك عامل پائین آورنده کلسیم خون از مبداء پاراتیروئیدی هم

احتمال دارد وجود داشته باشد.

فعالیت تیروکالسی تونین نزد انسان مشخص شده و فرمولش نیز در دست تهیه است. زیرا این هورمون در خون محیطی وجود داشته و ترشح آن توسط میزان کلسیم پلاسماتیک تنظیم میشود.

بهر حال بعد از پیدایش این هورمون دانش ما در باره متابولیسم کلسیم و فسفر خون تغییر یافته است. از نظر درمانی نیز در هیپرکالسمی های شدید (باعمال مختلف) بکار برده شده و نتایج مثبتی نیز گرفته اند ولی هنوز پاره‌ای مجهولات در این قسمت وجود دارد مثلاً متابولیسم تیروکالسی تونین تا کنون کاملاً روشن نشده است و بطور کلی شناسائی و وظیفه کامل این هورمون موقعی مشخص میشود که اندازه‌گیری آن در بدن انسان بخوبی امکان پذیر باشد.

#### References

- 1- Baghdiantz A., Fuster G. V., Edwards A., Kumar M. A., Slack E., Soliman H. A., Mc Intyre I: Nature (Lond) 203: 1027, 1964.
- 2- Bernstein D., Kleeman C. R., Pine S: Clin. Res 13: 105, 1965.
- 3- Copp D. H., Henze K. G: Endocrinology 75: 49, 1964.
- 4- Dent C. E: Brit. Med. J. 2:1495, 1962.
- 5- Foster G. V., Joplin G. F., McIntyre I., Melvin K. E. W., Slack E: Lancet 1: 107, 1966.
- 6- Frame B., Fraughtman M., Smith R. W: New. Engl; J. Med., 267: 1112, 1962.
- 7- Hirsch P. F., Gauthier G. F., Munson P. L., Endocrinology 73: 244, 1963.
- 8- Milhaud G: Press Med. 75: 71-4, 1967.
- 9- Milhaud G., Moukhtar M. S: C. R. Acad. Sci. (Paris) 260: 3179, 1965.
- 10- Pearse C. G. E: Proc. Roy. Soc. Med: 164: 478 1966.

11- Sanderson P. H., Marshall F., Wilson R. E: J. Clin. Invest. 39: 662, 1960.

12- Stahl P. D., Waite L. C., Kenny A. D: Endocrinology 80:778, 1967.

13- Telmage R. V., Neuenschwander J., Krintz F. W: Endocrinology 76:103, 1965.