اثرات داروی اسپیرونولاکتون روی هورمون‌های محور هیپوفیز- گناد در موشهای صحرایی ماده

فرهاد مرادی (M.Sc.)[1]، اکبر زراعت‌پیشه (Ph.D.)[2]، مهرداد شریعتی (Ph.D.)[3]، مختار مختاری (Ph.D.)[3]

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی- واحد نورآباد ممسنی، ممسنی، ایران

۲- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی- واحد جیرفت، جیرفت ، ایران

۳- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی- واحد کازرون، کازرون، ایران

چکیده

زمینه و هدف: اسپیرونولاکتون به عنوان یک داروی دیورتیک و آنتاگونیست آلدوسترون در درمان فشار خون بالا، اختلالات کبدی، کلیوی و قلبی و همچنین پرمویی در زنان مصرف می‌گردد. از اثرات جانبی این دارو، کاهش میل جنسی و اختلال درقاعدگی گزارش شده است. با توجه به عدم بررسی اثرات اسپیرونولاکتون روی هورمون‌های محور هیپوفیز- گنادها، این تحقیق با هدف بررسی اثرات احتمالی این دارو بر هورمون‌های این محور انجام گرفت.

روش بررسی: پژوهش حاضر روی پنج گروه موش صحرایی بالغ، هر گروه شامل نه سر موش انجام شد. گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکردند. گروه شم حلال داروی اسپیرونولاکتون (سرم فیزیولوژی) و گروه‌های تیمار ۱ تا ۳ به ترتیب غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ و ۱۰۰ *mg/kg*BW اسپیرونولاکتون را به صورت دهانی- حلقی (خوراکی) و به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. پس از طی این مدت هورمون‌های LH, FSH ،استروژن و پروژسترون به روش رادیوایمونواسی (RIA) مورد سنجش قرار گرفت و نتایج حاصل بین گروه کنترل و سایر گروهها مورد مقایسه قرار گرفت. $p<0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

نتایج: میانگین غلظت هورمون FSH در گروه‌های تیمار ۱ تا ۳ و گروه‌های شم و کنترل (به صورت M±SEM) به ترتیب ۰/۱۱±۰/۰۱، ۰/۱۴±۰/۰۲، ۰/۳۸±۰/۰۶، ۰/۱۶±۰/۰۲ و ۰/۱۸±۰/۰۳ بود که فقط در گروه تیمار ۳ افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد. مقدار هورمون LH نیز به ترتیب ۰/۱۳±۰/۰۱، ۰/۱۹±۰/۰۲، ۰/۱۴±۰/۰۲، ۰/۱۳±۰/۰۲ و ۰/۱۲±۰/۰۲ بود که فقط در دوز ۵۰ *mg/kg* B.W. نسبت به گروه کنترل تغییرات معنی‌داری دیده شد. کلیه مقادیر LH, FSH بر حسب *mIU/mL* می‌باشد. مقادیر هورمون است روژن بر حسب *pg/mL* به ترتیب ۹۹/۹±۲۱/۰۳، ۱۴۳/۷±۲۲/۵، ۱۳۹/۱±۳۲/۰۱، ۱۳۱/۹±۳۲/۰۴ و ۱۲۵/۲±۴۶/۳۷ و همچنین مقادیر هورمون پروژسترون بر حسب *pMol/mL* به ترتیب ۱۰۰/۲±۲۴/۹، ۷۲/۶±۱۵/۰۹، ۷۹/۴±۱۹/۷، ۶۲/۱±۲۶/۰۲ و ۶۶/۵±۲۷/۶ بود که در هیچ یک از گروه‌های تجربی و شم نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشانگر تاثیر معنی‌دار و وابسته به دوز داروی اسپیرونولاکتون بر هورمون‌های LH و FSH می‌باشد. همچنین بیانگر این است که این دارو تاثیری بر غلظت هورمون‌های جنسی ندارد و بنابراین مصرف آن باعث اختلالات هورمونی نمی‌گردد.

کلید واژگان: اسپیرونولاکتون، استروژن، پروژسترون، محور هیپوفیز- گناد، موشهای صحرایی، هورمون‌های جنسی، FSH، LH.

مسئول مکاتبه: دکتر اکبر زراعت پیشه، بن بست سوم، ، کوچه مدنی ۳، خیابان مدنی، نورآباد ممسنی، کدپستی: ۳۷۶۶۷-۷۳۵۱۹، فارس، ایران.

پست الکتریک: a.zeraatpishe@yahoo.com

دریافت: ۸۷/۶/۲۷ **پذیرش:** ۸۷/۱۰/۴

Downloaded from http://www.jri.ir

زمینه و هدف

اسپیرونولاکتون یک استروئید صناعی است که به عنوان آنتاگونیست رقابتی آلدوسترون عمل می‌کند. این دارو با نام تجاری آلداکتون در گروه داروهای دیورتیک قرار می‌گیرد و آثار آلدوسترون بر روی لوله‌های جمع‌کننده قشر کلیه را آنتاگونیزه می‌کند (۱). این مهار از طریق آنتاگونیسم فارماکولوژیک مستقیم در گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی صورت می‌گیرد. این دارو به گیرنده‌های آلدوسترون متصل شده و تشکیل متابولیت‌های فعال آلدوسترون در داخل سلول را کاهش می‌دهد. این دارو در درمان فشار خون، هیپر آلدوسترونیسم ثانویه، نارسائی احتقانی قلب، سیروز کبدی، سندروم نفروتیک و پر مویی در زنان بکار می‌رود (۲). این دارو دارای ساختار شبه استروئیدی و حلقوی بوده و فرمول بسته آن $C_{12}H_{32}SO_4$ می‌باشد. از عوارض این دارو هیپر کالمی، اسیدوز، ژنیکو ماستی، هیپرپلازی پروستات، بی‌نظمی قاعدگی، مسمومیت کبدی، سردرد، کاهش توان جنسی و اختلالات قاعدگی می‌باشد (۳). Preston و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که داروی اسپیرونولاکتون به عنوان یک داروی دیورتیک، «نگهدارنده پتاسیم» و آنتاگونیست آلدوسترون است (٤). Rapkin و همکاران در سال ۲۰۰۷ اثبات کردند که داروی اسپیرونولاکتون مهارکننده رقابتی آلدوسترون است و می‌تواند به گیرنده‌های سیتوپلاسمی مینرالوکورتیکوئیدها متصل شده و از انتقال کمپلکس گیرنده آلدوسترون به هسته جلوگیری نماید (٥). Hauben و همکاران در سال ۲۰۰۷ طی مطالعه‌ای نشان دادند که این دارو می‌تواند در بدن به انواع متابولیتها از جمله کانرنون و ۷- آلفا- تیومتیل اسپیرونولاکتون تبدیل گردد که اثر داروی اسپیرونولاکتون را تشدید می‌کنند (٦). Baumann و همکاران در سال ۲۰۰۷ اثبات کردند که داروی اسپیرونولاکتون باعث مهار آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE) می‌شود (۷). در سال ۲۰۰۲ Vacher و همکاران نشان دادند که این دارو روی متابولیسم دوپامینی موثر است (۸). مطالعات انجام شده توسط Frances در سال ۲۰۰۳ نشان داد که مصرف داروی اسپیرونولاکتون میزان ترشح دوپامین از هیپوتالاموس را افزایش می‌دهد (۹). Sherchenko و همکاران در سال ۲۰۰۳ نشان دادند که اسپیرونولاکتون باعث افزایش نوراپی‌نفرین می‌شود (۱۰). Ebeid و همکاران در سال ۲۰۰۸ اثبات کردند که اسپیرونولاکتون باعث افزایش نوروترانسمیترهای کاتکول آمینی از جمله نوراپی‌نفرین می‌گردد و نوراپی‌نفرین با تأثیر بر گیرنده‌های آدرنرژیک میزان LH را افزایش می‌دهد (۱۱) مطالعه Zouboulis و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان داد که داروی اسپیرونولاکتون دارای اثرات آنتی آندروژنی است و به همین دلیل از این دارو برای درمان پرمویی در خانمها استفاده می‌شود. کاهش سنتز آندروژنها منجر به کاهش سروتونین می‌شود (۱۲). De Berardis و همکاران در سال ۲۰۰۷ اثبات کردند که داروی اسپیرونولاکتون باعث کاهش غلظت سروتونین می‌شود و بین غلظت سروتونین و LH رابطه معکوسی وجود دارد. همچنین دخالت مستقیم گیرنده‌های سروتونین به‌خصوص 5HT2A در ترشح LH در موش‌های صحرایی به اثبات رسیده است (۱۳).

در سال ۲۰۰٤، Petra و همکاران طی مطالعه‌ای نشان دادند که اسپیرونولاکتون بادی‌هیدروتستوسترون برای اشغال گیرنده‌های آندروژنی در بافت‌های هدف رقابت کرده و فعالیت ٥- آلفا ردوکتاز را کاهش می‌دهد (١٤). در سال ۲۰۰۷ تحقیقات انجام شده توسط Knuttgen و همکاران نشان داد که این دارو با مهار مستقیم آنزیم ٥- آلفا ردوکتاز و اثر بر سیستم سیتوکروم P450 در روند استروئیدوژنز موثر است (١٥). Corbould و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که با مصرف این دارو میزان اکتیوین و انسولین افزایش و میزان

Downloaded from http://www.jri.ir

اینهیبین[1] و فولیستاتین کاهش می‌یابد (۱٦). Ganie و همکاران در سال ۲۰۰٤ بیان کردند اسپیرونولاکتون در زنان مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌سیستیک باعث کاهش سطح سرمی LH/FSH می‌شود (۱۷). Backstrom و همکاران در سال ۲۰۰۳ نشان دادند که اسپیرونولاکتون همانند آگونیست‌های GnRH در افزایش LH مؤثر است (۱۸). با توجه به مصرف داروی اسپیرونولاکتون بخصوص در زنان برای درمان هیرسوتیسم و آکنه یا بهبود بعضی از عوارض ناشی از بیماری‌هایی چون سندروم تخمدان پلی‌کیستیک، سندروم پیش از قاعدگی و آندومتریوزیز از یک طرف و عدم مطالعه منسجمی در رابطه با اثر این دارو روی میزان ترشح هورمون‌های محور هیپوفیز-گناد در جنس مونث ضروری است اثر احتمالی داروی اسپیرونولاکتون بر این محور در جهت شناخت و تعیین اثرات جانبی و اختلالت هورمونی احتمالی ناشی از مصرف آن به ویژه در امر باروری و یا بروز ناباروری زنان بررسی شود. به همین منظور این مطالعه با هدف بررسی اثرات احتمالی داروی اسپیرونولاکتون روی میزان هورمون‌های محور هیپوفیز-گناد در موش‌های ماده انجام گرفت.

روش بررسی

در ابتدای تحقیق ۵۰ سر موش صحرایی (rat) ماده از نژاد ویستار با وزن ۲۰۰g-۱۸۰ و با سن ۳-۲/۵ ماه از شعبه انستیتو تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی شیراز تهیه شد. موشها علامت‌گذاری شده و به مدت یک هفته در شرایط آزمایشگاهی شامل دمای ۲۱±۲ ℃ و دوره‌های نوری ۱۲ ساعته قرار گرفتند. سپس جهت هم سیکل کردن آنها ابتدا ۱mg استروژن والرات (شرکت داروسازی عبیدی، ایران) به‌صورت عضلانی به آنها تزریق شد. بعد از ٤۲ ساعت ۵۰۰mg پروژسترون (شرکت داروسازی عبیدی، ایران) به طور مجدد تزریق گردید. پس از ٦ ساعت از واژن موشها اسمیر تهیه گردید. برای این منظور بوسیله پی‌پت پاستور استریل شده مقداری سرم فیزیولوژیک به داخل واژن تزریق شد و با همان پی‌پت، سرم فیزیولوژیک به همراه سلول‌های شستشو شده از دیواره رحم جمع گردید. از محلول حاصل از واژن گسترش تهیه شد و پس از خشک شدن، گسترشها توسط الکل تثبیت شده و با رنگ گیمسای (BBDHE, England) رقیق شده با نسبت ۱ به ۲۰، به مدت ۱۵ دقیقه رنگ‌آمیزی شدند. سپس نمونه‌ها به آرامی با آب مقطر شستشو و با میکروسکوپ نوری (Zeiss, Germany) جهت هم سیکل شدن مورد رؤیت و بررسی قرار گرفتند. از ۵۰ موش ٤۵ موش در فاز استروس قرار داشتند و تعداد ۵ سر موش که در فازهای پرواستروس، مت استروس یا دی استروس بودند و با بقیه هم سیکل نبودند از آزمایش حذف شدند. سپس ٤۵ سر موش باقی مانده به ۵ گروه و هر گروه شامل ۹ سر موش شامل گروه کنترل، شم و گروه‌های دریافت‌کننده دارو با دوز حداقل ۲۵ و دوز متوسط ۵۰ و دوز حداکثر ۱۰۰mg/kg تقسیم شدند سپس داروی اسپیرونولاکتون تهیه شده از شرکت (Merck, Germany) با غلظت‌های مشخص فوق در سرم فیزیولوژیک حل شده و به ترتیب به گروه‌های تیمار با دوز حداقل، متوسط و حداکثر توسط سرنگ‌های معمولی ۵ml مجهز به لوله دهانی- حلقی و به میزان ۳ml در روز به هر موش خورانده شد. ضمناً موش‌های گروه کنترل هیچگونه دارویی دریافت نکردند، اما موش‌های گروه شم فقط حلال دارو (سرم فیزیولوژی) دریافت کردند. پس از پایان دوره آزمایش، موشها توسط اتر (شرکت کیمیا مواد، ایران) بیهوش شده و خونگیری از قلب انجام گرفت. نمونه‌های خونی با دور ۳۰۰۰rpm به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم آنها جدا و در دمای ۲۰- ℃ تا زمان سنجش

1- Inhibin

Downloaded from http://www.jri.ir

میزان هورمونها نگهداری شدند. سپس با روش RIA[1] و به وسیله دستگاه گاما کانتر (Beakman, USA) میزان هورمون‌های FSH، LH، استروژن و پروژسترون نمونه‌های خون اندازه‌گیری گردید. کلیه کیت‌های مورد استفاده با مارک ایمونوتک[2] از شرکت کاوشیار ایران تهیه گردید. مقادیر سنجش هورمونها با روش‌های آماری ANOVA و آزمون TUKEY مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این مطالعه سطح معنی‌دار p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد و مقادیر بر حسب میانگین± خطای معیار از میانگین (SEM)[3] بیان گردید.

نتایج

میانگین غلظت هورمون‌های محور هیپوفیز- گنادها براساس میانگین و خطای معیار از میانگین گروه‌های تیمار ۱تا ۳ و شم و کنترل برای هورمون FSH به ترتیب ۰/۱۱±۰/۰۱، ۰/۱٤±۰/۰۲، ۰/۳۸±۰/۰٦، ۰/۱٦±۰/۰۲ و ۰/۱۸± ۰/۰۳ و برای هورمون LH به ترتیب مقادیر ۰/۱۳±۰/۰۱، ۰/۱۹±۰/۰۲، ۰/۱٤±۰/۰۲، ۰/۱۳±۰/۰۲، ۰/۱۲±۰/۰۲ بود. کلیه مقادیر LH, FSH بر حسب *mIU/mL* می‌باشد. برای هورمون استروژن به ترتیب مقادیر ۹۹/۹±۲۱/۰۳، ۱٤۳/۷±۲۲/٥، ۱۳۹/۱±۳۲/۰۱ و ۳۲/۰٤± ۱۲٥/۲±٤٦/۱۳۱،۳۷/۹ بر حسب *pg/mL* و برای هورمون پروژسترون به ترتیب مقادیر ۱۰۰/۲±۲٤/۹، ۷۲/٦±۱٥/۰۹، ۷۹/٤±۱۹/۷ و ٦۲/۱±۲٦/۰۲، ٦٦/٥±۲۷/٦ بر حسب *pMol/mL* به دست آمد.با توجه به جدول ۱، میزان هورمون FSH در گروه تیمار با دوز ۱۰۰*mg/kg* و میزان هورمون LH در گروه تیمار با دوز ٥۰*mg/kg* به ترتیب نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهند (p<۰/۰٥)، اما در سایر گروهها نسبت به گروه کنترل تغییرات معنی‌داری دیده نشد. با توجه به نتایج غلظت سرمی هورمون‌های استروژن و پروژسترون، در گروه‌های مختلف در مقایسه با گروه کنترل هیچ اختلاف معنی‌داری به دست نیامد. غلظت سرمی استروژن در گروه‌های تیمار با دوزهای ٥۰ و ۱۰۰ در مقایسه با گروه کنترل افزایش نشان داد؛ ولی این افزایش معنی‌دار نبود. در غلظت سرمی پروژسترون در همه گروه‌های تیمار در مقایسه با گروه کنترل افزایش دیده شد که معنی‌دار نبود.

بحث

داروی اسپیرونولاکتون یک داروی رایج برای درمان پرموئی[4] وآکنه[5] در زنان می‌باشد و از آن برای بهبود بعضی از عوارض ناشی از بیماری‌هایی چون سندروم تخمدان پلی‌کیستیک[6]، سندروم پیش از قاعدگی[7] و آندومتریوزیز استفاده می‌شود و بنابراین بررسی اثر آن بر هورمون‌های محور هیپوفیز-گناد ضروری است. اسپیرونولاکتون در هیچ یک از گروه تجربی نسبت به

جدول ۱- میانگین غلظت سرمی هورمون‌های LH، FSH، استروژن و پروژسترون در گروههای تجربی و شم نسبت به گروه کنترل (به صورت M±SEM)

گروههای مختلف	LH (*mIU/ml*)	FSH (*mIU/ml*)	استروژن (*pg/ml*)	پروژسترون (*pMol/ml*)
کنترل	۰/۱۲±۰/۰۲	۰/۱۸±۰/۰۳	۱۲٥/۲±٤٦/۳۷	٦٦/٥±۲۷/٦
شم	۰/۱۳±۰/۰۲	۰/۱٦±۰/۰۲	۱۳۱/۹±۳۲/۰٤	٦۲/۱±۲٦/۰۲
دوز ۲٥ *mg/kg B.W*	۰/۱۳±۰/۰۱	۰/۱۱±۰/۰۱	۹۹/۹±۲۱/۰۳	۱۰۰/۲±۲٤/۹
دوز ٥۰ *mg/kgB.W*	*۰/۱۹±۰/۰۲	۰/۱٤±۰/۰۲	۱٤۳/۷±۲۲/٥	۷۲/٦±۱٥/۰۹
دوز ۱۰۰ *mg/kgB.W*	۰/۱٤±۰/۰۲	*۰/۳۸±۰/۰٦	۱۳۹/۱±۳۲/۰۱	۷۹/٤±۱۹/۷

* تغییرات معنی‌دار نسبت به گروه کنترل

1- Radioimmunoassay
2- Immunotech
3- Standard Error of Mean
4- Hirsutism
5- Acne
6- Polycystic Ovary Syndrome
7- Premenstrual Syndrome

Downloaded from http://www.jri.ir

گروه کنترل تاثیر معنی‌داری بر میزان غلظت سرمی هورمون‌های استروژن و پروژسترون ندارد و با توجه به مطلب اخیر به نظر می‌رسد که مکانیسم اثر این دارو بر میزان هورمون‌های گونادوتروف FSH و LH منشا مرکزی (هیپوتالاموسی- هیپوفیزی) داشته باشد. مطالعاتی که موید این پژوهش هستند به شرح ذیل می‌باشند. یکی از عواملی که ترشح GnRH از نورون‌های نوروسکرتوری هیپوتالاموسی را افزایش می‌دهد غلظت یون پتاسیم می‌باشد. داروی اسپیرونولاکتون به عنوان یک داروی دیورتیک نگهدارنده پتاسیم باعث افزایش غلظت یون پتاسیم در خون شده و این یون با تحریک کانال‌های کلسیمی وابسته به لیگاند پتاسیمی باعث افزایش رهاسازی GnRH می‌گردد (٤). از طرف دیگر داروی اسپیرونولاکتون میزان ترشح دوپامین از هیپوتالاموس را افزایش می‌دهد (۹) افزایش دوپامین باعث مهار سنتز ترشح TSH از هیپوفیز می‌گردد و در نتیجه فیدبک منفی TSH روی ترشح TRH حذف می‌شود، افزایش TRH باعث افزایش هورمون‌های تیروئیدی می‌گردد که منجر به افزایش حساسیت و پاسخ سلول های گونادوتروپ به GnRH می‌شود و میزان ترشح LH و FSH را افزایش می‌دهد. همچنین تحریک گیرنده‌های دوپامینی توسط آگونیست‌های اسپیرونولاکتون تأییدی بر این مطلب است (۱۹). اسپیرونولاکتون در افزایش بیوسنتز کاتکول آمینها به‌خصوص نوراپی‌نفرین موثر است (۱۰). نوراپی‌نفرین از طریق گیرنده‌های آدرنرژیک بتا ۲ روی نرون‌های سنتز کننده نیترواکساید، باعث افزایش آزاد شدن کلسیم در این سلول شده و با تشکیل کمپلکس کلسیم- کالمودولین باعث سنتز نیترواکساید (NO) می‌شود و افزایش NO منجر به تحریک ترمینال نرون‌های GnRH می‌گردد و از طرف دیگر با تاثیر بر گیرنده های آلفا یک آدرنرژیک بطور مستقیم نیز در آزاد سازی GnRH موثر است (۲۰).

یکی از عوارض مصرف این دارو برای درمان پرمویی در خانمها کاهش سنتز آندروژنها و کاهش سروتونین[1] می‌باشد (۱۲). با توجه به اینکه سروتونین از طریق گیرنده‌های 5HT2A اثر مهاری روی ترشح هورمون‌های گنادوتروپینی هورمون‌های هیپوفیزی دارد، کاهش سروتونین منجر به افزایش ترشح هورمون‌های گنادوتروپینی از هیپوفیز می‌گردد و از طرفی سروتونین یکی از پیش‌سازهای ضروری در بیوسنتز ملاتونین است و کاهش آن موجب کاهش ترشح ملاتونین از سلول‌های پینئال می‌گردد که منجر به افزایش نوسانی GnRH و در نتیجه افزایش فعالیت تولیدمثلی می‌شود. همچنین با مصرف این دارو فعالیت آنزیم N- استیل ترانسفراز که در تبدیل سروتونین به N استیل سروتونین دخالت دارد کاهش می‌یابد (۲۱). کاهش فعالیت این آنزیم نیز منجر به کاهش ملاتونین و در نتیجه افزایش فعالیت سلول‌های ترشح کننده GnRH هیپوتالاموسی می‌شود. آگونیست‌های اسپیرونولاکتون در تعدیل عملکرد پروتئین کیناز C (PKC) موثرند (۲۲) و به همین دلیل اسپیرونولاکتون با افزایش فعالیت PKC نسخه‌برداری ژنی از زیر واحد بتای FSH را تقویت کرده و باعث افزایش ترشح FSH می‌گردد. اسپیرونولاکتون با افزایش ترشح اکتیوین A[2] و کاهش ترشح اینهیبین از سلول‌های گرانولوزا بیان ژنی زیر واحد بتای FSH را در سلول‌های LBT2 هیپوفیز افزایش می‌دهد. این دارو با کاهش فولیستاتین[3] در سلول‌های فولیکولی و سایر نقاط بدن باعث تحریک و افزایش ترشح FSH می‌شود. (۱۵،۲۳). مطالعات نشان میدهد که اسپیرونولاکتون با افزایش پروستاگلاندین F2α نیز باعث افزایش ترشح FSH می‌شود (۲٤). مطالعات نشان می‌دهد داروی اسپیرونولاکتون میزان هورمون کورتیزول را افزایش می‌دهد (۲۵) و در نتیجه

1- Serotonin
2- Activin A
3- Follistatin

Downloaded from http://www.jri.ir

موجب افزایش بیان ژن نوروپپتید Y[1] در ناحیه قاعده‌ای-میانی هیپوتالاموس می‌گردد (۲٦). نوروپپتید Y رهاسازی LH را تحریک می‌کند. از دیگر آثار این دارو مهار آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین نوع I به نوع II می‌باشد (۲۷) و از آنجا که آنژیوتانسین II یک فاکتور مهاری برای ترشح هورمون LH می‌باشد کاهش آن باعث افزایش ترشح هورمون LH می‌شود (۲۸). بر خلاف پژوهش حاضر و مطالعات فوق Ganie و همکاران در سال ۲۰۰٤ بیان کردند اسپیرونولاکتون در زنان مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک باعث کاهش سطح سرمی LH/FSH می‌شود (۱۷). مکانیسم پیشنهادی در این مطالعه منشا محیطی دارد و به علاوه میزان هورمون‌های LH/FSH نیز به علت بیماری غیر طبیعی می‌باشد. براساس این مکانیسم اسپیرونولاکتون با اشغال گیرنده‌های آندروژنی و کاهش سنتز آندروژنها از یک طرف (۲۹) و افزایش تبدیل تستوسترون به استرادیول از طریق فعال کردن آنزیم آروماتاز از سوی دیگر (۱۲) باعث افزایش فیدبک منفی استروژن بر سلول‌های گونادوتروف و در نتیجه کاهش آنها می‌گردد. در این تحقیق داروی اسپیرونولاکتون تغییرات معنی‌داری را در میزان هورمون‌های استروژن و پروژسترون ایجاد نکرد. داروی اسپیرونولاکتون با افزایش LH و FSH سعی در افزایش میزان هورمون‌های گنادی دارد و از طرف دیگر با مهار سیستم آنزیمی سیتوکرومی P_{450} باعث کاهش بیوسنتز هورمون‌های استروئیدی می‌گردد (۲۹). برآیند این دو اثر باعث عدم ایجاد تغییرات معنی‌دار در غلظت سرمی هورمون‌های جنسی می‌گردد و پژوهش‌های متعددی از گذشته تا کنون موید این مطلب می‌باشند (۳۰،۳۱) و به نظر می‌رسد که اسپیرونولاکتون در یک روش وابسته به دوز می‌تواند به عنوان یک عامل پروژستوژن و آنتی پروژستوژن عمل کند. این دارو در زنان باعث بی نظمی قاعدگی می‌شود که علت آن اثر اسپیرونولاکتون در کاهش تمایل رسپتور پروژسترونی دیواره رحم با پروژسترون می‌باشد ولی اثری بر میزان کلی پروژسترون ندارد (۳۰).

با توجه به اینکه در این بررسی اسپیرونولاکتون در دوز ۱۰۰ *mg/kg* باعث افزایش ترشح FSH و در دوز ۵۰ *mg/kg* باعث افزایش ترشح LH شده است به نظر می‌رسد حساسیت گیرنده‌های سلول‌های هیپوفیزی ترشح کننده LH و FSH نسبت به دوزهای گوناگون دارو متفاوت باشد. به‌طوریکه در دوز ۵۰*mg/kg* گیرنده‌های مرتبط با بیوسنتز LH در سلول‌های گونادوتروپ، تحریک شده و مسیرهای بیوسنتزی LH درون آنها فعال می‌گردد؛ ولی در دوز ۱۰۰*mg/kg* این گیرنده احتمالاً به علت کاهش تمایل یا کاهش تعداد[2] آنها، نسبت به اسپیرونولاکتون غیر حساس شده و در عوض گیرنده‌های مرتبط با بیوسنتز FSH در این سلولها تحریک می‌گردد و باعث راه اندازی مسیرهای بیوسنتزی FSH می‌شود. بنابراین در خاتمه بررسی چگونگی تاثیروابسته به دوز داروی اسپیرونولاکتون بر سلول‌های گونادوترف هیپوفیزی و همچنین چگونگی مکانیسم غیر حساس شدن[3] گیرنده‌های GnRH این سلولها شامل کاهش تمایل گیرنده‌ها یا کاهش تعداد آنها در دوزهای متفاوت اسپیرونولاکتون پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج حاصل از این پژوهش مصرف خوراکی اسپیرونولاکتون با دوز حداکثر یعنی ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم به مدت ۱٤ روزدر افزایش میزان FSH و در دوز متوسط یعنی ۵۰ میلی گرم بر کیلو گرم در افزایش میزان LH موثر می‌باشد و به نظر می‌رسد این تاثیر وابسته به دوز باشد. ولی این دارو تاثیری بر

1- Neuropeptide Y

2- Down regulation
3- Desensitization

Downloaded from http://www.jri.ir

میزان هورمون‌های جنسی استروژن و پروژسترون ندارد و بنابراین مصرف آن باعث اختلالات هورمونی نمی‌شود.

تشکر و قدردانی

از دوستان عزیز جناب آقایان دکتر حسینی و دکتر امیدی که در تهیه دارو و معرفی خواص فارماکولوژیکی دارو مساعدت فرمودندو جناب آقای شهرتی مسئول پرورش و نگه‌داری حیوانات آزمایشگاهی در بخش پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1- Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 10th ed. Toronto: McGraw-Hill; 2006. Chapter 15, Diurtic agents; p. 246-52.

2- Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 10th ed. Toronto: McGraw-Hill; 2006. Chapter 39, Adrenocorticosteroids & Adrenocorticalantagonists; p. 650.

3- Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 10th ed. Toronto: McGraw-Hill; 2006. Chapter 41, The gonadal hormones & inhibitors; p. 678-80.

4- Preston RA, Norris PM, Alonso AB, Ni P, Hanes V, Karara AH. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. Menopause. 2007;14(3 Pt 1):408-14.

5- Rapkin AJ, Winer SA. Drospirenone: a novel progestin. Expert Opin Pharmacother. 2007;8(7):989-99. Review.

6- Hauben M, Reich L, Gerrits CM, Madigan D. Detection of spironolactone-associated hyperkalaemia following the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). Drug Saf. 2007;30(12):1143-9.

7- Baumann M, Megens R, Bartholome R, Dolff S, van Zandvoort MA, Smits JF, et al. Prehypertensive renin-angiotensin-aldosterone system blockade in spontaneously hypertensive rats ameliorates the loss of long-term vascular function. Hypertens Res. 2007;30(9): 853-61.

8- Vacher C, Ferrière F, Marmignon MH, Pellegrini E, Saligaut C. Dopamine D2 receptors and secretion of FSH and LH: role of sexual steroids on the pituitary of the female rainbow trout. Gen Comp Endocrinol. 2002; 127(2):198-206.

9- Frances JH, Decruz S, William FJ, Serroni N. Prolactin, LH, FSH and TSH responses to a dopamine antagonist Crowly. J Clin Endocrinol Metab. 2003;86 (1):53-58.

10- Shevchenko IuL, Vetshev PS, Podzolkov VI, Ippolitov LI, Rodionov AV, Polunin GV. [Current aspects of diagnosis and treatment of symptomatic arterial hypertension of adrenal genesis]. Ter Arkh. 2003;75 (4):8-15. Russian.

11- Ebeid TA, Eid YZ, El-Abd EA, El-Habbak MM. Effects of catecholamines on ovary morphology, blood concentrations of estradiol-17beta, progesterone, zinc, triglycerides and rate of ovulation in domestic hens. Theriogenology. 2008;69(7):870-6.

12- Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. Horm Metab Res. 2007;39(2):85-95.

13- De Berardis D, Serroni N, Salerno RM, Ferro FM. Treatment of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) with a novel formulation of drospirenone and ethinyl estradiol. Ther Clin Risk Manag. 2007;3(4):585-90.

14- Pétra PH, Stanczyk FZ, Namkung PC, Fritz MA, Novy MJ. Direct effect of sex steroid-binding protein (SBP) of plasma on the metabolic clearance rate of testosterone in the rhesus macaque. J Steroid Biochem. 1985;22(6):739-46.

15- Knüttgen D, Wappler F. [Anaesthesia for patients with adrenal gland diseases]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2007;42(3):170-8. German.

16- Corbould A. Effects of spironolactone on glucose transport and interleukin-6 secretion in adipose cells of women. Horm Metab Res. 2007;39(12):915-8.

17- Ganie MA, Khurana ML, Eunice M, Gupta N, Gulati M, Dwivedi SN, et al. Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of polycystic ovary syndrome: an open-labeled study. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):2756-62.

18- Bäckström T, Andreen L, Birzniece V, Björn I, Johansson IM, Nordenstam-Haghjo M, et al. The role of hormones and hormonal treatments in premenstrual syndrome. CNS Drugs. 2003;17(5):325-42.

19- Wu KM, Farrelly JG. Preclinical development of new drugs that enhance thyroid hormone metabolism and clearance: inadequacy of using rats as an animal model for predicting human risks in an IND and NDA. Am J Ther. 2006;13(2):141-4. Review.

Downloaded from http://www.jri.ir

20- Buss SJ, Backs J, Kreusser MN, Hardt SE, Maser-Gluth C, Katus HA, et al. Spironolactone preserves cardiac norepinephrine re-uptake in salt- sensitive Dahl rats. Endocrinology. 2006;147(5):252-34.

21- Adriaens I, Jacquet P, Cortvrindt R, Janssen K, Smitz J. Melatonin has dose-dependent effects on folliculogenesis, oocyte maturation capacity and steroidogenesis. Toxicology. 2006;228(2-3):333-43.

22- Watts BA 3rd, George T, Good DW. Aldosterone inhibits apical NHE3 and HCO3- absorption via a nongenomic ERK-dependent pathway in medullary thick ascending limb. Am J Physiol Renal Physiol. 2006;291(5):F1005-13.

23- Sabbieti MG, Marchetti L, Menghi G, Yamamoto K, Kikuyama S, Vaudry H, et al. Occurrence of beta-endorphin binding sites in the pituitary of the frog Rana esculenta: effect of beta-endorphin on luteinizing hormone secretion. Gen Comp Endocrinol. 2003;132 (3):391-8.

24- Takebayashi K, Matsumoto S, Aso Y, Inukai T. Aldosterone blockade attenuates urinary monocyte chemoattractant protein-1 and oxidative stress in patients with type 2 diabetes complicated by diabetic nephropathy. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(6): 2214-7.

25- Swaminathan K, Davies J, George J, Rajendra NS, Morris AD, Struthers AD. Spironolactone for poorly controlled hypertension in type 2 diabetes: conflicting effects on blood pressure, endothelial function, glycaemic control and hormonal profiles. Diabetologia. 2008;51(5):762-8.

26- Sainsbury A, Herzog H. Inhibitory effects of central neuropeptide Y on the somatotropic and gonadotropic axes in male rats are independent of adrenal hormones. Peptids. 2001;22(3):467-71.

27- Karram T, Abbasi A, Keidar S, Golomb E, Hochberg I, Winaver J, et al. The role of mineralocoticoid receptors in the circadian activity of the human hypothalamus-pituitary- adrenal system: effect of age. Neurobiol Aging. 2000;21(4):585-9.

28- Ferreira R, Oliveira JF, Fernandes R, Moraes JF, Goncalves PB. The role of angiotensin II in the early stages of bovine ovulation. Reproduction. 2007;134(5): 713-9.

29- Ito O, Omata K, Ito S, Hoagland KM, Roman RJ. Effects of converting enzyme inhibitors on renal P-450 metabolism of arachidonic acid. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2001;280(3):R822-830.

30- Fernandez MD, Carter GD, Palmer TN. The interactt-ion of canrenone with oestrogen and progesterone receptors in human uterine cytosol. Br J Clin Pharmacol. 1983;15(1):95-101.

31- Iranzo A, Santamaria J, Vilaseca I, Martines de Osaba MJ. Absence of alterations in serum sex hormose levels in idiopathic REM sleep behavior disorder. 2007;30(6):803-806.

Downloaded from http://www.jri.ir