

The effects of chronic oral administration of verapamil on thyroid function in rat

Shabani M¹, Zahedi Asl S^{2*} and Manaheji H³

¹Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

²Endocrine and Metabolism Research Center, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran-Iran.

³Dept. of Physiology, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Introduction: Verapamil, a phenylalkylamin –type Ca²⁺ channel blocker, is widely used in the treatment of cardiovascular disorders especially as an antiarythmic and antiangina agent. Theoretically, calcium can influence thyroid function and there are evidences that Ca²⁺ channel blockers are able to interfere with thyroid function. In this study, the effects of chronic oral administration of verapamil on thyroid function of male Wistar rats were investigated.

Methods: Study was performed on 5 groups of animals; groups 1 to 3 were treated with verapamil at doses of 10, 20 and 50 mg /kg respectively for two months via oral tube. Sham group received only distilled water, while control group received neither verapamil nor distilled water. At the end of this period animals were anaesthetized, abdomen was opened and blood samples were obtained from abdominal aorta. The samples were centrifuged; sera were separated and stored at – 20 °C until the time of the assays. Total triiodothyronine (TT₃), total thyroxin (TT₄), free triiodothyronine (FT₃) and free thyroxin (FT₄), T₃ uptake levels were assayed by ELISA (DRG). Thyroid stimulating hormone (TSH) was determined by radioimmunoassay using DRG kits.

Results: Total T₄ level was significantly lower in sham (3.49 ± 0.1µg/dl) and verapamil dose 10 mg /kg (3.6±0.14) groups than in control group (4.5±0.34), while it was significantly higher in verapamil 50 mg /kg (4.24±0.2) group as compared to the sham group. Total T₃ concentration in verapamil 20 mg /kg group (62±8.9ng/dl) was decreased significantly compared to the control group (103.3±14). Free T₃ and free T₄ were significantly lower in sham group (p<0.005) compared to control group, while it was increased in verapamil groups of 20 and 50 mg /kg compared to sham group. Level of T₃ up-take was decreased significantly (p<0.005) in sham (20.97±1.49%) and verapamil 20 (20.7±1.4) mg /kg compared to control group (27.6±1), while it was higher in verapamil 10 and 50 mg /kg groups than sham group. Thyroid stimulating hormone levels were similar in all groups. There were no significant differences in the T₃/T₄ ratio and body weights on first and last day of the groups compared to control group.

Conclusion: It can be concluded that long term oral administration of verapamil doesn't have inhibitory effect on thyroid function, however it can block adverse effect of handling stress on thyroid function. Therefore, from thyroid function point of view, the drug can be used safely for the duration of this study.

Keywords: verapamil, thyroid function, long term, rats.

* Corresponding Author Email: zahedi@erc.ac.ir

مطالعه اثر تجویز خوراکی طولانی مدت وراپامیل بر روی فعالیت تیروئید در موشهای صحرایی نر

محمد شعبانی^۱، صالح زاهدی اصل^{۲*} و هما مناهجی^۳
۱- دانشگاه علوم پزشکی کرمان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی
۲- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات غدد
۳- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

دریافت: تیر ۱۳۸۴ بازبینی: اردیبهشت ۱۳۸۵ پذیرش: اردیبهشت ۱۳۸۵

چکیده

مقدمه: وراپامیل به عنوان یک مسدودکننده کانالهای کلسیمی مصرف وسیعی در اختلالات قلبی-عروقی دارد. شواهدی مبنی بر نقش کلسیم و کانالهای کلسیمی در فعالیت غده تیروئید وجود دارد. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر مصرف طولانی مدت خوراکی وراپامیل بر روی فعالیت تیروئید است.

روشها: این تحقیق بر روی ۵ گروه از موشهای صحرایی نر انجام شد. گروههای ۱-۳ به مدت دو ماه بوسیله لوله گاواژ تحت تیمار با وراپامیل با دوزهای ۵۰، ۲۰، ۱۰ و ۰ mg/kg بودند. گروه ششم در مدت دو ماه تنها آب مقطر دریافت کردند در حالیکه گروه کنترل دارو یا آب مقطر دریافت نکردند. در پایان دوره پس از بییهوشی و باز کردن شکم خونگیری از آئورت شکمی صورت گرفت و پس از سانتیفریژ سرم آنها جدا شد. اندازه گیری هورمونهای تیروکسین توتال (TT4) و آزاد (FT4)، تری یدوتیرونین توتال (TT3) و آزاد (FT3)، جذب تری یدوتیرونین به روش الایزا و اندازه گیری هورمون محرک تیروئیدی (TSH) به روش رادیوایمونواسی انجام گرفت.

یافته ها: غلظت TT4 در گروههای ششم و دوز ۱۰ وراپامیل کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل (۳/۴±۰/۱ و ۳/۶±۰/۱ در مقایسه با ۴/۵±۰/۳؛ $p < 0.05$ ؛ $\mu\text{g/dL}$) نشان داد در حالیکه در گروه دوز ۵۰ وراپامیل (۴/۲±۰/۲) نسبت به گروه ششم افزایش معنی داری مشاهده شد. در غلظت سرمی TT3 در گروه دوز ۲۰ وراپامیل کاهش معنی داری در مقایسه با گروه کنترل (۶۲±۸) در مقایسه با ۱۰۳±۱۴ (ng/dL) وجود داشت. غلظت FT4 (ng/dL) و FT3 (pg/dL) در گروه ششم نسبت به گروه کنترل کاهش یافت ($p < 0.05$) در حالیکه در گروههای دوز ۲۰ و ۵۰ وراپامیل نسبت به گروه ششم افزایش یافت. مقدار جذب تری یدوتیرونین (درصد) در گروههای ششم (۲۰/۹±۱/۴) و دوز ۲۰ وراپامیل (۲۰/۷±۱/۴) کاهش معنی داری ($p < 0.005$) نسبت به گروه کنترل (۲۷/۶±۸) نشان داد در حالیکه در گروههای دوز ۱۰ و ۵۰ وراپامیل مقدار آن نسبت به ششم افزایش یافت. اختلاف معنی داری در میزان هورمون محرک تیروئیدی، نسبت تری یدوتیرونین به تیروکسین و در اندازه گیری وزن روز اول و آخر آزمایش در گروهها مشاهده نشد.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان می دهد که تجویز خوراکی طولانی مدت وراپامیل نه تنها اثر مهارری روی فعالیت تیروئید ندارد بلکه توانسته اثر احتمالی استرس ناشی از تجویز دارو روی فعالیت غده تیروئید را کاهش دهد. اثر استرس در کاهش فعالیت غده تیروئید و نفع وراپامیل در جلوگیری از این اثر نیاز به بررسی بیشتر دارد.

واژه های کلیدی: وراپامیل، فعالیت تیروئید، طولانی مدت.

مقدمه

روز افزون دارد [۱۲]. در گروه این داروها وراپامیل، نیفیدپین و دیلتیازم اولین داروهایی هستند که شناخته و سنتز شدند و استفاده کلینیکی وسیعتری نسبت به بقیه داروهای این گروه دارند [۱۲]. این داروها بطور خوراکی فعال هستند و براحتی به پروتئینهای پلاسما باند می شوند. با اولین عبور حدود ۹۰-۸۰ درصد متابولیسم کبدی برای وراپامیل و دیلتیازم صورت می گیرد. وراپامیل پس از تجویز خوراکی حدود ۹۰ درصد آن جذب می شود و شروع اثر آن تقریباً ۳۰ دقیقه پس از تجویز می باشد [۸]. اغلب داروهای مورد استفاده در کلینیک در کنار اثرات شفا بخشی،

مسدودکننده های کانالهای کلسیمی دارای طیف وسیعی از عملکرد هستند. استفاده از داروهای بلوک کننده کانالهای کلسیمی به عنوان ترکیبات پایین آورنده فشار خون، متسع کننده عروق کرونر در درمان آنژین و به عنوان ضد آریتمی در درمان بیماریهای قلب و عروق مصرف پست الکترونیک نویسنده مسئول مکاتبات:

zahedi@erc.ac.ir

روزانه ساعت ۸-۱۰ صبح از راه دهان تجویز می گردید [۱۴] و در طول دو ماه حیوانات به صورت هفتگی توزین می شدند. برای تهیه خون ابتدا حیوانات توزین شدند و سپس با استفاده از کتامین با دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن بیهوش شدند. خون گیری در تمام گروهها پس از باز کردن شکم و از راه آئورت شکمی حیوان صورت گرفت. خون جمع آوری شده به مدت یک ساعت در دمای اتاق قرار گرفت و سپس به مدت ۱۵ دقیقه با دور بالا (۳۰۰ دور در دقیقه) سانتریفوژ شده و سرمها در لوله های اپندورف تا زمان اندازه گیری هورمونها در ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند.

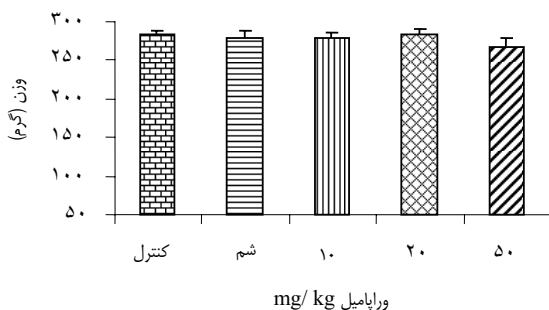
اندازه گیری کمبتهای هورمونی

اندازه گیری هورمونهای تیروکسین توتال (TT4) و آزاد (FT4)، تری یدوتیرونین توتال (TT3) و آزاد (FT3)، و جذب تری یدوتیرونین (T3 up-take) به روش الایزا و اندازه گیری هورمون محرک تیروئیدی (TSH) به روش رادیوایمونواسی با استفاده از کیتهای تجارتي DRG ساخت آمریکا انجام گرفت. برای اندازه گیری هورمونهای تیروئیدی از کیت انسانی و برای اندازه گیری TSH از کیت مخصوص Rat استفاده شد.

اطلاعات بوسیله نرم افزار SPSS 10 و Excell آنالیز شد. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار بیان شدند و برای تحلیل داده ها از آزمون آماری آنالیز واریانس (ANOVA) استفاده شد. نتایج با $p < 0.05$ از عنوان نتایج معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

در شروع آزمایشات، بین وزن موشهای گروه شم (۱۳۶/۷ \pm ۴/۴) با گروه های دوزهای ۱۰ (۱۲۷/۲ \pm ۶/۱)، ۲۰ (۱۲۸/۳ \pm ۶/۸) و ۵۰ (۱۲۵/۲ \pm ۶/۶) تفاوت معنی داری وجود نداشت. پس از اتمام دوره آزمایش نیز مقایسه وزن بین گروه های مختلف، اختلاف معنی داری نشان نداد (شکل شماره ۱). غلظت هورمون TT4 در گروه شم و دوز ۱۰ وراپامیل کاهش معنی داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد ($p < 0.05$) در



شکل ۱- وزن روز آخر گروههای کنترل، شم و دریافت کننده دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۵۰ mg/kg وراپامیل در موشهای صحرائی سفید نر. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار نشان داده شده و در سطح ($P < 0.05$) به عنوان نتایج معنی دار تلقی شده است.

دارای یکسری عوارض جانبی نیز می باشند مخصوصا اگر به صورت دراز مدت مصرف شوند. وراپامیل نیز از این قاعده مستثنی نیست. بیماری که به مدت طولانی از وراپامیل خوراکی استفاده می کنند ممکن است دچار عوارضی چون بلوک دهلیزی - بطنی، نارسائی قلبی، تهوع، یبوست، افت فشار خون، گیجی، گرگرفتگی، سردرد و خستگی، عوارض پوستی و اختلالات کبدی شوند [۲۳، ۲۱، ۱۲، ۸]. در چند دهه اخیر وراپامیل به عنوان یک داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی نیز مطرح شده که در درمان سرطان به همراه سیکلوسپورین A و همچنین در کارسینوم مدولای تیروئید می تواند موثر باشد [۱۰]. تحقیقات انجام شده نشان می دهد تجویز وریدی وراپامیل و مسدود کننده های کلسیمی در انسان و نیز بصورت *in vitro* توانسته ترشح هورمون آزاد کننده تیروتروپین (TRH) و هورمون محرکه تیروئید (TSH) را کاهش دهد [۲، ۶] اما تجویز خوراکی کوتاه مدت وراپامیل تاثیری در ترشح این هورمونها و فعالیت تیروئید نداشته است [۷]. با توجه به مصرف روز افزون این دارو و عدم آگاهی کافی از اثرات آن در بعضی پدیده های فیزیولوژیک از جمله فعالیت تیروئید و توجه به نقش یون کلسیم در روند ترشح TRH و همچنین ترشح TSH نظر به اینکه بیماران تحت درمان با وراپامیل معمولا به مدت طولانی از این دارو استفاده می کنند بنابراین این تحقیق جهت بررسی اثر خوراکی طولانی مدت وراپامیل بر روی فعالیت تیروئید انجام شد.

مواد و روشها

در این مطالعه از تعداد ۵۰ موش صحرائی (Rat) از نژاد Wistar بالغ از جنس نر با وزن ۲۰۰-۱۰۰ گرم تهیه شده از مؤسسه تحقیقاتی پاستور ایران استفاده شد. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با حرارت 22 ± 3 درجه سانتیگراد نگهداری شدند و محدودیتی از نظر دسترسی به آب و غذا نداشتند. وزن اولیه هر یک از حیوانات تعیین و بطور تصادفی به ۵ گروه ده تایی تقسیم شدند.

گروه کنترل به مدت دو ماه در شرایط یکسان آب و هوایی و تغذیه با گروه های دیگر نگهداری شدند بدون اینکه هیچ دارویی دریافت کنند. گروه شم به مدت دو ماه به صورت خوراکی به همان روشی که گروههای سوم تا پنجم دارو دریافت کردند، آب مقطر دریافت کردند. گروه سوم تا پنجم به مدت دو ماه وراپامیل را با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن به صورت خوراکی یکبار در روز دریافت کردند. دوزهای بکار برده شده در این بررسی بر اساس دوزهای استفاده شده در مقالات مختلف انتخاب شد [۲۲، ۱۵، ۱۴، ۱۱].

وراپامیل (اهدائی شرکت روز دارو- ایران) با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن به صورت خوراکی (داخل معدی) و در حجم تا ۱/۵ میلی لیتر مورد استفاده قرار گرفت. محلول وراپامیل هر بار قبل از تجویز در آب مقطر حل و در روز آزمایش تجویز می شد. آب مقطر و وراپامیل با استفاده از لوله مخصوص (Oral tube)

جدول شماره ۱- نتایج اندازه گیری کمیتهای هورمونی در گروه کنترل، شم و گروههای دریافت کننده دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۵۰ میلی گرم وراپامیل به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در موشهای صحرايي سفید نر.

گروهها	TSH(μIu)	TT3(ng/dL)	TT4 (μg/dL)	FT3(pg/dL)	FT4(ng/dL)	T3/T4	T3 Uptake %
کنترل	۳/۴ ± ۰/۵۸	۱۰۳/۳ ± ۱۴/۵	۴/۵۱ ± ۰/۴۳	۶/۵۲ ± ۰/۵۸	۳۸/۵۸ ± ۳/۲	۲۴/۱۸ ± ۳/۹۷	۲۷/۶۸ ± ۱/۱۰
شم	۳/۰۲ ± ۰/۲۷	۷۰/۰۸ ± ۱۵	۳/۴۹ ± ۰/۱*	۳/۳۴ ± ۰/۴۵*	۲۵/۱۵ ± ۱**	۲۰/۰۹ ± ۴/۲۹	۲۰/۹۷ ± ۱/۴۶**
وراپامیل ۱۰ (mg/kg)	۲/۷۰ ± ۰/۱۶	۸۹/۸ ± ۱۵	۳/۶۱ ± ۰/۱۴*	۴/۵ ± ۰/۷۳	۳۱/۷۱ ± ۱/۹**	۲۴/۱۹ ± ۳/۴۸	۲۵/۸ ± ۱/۳**
وراپامیل ۲۰ (mg/kg)	۲/۹۹ ± ۰/۲۲	۶۲ ± ۸/۹*	۳/۹۳ ± ۰/۳	۵/۹۴ ± ۰/۳۲**	۳۲/۰۴ ± ۱/۷**	۱۶/۲۵ ± ۲/۷۱	۲۰/۷۳ ± ۱/۴۵**
وراپامیل ۵۰ (mg/kg)	۲/۲۳ ± ۰/۵۲	۷۵/۶ ± ۸/۲	۴/۲۴ ± ۰/۲**	۵/۵ ± ۰/۸۶**	۳۴/۵۷ ± ۳/۶**	۱۸/۳۲ ± ۲/۲	۲۷/۸۶ ± ۲/۲**

*اختلاف با گروه کنترل **اختلاف با گروه شم نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده و در سطح (P < ۰/۰۵) به عنوان نتایج معنی دار تلقی شده است.

مقطر از راه دهان و به کمک کاتتر دریافت کرده است تنها می تواند به دلیل استرس وارد شده به این گروه در اثر تجویز روزانه آب مقطر باشد. مواجهه شدن با استرس باعث فعال کردن اجزاء محیطی و مرکزی استرس می شود که فاکتورهای اصلی در این سیستم شامل هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)، گلوکوکورتیکوئیدها، وازوپرسین، بتاندورفینها، پرواوپیوملانوکورتین، کاته کولامینهای نورایی نفرین و اپی نفرین هستند [۲۴]. کاهش تیروکسین توتال و آزاد و تری یدوتیرونین آزاد در گروه شم نسبت به کنترل و سیر صعودی منظم این هورمونها در گروههای تحت تیمار با وراپامیل نسبت به گروه شم که در گروه دوز ۲۰ و ۵۰ به سطح معنی داری افزایش یافته است را شاید بتوان چنین توجیه کرد که افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز (HPA) در مواجهه با استرس مزمن از طریق افزایش ترشح CRH، کورتیزول، سوماتوستاتین، دوپامین و افزایش بیان ژن ۱L-1 و ۱L-6 که نقش مهمی در عملکرد تیروئید دارند [۱۳، ۲۴] می تواند باعث کاهش TT4 سرم شود. در حالات کم کاری تیروئید، کاهش ترشح هورمون منجر به کاهش غلظت پلاسمائی آن شده و در نتیجه نقاط اشباع نشده در TBG افزایش می یابد که در نهایت منجر به کاهش غلظت فراکسیون آزاد و شکل متصل به گلوبولین متصل شونده به تیروکسین (TBG) خواهد گردید و از آنجائیکه در این حالات مقدار TBG ثابت می باشد طبق قانون اثر جرم کاهش غلظت فراکسیون آزاد منجر به کاهش نسبت آن می گردد و همانطور که در فرمول $FT_4 = T_4 / S.A$ دیده می شود غلظت FT_4 با غلظت T_4 نسبت مستقیم دارد و بطور غیر مستقیم با نقاط خالی یا غیر اشباع TBG مرتبط است [۱] و بدین صورت مقدار FT_4 و FT_3 نیز کاهش خواهد یافت. Shcolz و همکاران (۱۹۹۱) با استفاده از وراپامیل در افراد سالم و یا با بیماریهای قلبی مشاهده کردند که وراپامیل باعث کاهش کورتیزول از غده فوق کلیوی و کاهش مقدار سرمی آن شد [۲۰]. در مطالعات دیگری نشان داده شده است که استفاده از وراپامیل در بیماران قلبی می تواند نقش قابل توجهی در تطابق به استرس ایفا کند [۲۵، ۲۶]. با توجه به مطالعات انجام شده و عدم تغییر در سطح سرمی تیروکسین و تری یدوتیرونین در بکار بردن دوزهای متفاوت خوراکی وراپامیل در کوتاه مدت و یافته های این مطالعه در تجویز طولانی مدت وراپامیل شاید بتوان بیان

حالی که در گروههایی که دوز ۲۰ و ۵۰ وراپامیل دریافت می کردند اختلاف معنی داری با گروه کنترل نداشت. تنها در گروه دوز ۵۰ وراپامیل افزایش معنی داری در مقدار TT4 نسبت به گروه شم مشاهده شد ($p < ۰/۰۵$). نتایج اندازه گیری هورمون TT3 نشان می دهد در گروهی که دوز ۰۲ وراپامیل را دریافت کرده بود کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل دارد ($p < ۰/۰۵$) اما بین گروه کنترل و شم با گروههای دوز ۱۰ و ۵۰ وراپامیل اختلاف معنی داری مشاهده نشد. مقایسه غلظت FT_4 و FT_3 در گروه شم کاهش معنی داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد ($p < ۰/۰۰۵$) اما بین گروه کنترل با گروههای دوز ۱۰، ۲۰ و ۵۰ وراپامیل تفاوت معنی داری مشاهده نشد. در حالی که FT_4 در گروههای دریافت کننده دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۵۰ وراپامیل و FT_3 در گروههای دریافت کننده دوزهای ۲۰ و ۵۰ وراپامیل افزایش معنی داری را نسبت به گروه شم نشان داد ($p < ۰/۰۵$). در بررسی مقادیر اندازه گیری شده درصد جذب تری یدوتیرونین در گروه شم و دوز ۲۰ وراپامیل کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل وجود داشت و در گروههای دوزهای ۱۰ و ۵۰ وراپامیل افزایش معنی داری نسبت به گروه شم نشان داد. در مقدار هورمون محرک تیروئیدی و نسبت مقادیر اندازه گیری شده هورمون تری یدوتیرونین به تیروکسین در گروههای مختلف تفاوت معنی داری مشاهده نشد (جدول ۱).

بحث

نتایج اندازه گیری هورمونهای تیروکسین توتال و آزاد و تری یدوتیرونین آزاد در گروه شم در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری نشان داد در صورتیکه در گروههای تحت تیمار با وراپامیل مقدار این هورمونها نه تنها کاهش نیافت بلکه با افزایش مصرف دوز دارو به مقدار اندازه گیری شده این هورمونها در گروه کنترل نزدیک و در گروه دریافت کننده دوز ۵۰ تمام این هورمونها نسبت به گروه شم افزایش معنی داری نشان دادند. کاهش هورمونهای TT_4 و FT_4 و FT_3 در گروه شم نسبت به کنترل با توجه به تمام شرایط یکسان در نظر گرفته شده برای این دو گروه به استثنای اینکه گروه شم در طول دو ماه آزمایش آب

شونده به هورمونهای تیروئیدی در این مطالعه اساساً کاهش نداشته اند و یا کاهش آنها قابل توجه نبوده است. در نتایج بدست آمده از تعیین نسبت تری یدوتیرونین به تیروکسین بین گروه کنترل و ششم و همچنین بین گروههای دریافت کننده وراپامیل اختلاف معنی داری مشاهده نشد. با توجه به نتایج بدست آمده از اندازه گیری T_3 و T_4 این نتایج تا حدی قابل انتظار بود و نشان می دهد که تجویز وراپامیل خوراکی در طولانی مدت اثر بر روی نسبت T_3 / T_4 اعمال نمی کند.

نتایج توزین حیوانات نشان می دهد که اختلاف معنی داری در وزن اولیه و ثانویه حیوانات گروه ششم و گروههای دریافت کننده وراپامیل وجود ندارد. وزن روز اول حیوانات گروه کنترل اندازه گیری نشد اما با توجه به اینکه در گروه بندی انجام شده در روز اول، نمونه ها به طور تصادفی انتخاب شدند به احتمال زیاد در وزن روز اول نیز تفاوت معنی داری در وزن گروه کنترل با بقیه گروه ها وجود نداشته است. مشابه یافته هایی که ما در توزین حیوانات داشتیم Bonhomme-Faivre و همکارانش (۲۰۰۲) پس از یازده هفته تجویز خوراکی وراپامیل با دوز $0/12$ میلی گرم در هر موش سوری گزارش کردند [۳]. لذا می توان نتیجه گرفت که گروهها یکسان تغذیه شده و مصرف خوراکی وراپامیل در دوزهای بکار برده شده در این تحقیق (بر اساس دوزهای استفاده شده در مقالات) تاثیری بر روی وزن حیوانات نداشته است و حیوانات در طول بررسی از وضع جسمی نسبتاً خوبی برخوردار بوده و تغییرات غلظت هورمون ها و احتمالاً تغییر در فعالیت تیروئید مربوط به تغییر در وضع عمومی حیوانات نبوده است.

نتایج بدست آمده از این تحقیق نشان داد که وراپامیل در صورت مصرف خوراکی بر خلاف تجویز وریدی آن اثر مهارتی بر روی ترشح TSH ندارد و فعالیت تیروئید را کاهش نمی دهد. در این بررسی وراپامیل در دوزهای بالا توانسته است اثر مهارتی ایجاد شده بوسیله استرس بر روی فعالیت تیروئید را از بین ببرد. لذا به نظر می رسد در بیمارانی که وراپامیل را به مدت طولانی مصرف می کنند نباید نگران کاهش در فعالیت تیروئید خود باشند. برای تعیین قطعی عدم تاثیر وراپامیل روی فعالیت تیروئید در دراز مدت پیشنهاد می شود دارو به آب آشامیدنی و یا خوراک مصرفی حیوانات اضافه شود تا اثر استرس دستکاری مطالعه را تحت تاثیر قرار ندهد.

تشکر و قدردانی

هزینه انجام این طرح بصورت مشترک توسط مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم و گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تامین شده است.

منابع

- [۱] رفعت زند مصطفی، **مبانی آزمونهای تیروئید**، تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۱۳۷۲، صفحات ۲۰۰ تا ۲۳۰.

کرد که تجویز خوراکی کوتاه مدت و بلند مدت وراپامیل باعث کاهش فعالیت تیروئید و هورمون تیروکسین سرم نمی شود. کاهش در مقدار T_3 توتال ممکن است به دلایل مختلفی از جمله کاهش فعالیت غده تیروئید و یا افزایش کلیرانس متابولیسمی این هورمون ایجاد شود [۱۷، ۱۸]. افزایش کورتیزول سرم با مهار یدوتیروازین دیدیناز تیپ ۱ باعث کاهش تبدیل T_4 به T_3 می شود [۱۷]. هورمون آزاد کننده تیروتروپین پس از ترشح در برجستگی میانی هیپوتالاموس با اثر بر روی سلولهای تیروتروپ هیپوفیز قدامی و افزایش ورود یون کلسیم داخل سلولی باعث تحریک ترشح TSH از این سلولها می شود [۹، ۱۹]. تجویز وریدی مسدود کننده های کانالهای کلسیمی دارای اثرات مهارتی روی ترشح TSH است در حالیکه تجویز خوراکی کوتاه مدت این بلوکرها تاثیری بر ترشح این هورمون ندارد. Nielson و همکارانش (۱۹۹۰) با تجویز خوراکی وراپامیل 120 میلی گرم سه بار در روز به مدت یک هفته تغییری در سطح TSH سرم مشاهده نکردند [۱۶]. Darmiento و همکارانش (۱۹۸۴) نیز با تجویز خوراکی 10 میلی گرم به ازای کیلوگرم وراپامیل سه بار در روز به مدت چهار هفته تغییری در سطح TSH سرم نسبت به قبل از تجویز دارو مشاهده نکردند [۵]. یافته های این مطالعه در تجویز طولانی مدت خوراکی وراپامیل به مدت ۸ هفته نشان می دهد که علیرغم تغییراتی که در نتایج تیروکسین و تری یدوتیرونین وجود داشت تجویز طولانی مدت خوراکی وراپامیل نتوانسته تغییری در سطح هورمون TSH سرم ایجاد کند. این عدم تاثیر می تواند به علت اختلاف زیاد در غلظت TSH نمونه ها باشد، یا اینکه به علت مکانیسم فیدبکی کنترل کننده ترشح TSH از سلولهای هیپوفیز باشد که احتمالاً به دلیل کم کاری ایجاد شده در سلولهای تیروتروپ به حلقه فیدبکی جواب نمی دهند. یا اینکه گروه ششم و گروههای دریافت کننده دوزهای پایین تر وراپامیل دچار وضعیتی شبیه سندرم بیماری تیروئید نرمال شده اند که در چنین بیمارانی سطح هورمونهای تیروئیدی T_3 و T_4 جداگانه یا هر دو با هم کاهش می یابد در حالیکه سطح TSH آنها اغلب در محدوده نرمال باقی می ماند و یا ممکن است کاهش یا افزایش پیدا کند [۴، ۱۷].

نتایج اندازه گیری درصد جذب T_3 کاهش معنی داری ($P < 0/005$) در گروه ششم و در گروه دوز 20 وراپامیل نسبت به گروه کنترل نشان می دهد در حالیکه در گروههای دریافت کننده دوزهای 10 و 50 وراپامیل اختلاف معنی داری نسبت به گروه کنترل وجود ندارد اما درصد جذب T_3 این دو گروه نسبت به گروه ششم افزایش معنی داری ($P < 0/005$) نشان می دهد. در صورت کاهش TBG و پره آلومین متصل شونده به تیروکسین (TBPA) ظرفیت اتصال به هورمونها کم می شود لذا انتظار می رود که غلظت هورمون آزاد و درصد جذب نیز افزایش پیدا کند. با توجه به اینکه فعالیت غده تیروئید در گروه ششم نسبت به کنترل کم شده است بنابراین انتظار افزایش غلظت هورمون آزاد وجود ندارد اما در این گروه انتظار افزایش جذب T_3 می رفت که نه تنها افزایش پیدا نکرد بلکه کاهش نیز داشته است که می تواند به دلیل عدم توازن بین میزان کاهش هورمونها و کاهش پروتئینها باشد بدین معنی که یا پروتئینهای متصل

- [11] Lazarova-Bakarova MB, Stancheva S, Petkova B, Genkova-Papasova M, Alova L, Boyanova E, Staneva-Stoytcheva D. Effects of beta-adrenoceptor blocker pindolol, calcium antagonist verapamil and their combination on retention in step-down- and shuttle-box-trained rats and on brain biogenic monoamines. *J Physiol Paris* 91(1997) 301-305.
- [12] Lee KS, Tsien RW. Mechanism of calcium channel blockade by verapamil, D600, diltiazem and nitrendipine in single dialysed heart cells. *Nature* 302 (1983) 790-794.
- [13] Lewis E, MD Braverman, Robert D, MD Utiger, Sidney H. Ingbar, Sidney C. the thyroid A Fundamental and clinical text. Eight Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2000, P. 234 – 254 .
- [14] Li J, Duncan RL, Burr DB, Turner CH. L-type calcium channels mediate mechanically induced bone formation in vivo. *J Bone Miner Res* 17 (2002) 1795-1800 .
- [15] Martinez LL, Aparecida De Oliveira M, Fortes ZB. Influence of verapamil and diclofenac on leukocyte migration in rats. *Hypertension* 34 (1999) 997-1001.
- [16] Nielsen-Kudsk JE, Bartels PD. Lack of effect of verapamil on diurnal and thyrotropin releasing hormone stimulated thyrotropin levels in man.: *Thyroidology* 2(1990)13-16.
- [17] Paola M, Kunio S, Moema F, Lueilia D. Evaluation of pituitary and thyroid hormones in patients with subarachnoid hemorage due to ruptured intracranial aneurysm. *Arg Neropsiquiatr* 61(2003) 14 – 19.
- [18] Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 128 (1998) 127-137.
- [19] Roussel JP, Mateu G, Astier H. Blockade of potassium or calcium channels provokes modifications in TRH-induced TSH release from rat perfused pituitaries. *Endocr Regul* 26 (1992) 163-170.
- [20] Scholz G, Marek H, Kellner K. The effect of verapamil on adrenocortical hormone secretion. *Gesamte Inn Med* 45(1990) 373-378.
- [21] Semple CG. Calcium channel antagonist and endocrin
- [2] Barbarino A, De Marinis L. Calcium antagonists and hormone release. II. Effects of verapamil on basal, gonadotropin-releasing hormone- and thyrotropin-releasing hormone-induced pituitary hormone release in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 51 (1980) 749-753.
- [3] Bonhomme-Faivre L, Forestier F, Auchere D, Soursac M, Orbach-Arbouys S, Farinotti R. Chronic administration of verapamil, ketoconazole and carbamazepine: impact on immunological parameters. *Int J Pharm* 238(2002) 133-137.
- [4] Casulari LA, Mangieri P, Naves LA, Suzuki K, Ferreira M, Domingues L. Nonthyroidal illness syndrome in patients with subarachnoid hemorrhage due to intracranial aneurysm. *Arq Neuropsiquiatr* 62 (2004) 26-32.
- [5] D'Armiento M, Pontecorvi A, Bigi F, de Cristofaro AM, Reda G, Greco V. Lack of inhibition of anterior pituitary hormone release during chronic treatment with calcium antagonists. *Clin Endocrinol* 21 (1984) 233-237.
- [6] Fleckman A, Erlichman J. Effect of trifluoperzin, D600, and phenytoin on depolarization –and thyrotropin –releasing hormone –induced thyrotropin release from rat pituitary tissue. *Endocrinology* 108(1981) 2072-2079.
- [7] Geras E, Rebecchi MJ, Gershengorn MC. Evidence that stimulation of thyrotropin and prolactin secretion by thyrotropin –releasing hormone occur via different calcium mediated mechanism: studies with verapamil. *Endocrinology* 110 (1982) 901-906.
- [8] Katzung BG. Basic and clinical pharmacology, Lange medical book 1995, P. 301- 305.
- [9] Lackoff A, Jackson IM. Calcium dependency of potassium-stimulated thyrotropin-releasing hormone secretion from rat neurohypophysis in vitro. *Neurosci Lett* 27 (1981) 177-181.
- [10] Larsson R, Nygren P. Verapamil and cyclosporine A potentiate the effects of chemotherapeutic drugs in the human medullary thyroid carcinoma TT cell line not expressing the 170 kDa p – glycoprotein. *Cancer Letters* 54(1990) 125 – 131.

- [24] Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 53 (2002) 865-871.
- [25] Zofkova I, Blahos J, Bednar J. Effect of calcium antagonists on thyrotropin and thyroid hormone secretion. *Endokrinologie* 80 (1982) 231-234.
- [26] Zofkova I, Neradilova M, Kimlova I, Starka L, Reisenauer R. Effect of nifedipine on the adrenocortical and somatotrophic secretory reserve and TSH and thyroid hormone plasma levels. *Exp Clin Endocrinol* 82 (1983) 97-100.
- statue: Lack of effect of oral verapamil on pituitary and testicular function. *Br J Clin Pharmacol* 17 (1984) 179 – 182.
- [22] Staneva-Stoytcheva D, Danchev N, Popov P. Changes in benzodiazepine receptors of rat brain after long-term treatment with the Ca(2+)-antagonists nifedipine, verapamil, flunarizine and with the calmodulin antagonist trifluoperazine. *Gen Pharmacol* 22(1991) 1151-1154.
- [23] Stryer L: Biochemistry, 14ed. W.H. Freeman Company New York. 1995, P. 325- 374.