

مقاله کوتاه

تغییرات هورمون‌های پاراتورمون و محرکه تیروئید در موش صحرایی نر متعاقب دریافت رادیو داروی سترات گالیم

فرشته دادفر*، کورش بامداد، مجید پرک

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

پذیرش: ۲۰ مرداد ۱۳۹۸

دریافت: ۱۷ تیر ۱۳۹۸

چکیده

رادیو داروی سترات گالیم در تصویر برداری پزشکی هسته‌ای برای آشکارسازی تومورهای بافت نرم و بیماری‌های التهابی به کار می‌رود. هدف مطالعه حاضر بررسی تغییرات هورمون‌های پاراتورمون و محرکه تیروئید متعاقب دریافت این رادیو دارو می‌باشد. ۶۰ سر موش صحرایی نر به طور تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند گروه اول به عنوان کنترل در نظر گرفته شد و به گروه دوم ۰/۰۳ میلی کوری سترات گالیم از طریق تزریق درون صفاقی تزریق شد. ۴۸ ساعت پس از تزریق از قلب موش‌ها خونگیری صورت گرفت و پارامترهای مدنظر اندازه‌گیری شدند. داده‌ها با روش آماری تی تست تجزیه و تحلیل شدند. نتایج نشان داد سطح سرمی هورمون‌های پاراتورمون و محرکه تیروئید در گروه آزمون نسبت به گروه کنترل، به ترتیب دچار افزایش و کاهش معناداری می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: سترات گالیم، هورمون پاراتورمون، هورمون محرکه تیروئید

مقدمه

امروزه طب هسته‌ای نقش قابل ملاحظه‌ای در بهبودی بیماران داشته و جزء مطمئن‌ترین روش‌های تشخیص برای تشخیص بیماری‌ها و علاج آنها است. رادیو ایزوتوپ گالیم به عنوان رادیو داروی بالینی به صورت سترات گالیم به دلیل نیمه عمر مناسب و سهولت تولید یکی از بهترین گزینه‌های رادیو ایزوتوپ فلزی می‌باشد که در تشخیص تومورهای بافت نرم و بیماری‌های التهابی به کار می‌رود [۱]. بخش عمده گالیم پس از تزریق وریدی به پروتئین‌های پلاسما می‌خوابد، به خصوص ترانسفرین متصل می‌شود. بقیه گالیم به سرعت به فضای خارج سلولی رفته و به تدریج توسط کلیه‌ها پالایش می‌شود [۲]. از جمله اعضای بدن که بیشترین پژوهش‌های مربوط به مواد رادیواکتیو را به خود اختصاص داده است، غده تیروئید می‌باشد. پرتودرمانی این غده از اهمیت زیادی برخوردار است [۳]. تابش پرتوهای یونیزان به تیروئید باعث فعالیت‌های

غیر طبیعی در این عضو شده و سبب ایجاد تغییر در میزان ترشح هورمون‌های آن می‌شود [۴]. از آنجا که این هورمون‌ها از طریق تاثیر بر متابولیسم پایه، میزان جذب کربوهیدرات‌ها و سوخت و ساز چربی‌ها را تنظیم می‌کنند، هر گونه اختلال در مقادیر آن‌ها منجر به بروز بیماری‌های مختلف مانند کم کاری تیروئید و افزایش هورمون محرکه تیروئید خواهد شد [۵]. هورمون پاراتیروئید (پاراتورمون) از سلول‌های اصلی غده پاراتیروئید ترشح می‌شود و ماهیت آن پلی‌پپتیدی است. غدد پاراتیروئید اغلب در قسمت خلفی غده تیروئید قرار داشته و وظیفه کنترل سطح سرمی کلسیم را برعهده دارند. غدد پاراتیروئید در مجاورت غده تیروئید قرار دارند و امکان پرتوگیری این غدد هنگام پرتودرمانی غده تیروئید قابل اغماض نیست و بنابراین اندازه‌گیری هورمون پاراتورمون در تلفیقی از اندازه‌گیری کلسیم برای ارزیابی ناهنجاری‌های ناشی از

پاراتورمون با استفاده از کیت های الیزا مخصوص توسط دستگاه اتوآنالایزر Liaison ساخت شرکت Diasorin کشور ایتالیا و اندازه گیری کلسیم با روش کالریمتری به وسیله کیت و توسط دستگاه اتوآنالایزر بیوشیمی CS-800 ساخت شرکت Dirui کشور چین انجام شد. داده های به دست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. مقایسه گروه های مختلف با آزمون آماری تی تست و با در نظر گرفتن سطح معناداری $p \leq 0/05$ انجام شد.

با توجه به جدول ۱ مشاهده می شود که سطح هورمون محرکه تیروئیدی در گروه دریافت کننده گالیم ۶۷ نسبت به گروه کنترل به طور معناداری افزایش یافته است ($p \leq 0/05$). در حالی که سطح پاراتورمون و کلسیم تام در گروه دریافت کننده گالیم ۶۷ در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری را نشان می دهد ($p \leq 0/05$).

بحث و نتیجه گیری

در پزشکی هسته ای، انتقال رادیو دارو به ارگان ها از طریق اتصال با کیت های شیمیایی و آنتی بادی های منوکلونال اجرا می شود [۹]. گالیم ۶۷ به شکل سیترات گالیم بهترین رادیو ایزوتروپ برای تعیین موقعیت تومور می باشد و در بیماری های خاص از قبیل بیماری هوچکین، لنفوم ریوی و ضایعات حاد متورم به کار می رود [۱۰]. در این مطالعه مشاهده شد که رادیو داروی سیترات گالیم سبب افزایش هورمون محرکه تیروئید نسبت به گروه کنترل شد. قبل از این گزارش شده که در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید که تحت تابش گالیم ۶۸ قرار گرفته اند، میزان هورمون محرکه تیروئید افزایش می یابد [۲].

از طرف دیگر قبلا گزارش شده که دریافت کوتاه مدت رادیو داروی تکنسیم ۹۹ در موش صحرایی نر بالغ منجر به تغییر معناداری در سطح سرمی کلسیم خون نمی شود اما ۱۳۱ میزان کلسیم خون را به طور معناداری کاهش می دهد [۱۲]. پژوهش حاضر نشان داد که دریافت کوتاه مدت سیترات گالیم موجب کاهش سطح سرمی هورمون پاراتیروئید می شود. این کاهش میزان هورمون پاراتیروئید، خود قادر است کلسیم خون را کاهش دهد و منجر به تنگی یا کزاز نیز شود [۱۳]. مطالعات نشان داده که تزریق درون صفاقی گالیم نیترا منجر

متابولیسم کلسیم به کار می رود. حفظ غلظت های مناسب کلسیم در سلول ها و مایعات خارج سلولی جهت انجام عملیات بیولوژی امری ضروری است. یکی از تنظیم کننده های مهم در هوموستاز کلسیم هورمون پاراتیروئید می باشد [۶]. مطالعات پیشین نشان داده که گالیم برای درمان هیپرکالمی در مبتلایان به بیماری سرطان سینه و بدخیمی های مزمن مورد استفاده قرار گرفته است [۷]. همچنین مشخص شده است که گالیم نیترا دارای نقش موثری در کنترل هیپرکالمی مرتبط با سرطان می باشد. اثر گالیم بر روی کاهش تراکم استخوان و کاهش کلسیم احتمالا از طریق کاهش بیان فاکتور NFATc1^۱ است [۸]. اطلاعات بسیار اندکی راجع به اثرات سیترات گالیم بر روی هورمون پاراتیروئید و هورمون محرکه تیروئید وجود دارد. بنابراین در این مطالعه سعی شده است که اثر این رادیودارو بر روی پارمترهای مذکور مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش ها و یافته ها

در این مطالعه تجربی، ۶۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم از دانشگاه علوم پزشکی شیراز خریداری شدند و به منظور تطابق با محیط به مدت دو هفته در اتاق حیوانات بخش تحقیقاتی بیمارستان نمازی در شرایط دمایی، نور و روشنایی استاندارد و آب و غذای کافی نگهداری شدند. اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی توسط دانشگاه علوم پزشکی شیراز در این مطالعه مورد ملاحظه قرار گرفت. مقاله حاضر دارای کد اخلاق IR.PNU.REC.1397.023 از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه پیام نور مورخ ۱۳۹۷/۳/۱۹ می باشد. در این پژوهش حیوانات به طور تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول به عنوان کنترل در نظر گرفته شد که دارویی دریافت نکردند و به گروه دوم ۰/۰۳ میلی کوری سیترات گالیم از طریق تزریق درون صفاقی تزریق شد. در این مطالعه از سیترات گالیم تولیدی شرکت پارس ایزوتوپ استفاده شد. ۴۸ ساعت پس از پایان تزریق، حیوانات با اتر بیهوش شدند و خون به طور مستقیم از قلب آنها گرفته شد. پس از لخته شدن خون، سرم آن ها توسط سانتریفوژ جدا شد و میزان هورمون های محرکه تیروئید، پاراتورمون و همچنین سطح کلسیم تام خون در سرم اندازه گیری شد. اندازه گیری هورمون محرکه تیروئید و

¹ Nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1

جدول ۱- سطح سرمی هورمون محرکه تیروئید، پاراتورمون و کلسیم تام متعاقب تزریق سیترات گالیم

پارامتر اندازه گیری شده گروه	هورمون محرکه تیروئید (میلی واحد در لیتر)	هورمون پاراتیروئید (میلی واحد در لیتر)	کلسیم (میلی اکی والان در لیتر)
کنترل	$5/34 \pm 0/15$	$53/37 \pm 2/06$	$9/54 \pm 0/15$
سیترات گالیم	$6/82 \pm 0/14^*$	$42/5 \pm 1/95^*$	$7/83 \pm 0/13^*$

*: اختلاف معنادار با گروه کنترل مربوطه با $p \leq 0/05$.

به کاهش آهن خون و هماتوکریت می شود [۱۴]. همچنین مشخص شده که رادیو داروی ید ۱۳۱ در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید سبب کاهش هورمون پاراتورمون شده ولی تاثیر معنی داری بر روی کاهش کلسیم خون نداشته است [۱۵]. مشاهده شده است که پرتوگیری های کوتاه مدت و یا استفاده از دوزهای کم پرتو، کاهش چشمگیری را در میزان کلسیم خون ایجاد می کند که ممکن است به دلیل کاهش میزان هورمون پاراتیروئید باشد. در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید در نتیجه آسیب به عروق تیروئید و پاراتیروئید در حین جراحی، کاهش فعالیت غدد پاراتیروئید و در نتیجه کاهش کلسیم خون مشاهده شده است [۴]. هورمون پاراتورمون موجب برداشت کلسیم از استخوان و رساندن سطح کلسیم به آستانه طبیعی می گردد. حال با کاهش میزان این هورمون پیش بینی می شد که سطح سرمی کلسیم نیز کاهش یابد.

در مجموع با توجه به نتایج این مطالعه مبنی بر افزایش سطح سرمی هورمون محرکه تیروئید، و کاهش سطح سرمی هورمون پاراتیروئید و کلسیم تام متعاقب تجویز رادیوداروی گالیم سیترات به موش صحرایی، احتمال بروز اختلالات هورمونی مشابه در بیماران دریافت کننده این رادیو می بایست مورد توجه قرار گیرد.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ف.د: نگارش مقاله، آنالیز آماری؛ ک.ب و م.پ: انجام مطالعه.

فهرست منابع

- [1] Jalilian AR, Mirsadeghi L, Khorrami A, Moradkhani S, Naseriyan B, Radiolabeling quality control and biodistribution study of anti-CD20 antibody by ^{67}Ga , *J Nucl Sci Tech* 46 (2009) 10-17.
- [2] Kowalsky RJ, Falen SW, Radiopharmaceuticals in nuclear pharmacy and nuclear medicine, 2nd ed. *Washington, DC: American Pharmacists Association* 4 (2004) 304-311.
- [3] Vrachimis A, Stegger L, Wenning C, Noto B, Burg MC, Konnerth JR, Allkemper T, Heindel W, Riemann B, Schäfers M, Weckesser M, [(68) Ga] DOTATATE PET/MRI and [(18) F] FDG PET/CT are complementary and superior to diffusion-weighted MR imaging for radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43 (2016) 1765-1772.
- [4] Azizi F, Prevention of thyroid disease. *Iran J Endocrinol Metab* 16 (2014) 33-46.
- [5] Cooper DS, Ridgway EC, Thoughts on prevention of thyroid disease in the United States. *Thyroid* 12 (2002) 925-929.
- [6] Eslamy HK, Ziessman HA, Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: ^{99m}Tc Sestamibi SPECT and SPECT/CT1. *Radiographics* 28 (2008) 1461-1476.
- [7] Warrell RP, Skelos A, Alcock NW, Beckman RS, Gallium nitrate for acute treatment of cancer-related hypercalcemia: clinicopharmacological and dose response analysis. *Cancer Res* 46 (1996) 4208-4212.
- [8] Juan-Ru L, Thor B, Nita S, Seymour M, Francis L, Robert A, Dah H, Normocalcemic effect of gallium nitrate in a hypercalcemic rat model. *Cancer Res* (1995) 307-311.
- [9] Rubello D, Mazzarotto R, Casara D, The role of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile

- scintigraphy in the planning of therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma after surgery. *Eur J Nucl Med* 17 (2000) 431–440.
- [10] Caride VJ, Gottschalk A, Recent advances in cancer diagnosis with nuclear medicine techniques. *Cancer* 40 (2006) 495–501.
- [11] Almeida LS, Araújo MC, Zantut-Wittmann DE, Assumpção LV, Souza TF, Silva CM, Argenton JL, Santos AO, Mengatti J, Ramos CD, Etchebehere EC, Effect of thyroid-stimulating hormone in 68 Ga-DOTATATE PET/CT of radioiodine-refractory thyroid carcinoma. *Nucl Med* 39 (2018) 1-9.
- [12] Ahmadi Shorijeh B, The effect of radiopharmaceutical 99Tc and iodine 131 on plasma levels of alkaline phosphatase enzyme in adult male rat [dissertation]. Payame Noor Univ., 2016.
- [13] Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A, Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg* 4 (2015) 82-90.
- [14] Movahedian A, Moshtaghi A, Effect of gallium on parameters related to iron metabolism. *Res Med* 5 (1998) 60-63.
- [15] Bamdad K, Khorramnezhad R, Assessing the cConsequences of treatment with 131I on calcium, vitamin D3, parathormone, and cortisol in patients with thyroid abnormalities. *Sci J Fasa Univ Med Sci* 8 (2018) 825-833.

Short communication

Changes in parathormone and thyroid stimulating hormones in male rats following administration of radio-gallium citrate

Fereshteh Dadfar*, Kourosh Bamdad, Majid Parak

Department of Biology, Faculty of Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran

Received: 8 July 2019

Accepted: 11 August 2019

Abstract

Gallium citrate radiopharmaceutical is used in nuclear medicine imaging to detect soft tissue tumors and inflammatory diseases. The aim of this study was to investigate changes in parathormone and thyroid stimulating hormones following radiotherapy with gallium citrate. Sixty male rats were assigned randomly to two groups. The first group was considered as control and the second group received 0.03 mCi of gallium citrate by intraperitoneal injection. After 4h hours, blood sample was taken from their heart and the parameters were measured. Data were analyzed by independent sample t-test. The results showed a significant increase in parathyroid hormone, and a significant decrease in thyroid stimulating hormone serum levels of rats treated by gallium citrate.

Keywords: Gallium citrate, Parathyroid hormone, Thyroid stimulating hormone**Please cite this article as follows:**

Dadfar F, Bamdad K, Parak M, Changes in parathormone and thyroid stimulating hormones in male rats following administration of radio-gallium citrate. *Iran J Physiol Pharmacol* 3 (2019) 74-78.

*Corresponding author: fereshtehdadfar2003@yahoo.com (ORCID ID: 0000-0003-1128-2966)