

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

فرهاد مرادی (M.Sc.)^۱، اکبر زراعت‌پیشه (Ph.D.)^۲، مهرداد شریعتی (Ph.D.)^۳، مختار مختاری (Ph.D.)^۳

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

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

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

چکیده

زمینه و هدف: اسپرونولاکتون 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 در قاعدگی گزارش شده است. با توجه به عدم بررسی اثرات اسپرونولاکتون 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 ششم حلال داروی اسپرونولاکتون (سرم فیزیولوژی) و گروه‌های تیمار ۱ تا ۳ به ترتیب غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ و ۱۰۰ mg/kgBW اسپرونولاکتون 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 ششم و کنترل (به صورت $M \pm SEM$) 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 استروژن بر حسب pg/mL به ترتیب ۰/۹۹±۲۱/۰۳، ۰/۹۴±۲۲/۰۵، ۰/۱۳۹±۳۲/۰۴، ۰/۱۳۱±۳۲/۰۴ و ۰/۷۹±۱۹/۰۷، ۰/۱۲۵±۱۵/۰۹، ۰/۷۲±۱۵/۰۹، ۰/۱۰۰±۲۴/۰۹ به ترتیب $pMol/mL$ به ترتیب ۰/۶۶±۲۷/۶ و ۰/۶۲±۲۶/۰۲. **نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشانگر تاثیر معنی‌دار و وابسته به دوز داروی اسپرونولاکتون 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: اسپرونولاکتون، استروژن، پروژسترون، محور هیپوفیز-گناد، موشهای صحرایی، هورمون‌های جنسی، LH، FSH.

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

پست الکترونیک: a.zeraatpish@yahoo.com

دریافت: ۸۷/۶/۲۷ پذیرش: ۸۷/۱۰/۴

زمینه و هدف

اسپرونولاکتون یک استروئید صنعتی 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 اسپرونولاکتون به عنوان یک داروی دیورتیک، «نگهدارنده پتاسیم» و آنتاگونیست آلدوسترون است (۴). Rapkin و همکاران در سال ۲۰۰۷ اثبات کردند که داروی اسپرونولاکتون مهارکننده رقابتی آلدوسترون است و می‌تواند به گیرنده‌های سیتوپلاسمی مینرالوکورتیکوئیدها متصل شده و از انتقال کمپلکس گیرنده آلدوسترون به هسته جلوگیری نماید (۵). Hauben و همکاران در سال ۲۰۰۷ طی مطالعه‌ای نشان دادند که این دارو می‌تواند در بدن به انواع متابولیتها از جمله کاننون و ۷-آلفا-تیومتیل اسپرونولاکتون تبدیل گردد که اثر داروی اسپرونولاکتون را تشدید می‌کنند (۶). Baumann و همکاران در سال ۲۰۰۷ اثبات کردند که داروی اسپرونولاکتون 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 اسپرونولاکتون میزان ترشح دوپامین از هیپوتالاموس را افزایش می‌دهد (۹). Sherchenko و همکاران در سال ۲۰۰۳ نشان دادند که اسپرونولاکتون باعث افزایش نوراپی نفرین می‌شود (۱۰). Ebeid و همکاران در سال ۲۰۰۸ اثبات کردند که اسپرونولاکتون باعث افزایش نوروترانسمیترهای کاتکول آمینی از جمله نوراپی نفرین می‌گردد و نوراپی نفرین با تأثیر بر گیرنده‌های آدرنژیک میزان LH را افزایش می‌دهد (۱۱). مطالعه Zouboulis و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان داد که داروی اسپرونولاکتون 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 اسپرونولاکتون 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 ۲۰۰۴، Petra و همکاران طی مطالعه‌ای نشان دادند که اسپرونولاکتون بادی هیدروتستوسترون برای اشغال گیرنده‌های آندروژنی در بافت‌های هدف رقابت کرده و فعالیت ۵-آلفا ردوکتاز را کاهش می‌دهد (۱۴). در سال ۲۰۰۷ تحقیقات انجام شده توسط Knuttgen و همکاران نشان داد که این دارو با مهار مستقیم آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز و اثر بر سیستم سیتوکروم P450 در روند استروئیدوژنز موثر است (۱۵). Corbould و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که با مصرف این دارو میزان اکتیوین و انسولین افزایش و میزان

گردد. پس از ۶ ساعت از واژن موشها اسمیر تهیه گردید. برای این منظور بوسیله پی پت پاستور استریل شده مقداری سرم فیزیولوژیک به داخل واژن تزریق شد و با همان پی پت، 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 رنگ آمیزی 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 ۴۵ 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 ۴۵ سر موش باقی مانده به ۵ گروه و هر گروه شامل ۹ سر موش شامل گروه کنترل، شم و گروه‌های دریافت کننده دارو با دوز حداقل ۲۵ و دوز متوسط ۵۰ و دوز حداکثر 100 mg/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 0.5 ml مجهز به لوله دهانی- حلقی و به میزان 3 ml در روز به هر موش خوراندند. 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 3000 rpm به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم آنها جدا و در دمای 20°C تا زمان سنجش

اینهیبین^۱ و فولیستاتین کاهش می‌یابد (۱۶). Ganie و همکاران در سال ۲۰۰۴ بیان کردند اسپیرونولاکتون در زنان مبتلا به سندروم تخمدان پلی سیستیک 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 پلی کیستیک، سندروم پیش از قاعدگی و آندومتریوز 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 اختلال هورمونی احتمالی ناشی از مصرف آن به ویژه در امر باروری 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 $180-200\text{ g}$ و با سن ۲-۳ 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 $21\pm 2^\circ\text{C}$ و دوره‌های نوری ۱۲ ساعته قرار گرفتند. سپس جهت هم سیکل کردن آنها ابتدا 1 mg استروژن والرات (شرکت داروسازی عبیدی، ایران) به صورت عضلانی به آنها تزریق شد. بعد از ۴۲ ساعت 500 mg پروژسترون (شرکت داروسازی عبیدی، ایران) به طور مجدد تزریق

میزان هورمون‌ها نگهداری شدند. سپس با روش RIA^۱ و به وسیله دستگاه گاما کانتر (Beakman, USA) میزان هورمون‌های LH، FSH، استروژن و پروژسترون نمونه‌های خون اندازه‌گیری گردید. کلیه کیت‌های مورد استفاده با مارک ایمونوتک^۲ 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 $p < 0/05$ در نظر گرفته شد و مقادیر بر حسب میانگین \pm خطای معیار از میانگین (SEM)^۳ بیان گردید.

میزان هورمون‌ها نگهداری شدند. سپس با روش RIA^۱ و به وسیله دستگاه گاما کانتر (Beakman, USA) میزان هورمون‌های LH، FSH، استروژن و پروژسترون نمونه‌های خون اندازه‌گیری گردید. کلیه کیت‌های مورد استفاده با مارک ایمونوتک^۲ 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 $p < 0/05$ در نظر گرفته شد و مقادیر بر حسب میانگین \pm خطای معیار از میانگین (SEM)^۳ بیان گردید.

نتایج

میانگین غلظت هورمون‌های محور هیپوفیز-گنادها براساس میانگین و خطای معیار از میانگین گروه‌های تیمار ۱ تا ۳ و شم و کنترل برای هورمون FSH به ترتیب $0/38 \pm 0/6$ ، $0/14 \pm 0/2$ ، $0/11 \pm 0/1$ و $0/16 \pm 0/2$ و $0/18 \pm 0/3$ و برای هورمون LH به ترتیب مقادیر $0/14 \pm 0/2$ ، $0/19 \pm 0/2$ ، $0/13 \pm 0/1$ و $0/13 \pm 0/2$ بود. کلیه مقادیر LH، FSH بر حسب mIU/mL می‌باشد. برای هورمون استروژن به ترتیب مقادیر $143/7 \pm 22/5$ ، $99/9 \pm 21/03$ ، $125/2 \pm 46/131$ ، $37/9 \pm 32/04$ و $139/1 \pm 32/01$ بر حسب pg/mL و برای هورمون پروژسترون به ترتیب مقادیر $79/4 \pm 19/7$ ، $72/6 \pm 15/09$ ، $100/2 \pm 24/9$ و $79/4 \pm 19/7$ و

میانگین غلظت هورمون‌های محور هیپوفیز-گنادها براساس میانگین و خطای معیار از میانگین گروه‌های تیمار ۱ تا ۳ و شم و کنترل برای هورمون FSH به ترتیب $0/38 \pm 0/6$ ، $0/14 \pm 0/2$ ، $0/11 \pm 0/1$ و $0/16 \pm 0/2$ و $0/18 \pm 0/3$ و برای هورمون LH به ترتیب مقادیر $0/14 \pm 0/2$ ، $0/19 \pm 0/2$ ، $0/13 \pm 0/1$ و $0/13 \pm 0/2$ بود. کلیه مقادیر LH، FSH بر حسب mIU/mL می‌باشد. برای هورمون استروژن به ترتیب مقادیر $143/7 \pm 22/5$ ، $99/9 \pm 21/03$ ، $125/2 \pm 46/131$ ، $37/9 \pm 32/04$ و $139/1 \pm 32/01$ بر حسب pg/mL و برای هورمون پروژسترون به ترتیب مقادیر $79/4 \pm 19/7$ ، $72/6 \pm 15/09$ ، $100/2 \pm 24/9$ و $79/4 \pm 19/7$ و

بحث

داروی اسپیرونولاکتون یک داروی رایج برای درمان پرمویی^۴ و آکنه^۵ در زنان می‌باشد و از آن برای بهبود بعضی از عوارض ناشی از بیماری‌هایی چون سندروم تخمدان پلی‌کیستیک^۶، سندروم پیش از قاعدگی^۷ و آندومتریوزیس 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 $M \pm SEM$)

گروه‌های مختلف	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	استروژن (pg/ml)	پروژسترون (pMol/ml)
کنترل	$0/12 \pm 0/2$	$0/18 \pm 0/3$	$125/2 \pm 46/37$	$66/5 \pm 27/6$
شم	$0/13 \pm 0/2$	$0/16 \pm 0/2$	$131/9 \pm 22/04$	$62/1 \pm 26/02$
دوز 25 mg/kg B.W	$0/13 \pm 0/1$	$0/11 \pm 0/1$	$99/9 \pm 21/03$	$100/2 \pm 24/9$
دوز 50 mg/kg B.W	$*0/19 \pm 0/2$	$0/14 \pm 0/2$	$143/7 \pm 22/5$	$72/6 \pm 15/09$
دوز 100 mg/kg B.W	$0/14 \pm 0/2$	$*0/38 \pm 0/6$	$139/1 \pm 32/01$	$79/4 \pm 19/7$

* تغییرات معنی‌دار نسبت به گروه کنترل

4- Hirsutism

5- Acne

6- Polycystic Ovary Syndrome

7- Premenstrual Syndrome

1- Radioimmunoassay

2- Immunotech

3- Standard Error of Mean

گروه کنترل تاثیر معنی داری بر میزان غلظت سرمی هورمون های استروژن و پروژسترون ندارد و با توجه به مطلب اخیر به نظر می رسد که مکانیسم اثر این دارو بر میزان هورمون های گونادوتروف FSH و LH منشا مرکزی (هیپوتالاموسی- هیپوفیزی) داشته باشد. مطالعاتی که موید این پژوهش هستند به شرح ذیل می باشند. یکی از عواملی که ترشح GnRH از نورون های نوروسکرتوری هیپوتالاموسی را افزایش می دهد غلظت یون پتاسیم می باشد. داروی اسپیرونولاکتون به عنوان یک داروی دیورتیک نگهدارنده پتاسیم باعث افزایش غلظت یون پتاسیم در خون شده و این یون با تحریک کانال های کلسیمی وابسته به لیگاند پتاسیمی باعث افزایش رهاسازی GnRH می گردد (۴). از طرف دیگر داروی اسپیرونولاکتون میزان ترشح دوپامین از هیپوتالاموس را افزایش می دهد (۹) افزایش دوپامین باعث مهار سنتز ترشح TSH از هیپوفیز می گردد و در نتیجه فیدبک منفی TSH روی ترشح TRH حذف می شود، افزایش TRH باعث افزایش هورمون های تیروئیدی می گردد که منجر به افزایش حساسیت و پاسخ سلول های گونادوتروپ به GnRH می شود و میزان ترشح LH و FSH را افزایش می دهد. همچنین تحریک گیرنده های دوپامینی توسط آگونیست های اسپیرونولاکتون تأییدی بر این مطلب است (۱۹). اسپیرونولاکتون در افزایش بیوسنتز کاتکول آمینها به خصوص نوراپی نفرین موثر است (۱۰). نوراپی نفرین از طریق گیرنده های آدرنژیک بتا ۲ روی نرون های سنتز کننده نیترواکساید، باعث افزایش آزاد شدن کلسیم در این سلول شده و با تشکیل کمپلکس کلسیم- کالمودولین باعث سنتز نیترواکساید (NO) می شود و افزایش NO منجر به تحریک ترمینال نرون های GnRH می گردد و از طرف دیگر با تاثیر بر گیرنده های آلفا یک آدرنژیک 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^۱ می باشد (۱۲). با توجه به اینکه سروتونین از طریق گیرنده های 5HT2A اثر مهاری روی ترشح هورمون های گنادوتروپینی هورمون های هیپوفیزی دارد، کاهش سروتونین منجر به افزایش ترشح هورمون های گنادوتروپینی از هیپوفیز می گردد و از طرفی سروتونین یکی از پیش سازهای ضروری در بیوسنتز ملاتونین است و کاهش آن موجب کاهش ترشح ملاتونین از سلول های پینئال می گردد که منجر به افزایش نوسانی GnRH و در نتیجه افزایش فعالیت تولیدمثلی می شود. همچنین با مصرف این دارو فعالیت آنزیم N- استیل ترانسفراز که در تبدیل سروتونین به N استیل سروتونین دخالت دارد کاهش می یابد (۲۱). کاهش فعالیت این آنزیم نیز منجر به کاهش ملاتونین و در نتیجه افزایش فعالیت سلول های ترشح کننده GnRH هیپوتالاموسی می شود. آگونیست های اسپیرونولاکتون در تعدیل عملکرد پروتئین کیناز C (PKC) موثرند (۲۲) و به همین دلیل اسپیرونولاکتون با افزایش فعالیت PKC نسخه برداری ژنی از زیر واحد بتای FSH را تقویت کرده و باعث افزایش ترشح FSH می گردد. اسپیرونولاکتون با افزایش ترشح اکتیوین^۲ و کاهش ترشح اینهیبین از سلول های گرانولوزا بیان ژنی زیر واحد بتای FSH را در سلول های LBT2 هیپوفیز افزایش می دهد. این دارو با کاهش فولیستاتین^۳ در سلول های فولیکولی و سایر نقاط بدن باعث تحریک و افزایش ترشح FSH می شود. (۱۵،۲۳). مطالعات نشان می دهد که اسپیرونولاکتون با افزایش پروستاگلاندین F2α نیز باعث افزایش ترشح FSH می شود (۲۴). مطالعات نشان می دهد داروی اسپیرونولاکتون میزان هورمون کورتیزول را افزایش می دهد (۲۵) و در نتیجه

1- Serotonin
2- Activin A
3- Follistatin

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 100 mg/kg باعث افزایش ترشح FSH و در دوز 50 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 50 mg/kg گیرنده‌های مرتبط با بیوسنتز LH در سلول‌های گونادوتروپ، تحریک شده و مسیرهای بیوسنتزی LH درون آنها فعال می‌گردد؛ ولی در دوز 100 mg/kg این گیرنده احتمالاً به علت کاهش تمایل یا کاهش تعداد^۲ 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 تاثیر وابسته به دوز داروی اسپیرونولاکتون بر سلول‌های گونادوتروف هیپوفیزی و همچنین چگونگی مکانیسم غیر حساس شدن^۳ 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 100 میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت 14 روز در افزایش میزان FSH و در دوز متوسط یعنی 50 میلی‌گرم بر کیلوگرم در افزایش میزان LH موثر می‌باشد و به نظر می‌رسد این تاثیر وابسته به دوز باشد. ولی این دارو تاثیری بر

موجب افزایش بیان ژن نوروپپتید Y^۱ در ناحیه قاعده‌ای-میانی هیپوتالاموس می‌گردد (۲۶). 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 ۲۰۰۴ 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 P₄₅₀ 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 (۳۱، ۳۰) 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 بی‌نظمی

2- Down regulation

3- Desensitization

1- Neuropeptide Y

امیدی که در تهیه دارو و معرفی خواص فارماکولوژیکی دارو مساعدت فرمودند و 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.

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

References

- 1- Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 10th ed. Toronto: McGraw-Hill; 2006. Chapter 15, Diuretic agents; p. 246-52.
- 2- Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 10th ed. Toronto: McGraw-Hill; 2006. Chapter 39, Adrenocorticosteroids & Adrenocortical antagonists; 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 hyperkalemia 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 Crowley. *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]. *Anesthesiol 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.

- 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, Smits 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 somatotrophic and gonadotrophic 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 mineralocorticoid 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 interaction 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, Martinez de Osaba MJ. Absence of alterations in serum sex hormone levels in idiopathic REM sleep behavior disorder. *2007;30(6):803-806*.