

تاثیر داروی کابریگولین بر میزان هورمون‌های محور هیپوفیز - تیروئید در موش
صحرائی نر بالغمختار مختاری^۱، مهرداد شریعتی^۲، لاله پاشا^۳^۱ دانشیار، دکترای فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون^۲ استادیار، دکترای زیست‌شناسی تکوینی، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون^۳ کارشناس ارشد علوم جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون

چکیده

سابقه و هدف: داروی کابریگولین آگونیست دوپامینرژیک قوی مشتق شده از قارچ ارگوت است که با وجود اهمیت آن در درمان برخی اختلالات مثل هیپرپرولاکتینمیا، دارای اثرات جانبی مهمی بر محورهای آندوکرینی بدن است. هدف از تحقیق حاضر، تعیین اثرات کابریگولین بر غلظت سرمی هورمون‌های تری‌پروتیرونین (T_3)، تیروکسین (T_4) و هورمون محرکه تیروئیدی (TSH) در موش صحرائی نر بالغ بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، از ۴۰ سرموش صحرائی نر بالغ از نژاد ویستار استفاده شد که به پنج گروه هشت‌تایی تقسیم شدند. دارو به صورت زیر پوستی و برای یک دوره زمانی ۱۴ روزه تجویز شد. گروه‌های تجربی به ترتیب ۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارو دریافت کردند. گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکرد و گروه شاهد فقط آب مقطر دریافت نمود. از کلیه گروه‌ها در پایان روز چهاردهم نمونه‌های خونی تهیه شد و غلظت هورمون‌های T_3 ، T_4 و TSH با استفاده از روش رادیوایمونواسی (RIA) اندازه‌گیری شد. یافته‌های گروه‌های تجربی و کنترل با استفاده از آزمون ANOVA و تست Tukey مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: غلظت سرمی هورمون‌های TSH و T_4 به دنبال دریافت مقادیر مختلف کابریگولین نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت ($p < 0.05$). غلظت هورمون T_3 در گروه دریافت‌کننده حداقل دارو (۰/۱ mg/kg) دارو، افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان داد.

نتیجه‌گیری: احتمالاً داروی کابریگولین از طریق تحریک گیرنده‌های D_2 دوپامینرژیک موجود در سلول‌های تیروتروپ باعث کاهش آزاد شدن TSH و به دنبال آن T_4 و اختلال در فعالیت محور هیپوفیز - تیروئید می‌شود. همچنین با توجه به افزایش هورمون T_3 در مقدار حد اقل دارو، احتمالاً کابریگولین در مقادیر مختلف می‌تواند اثرات فیزیولوژیکی متفاوتی از خود برجای بگذارد و باعث تغییر در فعالیت این محور شود.

واژگان کلیدی: کابریگولین، TSH، T_4 ، T_3 ، موش صحرائی.

مقدمه

کابریگولین از مشتقات قارچ ارگوت می‌باشد (۱). این دارو اولین بار توسط دانشمندان یک کمپانی ایتالیایی در سال ۱۹۸۱ کشف شد و در سال ۲۰۰۲ وارد بازار دارویی شد. کابریگولین

با نام تجاری Dostinex و دارای فرمول شیمیایی $C_{26}H_{37}N_{5}O_2$ می‌باشد. این دارو از طریق فعال کردن گیرنده‌های دوپامینی در سلول‌های لاکتوتروپ، توانایی انتخابی و مهار طولانی مدت بر سطح سرمی پرولاکتین دارد (۲). مطالعات نشان می‌دهد کابریگولین توانایی اتصالی انتخابی با گیرنده‌های نوع D_2 دوپامین را نیز دارد (۳، ۴). از این دارو در درمان بیماری هیپرپرولاکتینمیا و برخی اختلالات دیگر ناشی از این بیماری استفاده می‌شود. هیپرپرولاکتینمیا به دنبال آدنومای

آدرس نویسنده مسئول: کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، دکتر مختار مختاری

(email: mokhtar_mokhtary@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۵/۱۸

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۱۱/۲۱

هیپوفیزی ایجاد می‌شود. بنابراین میزان پرولاکتین سرمی افزایش می‌یابد (۲، ۴-۶). هم‌چنین این دارو در درمان اختلالات و بیماری‌های دیگری نظیر پارکینسون، آکرومگالی، سندرم کوشینگ و سندرم نلسون نیز به کار می‌رود (۹-۶) و در درمان تومورهای ترشح کننده FSH نقش دارد (۱۰). مطالعات نشان داده است سطح سرمی هورمون FSH بعد از درمان با کابروگولین به صورت معنی‌داری کاهش می‌یابد. هم‌چنین مصرف کابروگولین در مقایسه با داروهای هم خانواده مثل بروموکریپتین به طور موثر و طولانی مدت سطح سرمی پرولاکتین و وزن تومورهای هیپوفیزی را کاهش می‌دهد (۳-۱). مطالعات نشان می‌دهد مصرف این دارو باعث کاهش باروری می‌شود و با اندازه‌گیری شاخص‌هایی نظیر تعداد لانه‌گزینی در رحم و سنجش غلظت سرمی پروژسترون مشخص می‌گردد (۱۲). کابروگولین دارای یک‌سری عوارض جانبی از جمله اختلال بر عملکرد ذهنی نیز می‌باشد (۷). در سیستم تنفسی فیروز ششی و هم‌چنین نارسایی احتقانی قلب ایجاد می‌شود (۱۳). هم‌چنین ادم (خیز) یکی از عوارض این دارو می‌باشد که بیشتر در اندام‌های تحتانی به دنبال درمان مزمن با کابروگولین گزارش شده است (۶). با توجه به اینکه غده تیروئید یکی از مهم‌ترین غدد اندوکرین بدن محسوب می‌شود و در تنظیم میزان کلی متابولیسم بدن از جمله اساسی‌ترین جزء آن یعنی مصرف اکسیژن، در رشد و نمو دستگاه عصبی در دوران جنینی و عملکرد بسیاری از اندام‌های بدن از جمله قلب و عروق، سیستم گوارش و سیستم تولیدمثل نقش دارد و هرگونه اختلال در عملکرد این غده باعث اختلال در عملکرد سایر اندام‌های بدن می‌شود و نیز با توجه به مصرف زیاد این دارو در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمیا، در تحقیق حاضر تاثیر این دارو بر روی غلظت هورمون‌های T_4 ، T_3 و TSH یعنی محور هیپوفیز- تیروئید به عنوان یکی از مهم‌ترین محورهای آندوکرینی بدن بررسی شد تا نتایج آن بتواند مورد استفاده مراکز درمانی و آندوکرینی قرار گیرد و در زمینه مصرف بهینه این دارو، پیش‌بینی‌های لازم انجام شود.

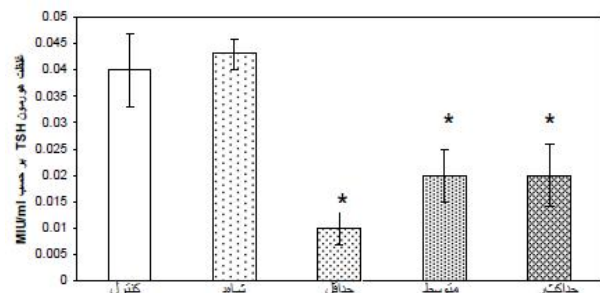
مواد و روشها

در این مطالعه تجربی، از ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰ گرم استفاده شد که از مرکز پرورش حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون تهیه گردید. حیوانات در گروه‌های ۸ تایی در قفس و در دمای ۲۲-۲۴ درجه سانتی‌گراد و شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲

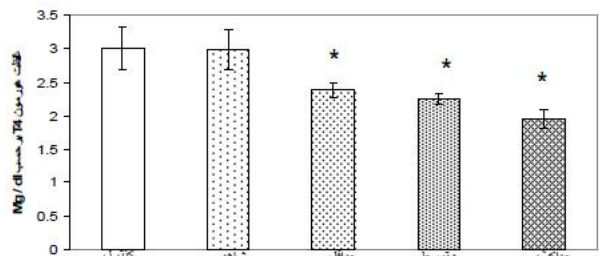
ساعت روشنایی بر خوردار شدند. آب آشامیدنی از آب لوله‌کشی شهری و غذای مخصوص موش (غذای فشرده) در اختیار حیوانات قرار داشت. به منظور سازش حیوانات با محیط، آزمایشات پس از گذشت چند روز از استقرار حیوانات انجام شد. در این تحقیق، حیوانات به سه گروه به شرح زیر تقسیم شدند: گروه اول یا گروه کنترل شامل ۸ سر حیوان بود و در زمان آزمایش ماده خاصی دریافت نکردند؛ گروه دوم یا گروه شاهد شامل ۸ سر حیوان بود که یک میلی‌لیتر آب مقطر به عنوان حلال دارو به مدت ۱۴ روز دریافت کردند (۱۴)؛ گروه سوم یا گروه تجربی شامل سه زیرگروه بود و مقادیر مختلف کابروگولین با میزان حداکثر ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و میزان متوسط ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و میزان حداقل یعنی ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۱۴ روز به روش تزریق زیر پوستی دریافت کردند (۱۵). حیوانات پس از دریافت کابروگولین و آب مقطر تا زمان خون‌گیری به منظور مطالعات هورمونی در شرایط آزمایشگاهی ثابت نگهداری شدند. پس از ۱۴ روز تیمار دارویی، حیوانات تحت تاثیر بی‌هوشی خفیف با اتر قرار گرفتند و حیوان بی‌هوش شده جهت انجام خون‌گیری و تهیه نمونه‌های خونی بر روی دستگاه مخصوص تشریح موش‌های صحرایی قرار گرفتند. از ناحیه بطن راست قلب به کمک سرنگ ۵ میلی‌متری خون‌گیری با دقت کامل انجام شد. سپس خون موجود در سرنگ به سرعت به داخل لوله آزمایش کوچکی که فاقد هر گونه ماده ضد انعقاد بود، منتقل شد. ۱۵ دقیقه بعد لوله‌های جمع‌آوری شده در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد قرار داده شدند و پس از وقوع انعقاد، لوله‌ها داخل سانتریفیوژ به مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه قرار داده شدند. سپس لوله‌ها از سانتریفیوژ خارج و سرم خون که فاز جداگانه‌ای را روی بخش لخته شده تشکیل داده بودند، با دقت فراوان به کمک پپیت پاستور جدا گردید و داخل لوله آزمایش معمولی ریخته شد. پس از زدن برچسب روی هر لوله و نوشتن مشخصات لازم برای تشخیص هر لوله، درب آنها با پارافیلیم بسته و تا زمان سنجش‌های هورمونی در یخچال و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. میزان هورمون‌های TSH، T_3 ، T_4 با استفاده از روش رادیوایمونواسی (RIA) اندازه‌گیری شد. نتایج گروه‌های تجربی و کنترل به صورت میانگین خطای معیار بیان شده و با استفاده از آزمون ANOVA و تست Tukey مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

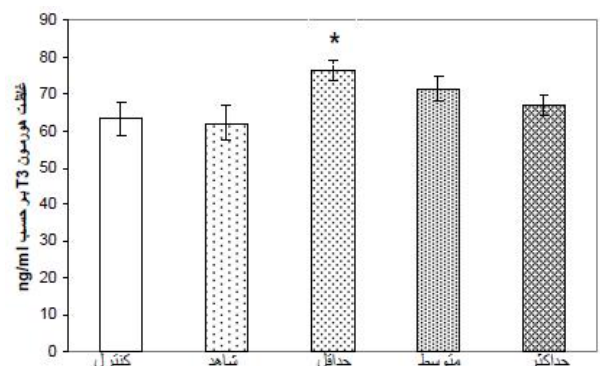
در این مطالعه، میانگین غلظت سرمی هورمون‌های T_4 و TSH در گروه‌های تجربی دریافت کننده مقادیر مختلف دارو (۰/۱، ۰/۵، ۱ میلی گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه کنترل و شاهد کاهش معنی داری داشت ($p < 0/05$) (نمودارهای ۱ و ۲). میانگین غلظت سرمی هورمون T_3 در گروه‌های تجربی دریافت کننده مقادیر حداکثر و متوسط دارو نسبت به گروه کنترل و شاهد افزایش داشت، هر چند این افزایش معنی دار نبود.



نمودار ۱- غلظت سرمی هورمون TSH در گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف دارو در مقایسه با گروه کنترل در پایان روز چهاردهم. هریک از مقادیر نشان دهنده میانگین $\pm$ خطای معیار است. $p < 0/05$ *



نمودار ۲- غلظت سرمی هورمون T_4 در گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف دارو در مقایسه با گروه کنترل در پایان روز چهاردهم. هریک از مقادیر نشان دهنده میانگین $\pm$ خطای معیار است. $p < 0/05$ *



نمودار ۳- غلظت سرمی هورمون T_3 در گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف دارو در مقایسه با گروه کنترل در پایان روز چهاردهم. هریک از مقادیر نشان دهنده میانگین $\pm$ خطای معیار است. $p < 0/05$ *

بحث

در تحقیق حاضر تأثیر، داروی کابریولین بر غلظت هورمون‌های T_4 ، T_3 و TSH، مورد بررسی قرار گرفت. نتایج بدست آمده نشان داد کابریولین با مقادیر مختلف، غلظت هورمون‌های TSH، T_4 و T_3 را به صورت معنی داری تغییر می‌دهد. میزان هورمون‌های TSH و T_4 در گروه‌های تجربی دریافت کننده مقادیر مختلف دارو کاهش معنی داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد. T_3 تنها در گروه تجربی دریافت کننده مقدار حداقل دارو نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان داد. مطالعات نشان می‌دهند ترشح TSH بطور عمده توسط TRH آزاد شده از هیپوتالاموس کنترل می‌شود و هورمون‌های تیروئیدی، ساخت TSH را در سطح هیپوفیز مهار می‌کنند. بر اساس تحقیقات انجام شده، کابریولین می‌تواند اعمال آندوکرینی را از طریق مهار محور هیپوفیز - تیروئید تحت تأثیر قرار دهد که احتمالاً از طریق کاهش میزان TSH صورت می‌گیرد. مطالعات نشان داده سیستم‌های دوپامینرژیک در مغز با آزادسازی دوپامین به داخل رگ‌های باب هیپوفیز - هیپوتالاموس از آزاد شدن پرولاکتین جلوگیری می‌کند (۱۶). نورون‌های (Tubero Infundibular Dopaminergic TIDA Activity) علاوه بر مهار پرولاکتین می‌توانند با اتصال به گیرنده‌های خود در سلول‌های تیروتروپ در بخش قدامی هیپوفیز از ترشح هورمون محرکه تیروئیدی نیز جلوگیری کنند (۶). کابریولین یک آگونیست دوپامینی قوی است و عمل خود را از طریق تحریک گیرنده D_2 بیشتر از D_1 اعمال می‌کند (۲، ۱۶). این دارو به میزان کمتری بر گیرنده‌های α_1 و α_2 آدرنرژیک و $5-HT_1$ و $5-HT_2$ سروتونین نیز اثر گذار است. هم‌چنین کابریولین از طریق تغییر در عملکرد دیدیناسیون T_4 می‌تواند باعث کاهش در غلظت هورمون تیروکسین (T_4) شود. با توجه به قدرت بالاتر T_3 نسبت به T_4 با تأثیر تنظیمی فیدبک منفی منجر به کاهش TSH و T_4 می‌گردد. منبع T_4 تنها غده تیروئید است، اما در مورد T_3 اینگونه نیست و تنها ۱/۴ میزان اندازه‌گیری شده مربوط به غده تیروئید بوده و ۳/۴ آن از تبدیل محیطی T_4 حاصل می‌شود (۱۷). با توجه به اینکه کابریولین و بروموکریپتین از یک خانواده هستند و هر دو از ارگوت مشتق می‌شوند، احتمالاً مکانیسم عمل تقریباً

یکسانی دارند (۲، ۱۵). احتمالاً کابروگولین هم می‌تواند همین اثرات را بر TSH اعمال کند (۱۳). در تحقیق حاضر، میزان هورمون T_3 در گروه تجربی دریافت کننده مقدار حداقل، افزایش معنی داری را نشان داد. احتمالاً کابروگولین از طریق تاثیر بر غده تیروئید و واکنش دیدیناسیون واکنش تبدیل T_4 به T_3 را افزایش می‌دهد و باعث افزایش این هورمون می‌شود. مطالعات سایر محققین نشان می‌دهد کابروگولین به عنوان یک آگونیست دوپامینی، تحریک کننده گیرنده‌های سروتونینی نیز می‌باشد (۲۰-۱۸). احتمالاً کابروگولین با تحریک گیرنده‌های سروتونینی اثرات مهاری خود را بر ترشح TRH و کاهش فعالیت این محور اعمال می‌کند و غلظت سرمی هورمون محرکه تیروئیدی کاهش می‌یابد. هورمون T_3 از تبدیل محیطی T_4 در بافت‌های محیطی نظیر کبد حاصل می‌آید و غده تیروئید در سنتز هورمون T_3 نقش کمتری دارد، به طوری که حدود ۸۰ درصد این هورمون در بافت‌های محیطی از تیروکسین حاصل می‌شود. احتمالاً با کاهش فعالیت این محور اثرات کاهشی در میزان غلظت سرمی هورمون T_3 ایجاد نشده است. شواهد نشان می‌دهد کابروگولین دارای فعالیت دوپامینرژیک طولانی مدت نیز است. تیمار تحت‌حاد با کابروگولین در زنان مبتلا به هیپرپرولاکتینمیا کاهش معنی داری در میزان پرولاکتین را نشان می‌دهد. همچنین افزایش کمی در میزان هورمون رشد پایه مشاهده می‌شود (۲۱).

در بررسی اثرات ضدافسردگی کابروگولین مشخص شده است که کابروگولین اثرات ضدافسردگی خود را از طریق مهار برداشت سروتونین (Serotonin reuptake inhibitor) انجام می‌دهد (۸، ۱۵). سروتونین یکی از فاکتورهای تغییردهنده PRL و همچنین TSH می‌باشد و اثرات مهاری بر آزاد شدن هورمون TSH دارد. احتمالاً کابروگولین از طریق اثر گذاشتن بر گیرنده‌های $5-HT_1$ و $5-HT_2$ می‌تواند اثرات کاهشی خود را بر میزان TSH اعمال کند (۱۳). در سیستم عصبی مرکزی بعضی تنظیم کننده‌های ثانویه مثل سوماتواستاتین، دوپامین و سروتونین قادرند ترشح TSH را تغییر دهند. سوماتواستاتین و دوپامین اثر مهاری بر آزاد شدن TSH تحریک شده توسط TRH دارد (۱۴، ۲۲). سروتونین عمدتاً باعث مهار ترشح TSH می‌شود، همچنین عمل تحریک مسیر سروتونرژیک بر روی ترشح TSH نیز گزارش شده است. از کابروگولین در درمان بیماری آکرومگالی نیز استفاده می‌شود (۵، ۷، ۲۳، ۲۴). مطالعات نشان می‌دهد کابروگولین از طریق تحریک گیرنده‌های سوماتواستاتینی اثرات کاهشی خود را بر میزان هورمون رشد

اعمال می‌کند. با توجه به اینکه سوماتواستاتین یک فاکتور کاهش دهنده TSH محسوب می‌شود، بنابراین احتمالاً کابروگولین می‌تواند با تحریک گیرنده‌های سوماتواستاتین، اثرات کاهشی سوماتواستاتینی بر TSH را القا کند (۱۴).

تحقیقات نشان می‌دهد دوپامین مکانیسم‌های دیگری از جمله سرکوب میزان Ca^{+2} داخل سلولی را نیز انجام می‌دهد. برای ساخت هورمون‌های تیروئیدی نیاز به یون کلسیم است و این یون با وارد شدن به سلول‌های تیروتروپ در ساخت هورمون TSH کمک می‌کند. دوپامین با سرکوب و خارج کردن یون Ca^{+2} باعث کاهش این یون در سلول‌های تیروتروپ می‌شود و در نتیجه ساخت هورمون TSH را کاهش می‌دهد (۲۵). کابروگولین به عنوان یک آگونیست دوپامینی از طریق فعال کردن گیرنده‌های D_2 دوپامینی می‌تواند اثرات کاهشی خود را بر سلول‌های تیروئیدی و به دنبال آن بر هورمون محرکه تیروئیدی (TSH) اعمال کند. هورمون محرکه تیروئیدی از سیستم پیک ثانویه آدنیلات سیکلاز استفاده می‌کند. بنابراین دوپامین با اتصال به گیرنده، منجر به مهار آدنیلات سیکلاز شده که پیامد آن جلوگیری از نقش cAMP در تداوم نسخه برداری از ژن هورمون TSH و مهار ترشح TSH است. در نتیجه هورمون TSH عملکرد و کنترل خود را بر سلول‌های هدف از دست می‌دهد و به دنبال آن هورمون تیروکسین (T_4) هم کاهش می‌یابد. مطالعات سایر محققان نشان می‌دهد آگونیست‌های D_2 دوپامین در حرکت و فعالیت میتوکندریایی نورون‌های مغزی اختلال ایجاد می‌کنند (۲۶). این اختلال و اثرات کاهشی از طریق مهار مسیرهای آنزیمی آدنیلات سیکلاز و cAMP و همچنین پروتئین کینازها به ویژه پروتئین کیناز A و پروتئین کیناز B اعمال می‌شود. پروتئین کیناز B یکی از کینازهای مهم میتوکندری می‌باشد که آگونیست‌های دوپامین بطور مستقیم با اثر گذاشتن بر این پروتئین اثرات کاهشی خود را بر میتوکندری نورون‌ها اعمال می‌کنند (۲۷). احتمالاً نورون‌های هیپوتالاموسی هم از این اثرات مستثنی نیستند. بنابراین با کاهش میزان و عملکرد آنزیم آدنیلات سیکلاز و cAMP اثرات TRH بر گیرنده خود در سلول‌های هیپوفیز قدامی مهار شده و میزان هورمون TSH نیز کاهش می‌یابد. آدنوماهای ترشح کننده TSH تومورهای نادری هستند که حدود ۵٪ تا ۲/۵ درصد آدنوماهای هیپوفیزی را تشکیل می‌دهند. این تومورها باعث باعث افزایش در سطح هورمون T_4 آزاد و T_3 سرم می‌شوند و همچنین این تومورها از طریق افزایش در سطح زنجیره آلفای هورمون محرکه تیروئیدی باعث افزایش در سطح سرمی این هورمون می‌شوند (۲۸).

مطالعات نشان می‌دهند آگونیست‌های دوپامینی باعث کاهش در میزان زیرواحد بتای هورمون TSH در سلول‌های هیپوفیز قدامی می‌شوند. اثر دوپامین بر متابولیسم TSH از طریق همین زیر واحد کنترل می‌شود. بنابراین به دنبال کاهش ساخت mRNA و TSH (۲۹)، میزان هورمون تیروکسین هم کاهش می‌یابد. همچنین آگونیست‌های دوپامینی با اثر گذاشتن بر زیرواحدهای زنجیره بتای هورمون محرکه تیروئیدی باعث کاهش میزان این زیر واحد و در نتیجه کاهش ساخت هورمون TSH می‌شوند. احتمالاً کابرگولین با تأثیر بر زیرواحدهای هورمون TSH در سلول‌های تیروتروپ هیپوفیز قدامی، ترشح TSH و اندازه این تومورها را کاهش می‌دهد.

با توجه به اینکه داروی کابرگولین دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانت است (۳۰)، بنابراین از اثرات مخرب بر هیپاتوسیت‌های کبدی جلوگیری کرده و از تولید بیش از حد H_2O_2 و ایجاد سمیت H_2O_2 جلوگیری می‌کند. در طول ساخت هورمون‌های تیروئیدی، H_2O_2 تولید می‌شود. چنان‌چه میزان H_2O_2 بالا رود، باعث اختلال و کاهش در ساخت هورمون‌های تیروئیدی می‌شود. بنابراین از اثرات مخرب بر هیپاتوسیت‌های

کبدی جلوگیری کرده، اثر کاهشی بر میزان غلظت هورمون T_3 ایجاد نمی‌کند. احتمالاً کابرگولین مسیرهای آنزیمی ساخت T_3 را نیز فعال می‌کند و باعث افزایش تبدیل محیطی T_4 به T_3 می‌شود و در نتیجه میزان هورمون T_3 افزایش می‌یابد.

بر اساس نتایج حاصله کابرگولین درمقادیر مختلف بر فعالیت محور هیپوفیز-تیروئید تأثیر می‌گذارد و باعث کاهش هورمون‌های TSH و T_4 می‌شود. همچنین با توجه به افزایش هورمون T_3 احتمالاً کابرگولین درمقادیر مختلف اثرات فیزیولوژیکی متفاوتی بر این محور ایجاد می‌کند، بنابراین مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

تشکر و قدردانی

از جناب آقای مهندس متقی مدیر عامل شرکت ایران هورمون که در تهیه دارو مساعدت فرمودند و نیز آقای دکتر محمدرضا کاظمی به جهت مساعدت در انجام آنالیز آماری و رسم نمودارهای کامپیوتری تشکر و قدردانی می‌شود.

REFERENCES

- Schiff PL Jr. Ergot and its alkaloids. Am J Pharm Educ 2006; 70: 98.
- Eguchi K, Kawamoto K, Uozumi T, Ito A, Arita K, Kurisu K. In vivo effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors. Endocr J 1995; 42: 153-61.
- Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. Expert Opin Pharmacother 2000; 1: 555-74.
- Miyagi M, Itoh F, Taya F, Arai N, Isaji M, Kojima M, et al. Dopamine receptor affinities in vitro and stereotypic activities in vivo of cabergoline in rats. Biol Pharm Bull 1996; 19: 1210-13.
- Osamura RY, Kajiya H, Takei M, Egashira N, Tobita M, Takekoshi S, et al. Pathology of the human pituitary adenomas. Histochem Cell Biol 2008; 130: 495-507.
- Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. Endocrinol Metab Clin N Am 2008; 37: 67-99.
- Martindale W, Sweetman SC, Editors. The complete drug reference. 34th ed. London, England: Pharmaceutical Press: 2005. p.1196-204.
- Porter MC, Appiah-Kubf LS, Chaudhuri KR. Treatment of Parkinson disease and restless legs syndrome with cabergoline a long acting dopamine agonist. Int J Clin Pract 2002; 56: 468-74.
- Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. J Clin Endocrinol Metab 2009; 22: 223-30.
- Leese G, Jeffreys R, Vora J. Effect of cabergoline in a pituitary adenoma secreting follicle-stimulating hormone. PGMJ 1997; 73:507-508.
- pertegaz IB, Alberdi J, Rodon EP. Is cabergoline a better drug to inhibit lactation in patients with psychotic symptoms? J psychiatr Neurosci 2002; 27: 54.
- Negishi H, Koide SS. Prevention and termination of pregnancy in rat by cabergoline a dopamine agonist. J Repord Fertil 1997; 109: 103-107.
- Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. N Engl Med J 2007; 356: 39-46.

14. Kitaichi Y, Inoue T, Izumi T, Nakagawa S, Tanaka T, Masui T, et al. Effect of co-administration of a serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor and a dopamine agonist on extracellular monoamine concentrations in rats. *Eur J Pharmacol* 2008; 584: 285-90.
15. Micale V, Incognito T, Ignoto A, Rampello L, Spartà M, Drago F. Dopaminergic drugs may counteract behavioral and biochemical changes induced by models of brain injury. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006; 16: 195-203.
16. Samuels ER, Ruihua H. Comparison of pramipexole with and without domperidone co-administration on alertness, autonomic, and endocrine function in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 591-602.
17. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.1100-106.
18. Geiger BM, Haburcak M, Avena NM, Moyer MC, Hoebel BG, Pothos EN. Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience* 2009; 159: 1193-99.
19. Micale V, Incognito T, Ignoto A, Rampello L, Spartà M, Drago F. Dopaminergic drugs may counteract behavioral and biochemical changes induced by models of brain injury. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 195-203.
20. Porter MC, Appiah-Kubf LS, Chaudhuri KR. Treatment of Parkinson's disease and restless legs syndrome with cabergoline a long acting dopamine agonist. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 468-74.
21. Giusti M, Lomeo A, Torre R, Sghedoni D, Mazzocchi G, Durante R, et al. Effect of subacute cabergoline treatment on prolactin, thyroid stimulating hormone and growth hormone response to simultaneous administration of thyrotrophin-releasing hormone and growth hormone-releasing hormone in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol* 1989; 30: 315-21.
22. Jordan D, Poncet C, Mornex R. Participation of serotonin in thyrotropin release .Evidence for the action of serotonin in thyrotropin releasing hormone release. *Endocrinology* 1987; 103: 414-19.
23. Moyes VJ, Metcalfe KA, Drake WM. Clinical use of cabergoline as primary and adjunctive treatment for acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008;159: 541-45.
24. Chanson F, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 17.
25. Speroff L, Fritz MA, editors. *Clinical endocrinology and infertility*. 7th edition. New York: W. B. Saunders; 2005. p.136-37.
26. Chen S, Owens GC, Edelman DB. Dopamine inhibits mitochondrial motility in hippocampal neurons. *PLoS ONE*. 2008; 3: 2804.
27. Amar S, Shaltiel G, Shamir A, Mann L, Belmaker RH, Agam G. The possible involvement of the dopamine D2 – receptor pathway components in schizophrenia. *Neural Plast* 2007; 2007: 73079.
28. Mouton F, Faivre-Defrance F, Cortet-Rudelli C, Assaker R, Soto-Ares G, Defoort-Dhellemmes S, et al. TSH-secreting adenoma improved with cabergoline. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008; 69: 244-48.
29. Yoshida T, Tanaka M, Suzuki Y, Sohmiya M, Okamoto K. Antioxidant properties of cabergoline: inhibition of brain auto-oxidation and superoxide anion production of microglial cells in rats. *Neurosci Lett* 2002; 330: 1-4.
30. Levy A, Lightman SL. Bromocriptine reduces rat thyrotropin beta-subunit mRNA stability. *J Endocrinol Invest* 1990; 13: 49-53.