

اثر کم کاری تیروئید القاء شده به وسیله پروپیل تیواوراسیل (PTU) بر سطح سرمی عناصر روی (Zn) و مس (Cu) در موش سفید صحرائی

نامدار یوسف وند^{۱*}، مونسه شیرزادی بهفر^۱، فریدون یاوری^۲، سعید دزفولی نژاد^۲ و رضا کبودی^۲

^۱ کرمانشاه، دانشگاه رازی، دانشکده علوم، گروه بیولوژی

^۲ کرمانشاه، اداره کل محیط زیست کرمانشاه

تاریخ دریافت: ۸۸/۳/۵

تاریخ پذیرش: ۸۹/۴/۱۶

چکیده

غده تیروئید یکی از مهم ترین غدد درون ریز بدن می باشد که در تنظیم متابولیسم و رشد نقش حیاتی را ایفاء می نماید. از این جهت عملکرد بد این غده از جمله کم کاری آن، مورد توجه زیادی قرار دارد. عناصر کمیاب از جمله مس و روی نیز مانند غده تیروئید در شکل گیری صحیح بسیاری از اعمال بدن نقش مهمی را بر عهده دارند و بنابراین تغییرات آنها حتی به صورت جزئی، موجب بروز اختلالات عمده در ساختار و عملکرد دستگاههای بدن می گردد. هدف از این مطالعه القاء کم کاری تیروئید و بررسی دقیق تر تغییرات میزان دو عنصر کمیاب روی و مس موجود در سرم، در حالت کم کاری تیروئید می باشد. تعداد ۲۱ سر موش سفید صحرائی از جنس نر با میانگین وزنی 140 ± 5 گرم انتخاب و به سه گروه تقسیم شدند. گروه کنترل، به مدت ۶۰ روز آب آشامیدنی معمولی دریافت کردند، گروه تیمار با دُز پایین، میزان ۱ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر و گروه تیمار با دُز بالا، ۱۰ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر از پودر پروپیل تیوراسیل حل شده در آب آشامیدنی را به مدت ۶۰ روز دریافت نمودند. در پایان دوره پس از بیهوشی، از حیوانات خونگیری به عمل آمد و نمونه های سرم جمع آوری گردید. غده تیروئید نیز جداسازی شد. میزان تغییرات عناصر Zn و Cu در سرم به وسیله دستگاه جذب اتمی و برحسب ppb (part per billion) اندازه گیری شد. نتایج نشان داد که در گروههای تیمار به ویژه در گروه تیمار با دُز بالا، میزان هورمون تیروئیدی T₄ در سرم کاهش یافته بود. میزان عنصر روی کاهش ولی میزان مس در سرم افزایش نشان داد. این تغییرات در گروه تیمار با دُز بالا بیشتر بود. طبق نتایج به دست آمده می توان گفت کم کاری تیروئید القاء شده به وسیله PTU، به میزان مصرف وابسته بوده، ضمن کاهش میزان ترشح هورمونهای تیروئیدی سبب تغییر در میزان عناصر کمیاب می شود.

واژه های کلیدی: کم کاری تیروئید، پروپیل تیواوراسیل (PTU)، روی، مس، سرم

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۸۳۱ - ۴۲۷۴۵۴۵، پست الکترونیکی: yousof_namdar@yahoo.com

مقدمه

عناصر کم مقدار برای انجام بسیاری از فعالیتهای متابولسمی و فیزیولوژیکی در بدن انسان مورد نیازند (۲۰). این اجزا در ساختار بسیاری از آنزیمها شرکت دارند و با توجه به اهمیت این عناصر در بدن تغییر جزئی در میزان آنها سبب اختلالات عمده ای در بدن می شود (۱۹). عنصر روی (Zn) یکی از عناصر کم یاب بدن است که اثرات بیولوژیکی متنوعی دارد. روی نقش حیاتی را در اعمال بیوشیمیایی، تغذیه ای و سیستم ایمنی بدن انسان بازی می کند (۲۸ و ۲۹). روی از اجزای مهم تعداد وسیعی از متالو آنزیمها، فاکتورهای ترجمه و دیگر پروتئینها می باشد (۳۰). مس (Cu) نیز یکی از ترکیبات اساسی متالوآنزیمهاست و در فرآیندهایی مانند فسفوریلاسیون و تولید انرژی، حفاظت غشای سلولی از مواد اکسید کننده، حفظ و تقویت بافت پوست، رگهای خونی و بافت

پیوندی ضروری می‌باشد (۲۵). نقصان روی بر سیستم عصبی، بافتهای تولید مثلی، پوست و سیستم گوارش تأثیر می‌گذارد (۳۱). نقصان روی به طور مشخصی رشد را به تعویق انداخته و از سنتز DNA جلوگیری می‌کند (۵). کمبود روی با عدم بلوغ جنسی مشخص می‌گردد و با کمبود آن طاسی، عفونتهای ناشی از نقص ایمنی و ناموزونی حرکات عضلانی، تغییرات خلقی، کندی رشد و بی‌اشتهایی پدید می‌آید (۲۴).

غده تیروئید یکی از مهم‌ترین غدد درون ریز بدن است که ترشح دو هورمون بسیار مهم T_3 و T_4 را برعهده دارد (۱۷). هورمونهای تیروئیدی نیز برای بلوغ و عمل صحیح سیستم عصبی مرکزی پستانداران ضروری هستند (۳۴). کم کاری تیروئید در زمان رشد انسان منجر به تغییرات غیر قابل برگشت در توانایی ذهنی، اعمال نورولوژیکی و فرآیندهای متابولسمی می‌شود. کم کاری مادرزادی شدید تیروئیدی منجر به عقب افتادگی ذهنی و جسمی یا کرتینسم می‌شود (۸). پروپیل تیواوراسیل دارویی از رده تیونامیدها است و کاربرد کلینیکی آن درمان پرکاری تیروئید است. این دارو در القای کم کاری تیروئید نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ماده مانع از فعالیت پراکسیداز در غده تیروئید می‌شود و از ارگانوفیکاسیون ید در این غده جلوگیری می‌کند (۱۴). به دلیل جلوگیری از تبدیل تیروکسین به تری یدوتیرونین، استفاده از آن بر دیگر تیونامیدها ترجیح داده می‌شود (۳۳). از طرف دیگر عملکرد صحیح تیروئید و متابولسم هورمونهای تیروئیدی به وجود بسیاری از عناصر کم مقدار در بدن وابسته است. روی و مس از جمله این عناصرند. معمولاً در مطالعه بر روی عناصر کمیاب، این دو عنصر به دلیل رفتار مشابه، با هم در نظر گرفته می‌شوند (۷، ۲۱ و ۲۸) از طرفی روی و مس به عنوان مکمل در بدن عمل می‌کنند، چنانچه افزایش یکی سبب کاهش دیگری می‌شود. تعادل در میزان این دو عنصر جهت حفظ مقادیر مناسب هورمونهای تیروئیدی، عملکرد صحیح غده و جلوگیری از بیماریهای مرتبط با غده تیروئید مورد نیاز است (۲۱ و ۲۸) و تغییر در مقدار طبیعی آنها می‌تواند زمینه ساز اختلال در عملکرد غده تیروئید باشد (۴ و ۲۳). از طرف دیگر عناصری مانند سلنیوم، ید، آهن، کلسیم، منیزیم، سدیم، پتاسیم، روی، فسفر، کلر، لیتیوم و گوگرد هر کدام به نحوی با سنتز، متابولسم و اعمال هورمونهای تیروئیدی در ارتباط می‌باشند و اختلال در مقدار طبیعی آنها می‌تواند زمینه ساز اختلال در اثرات هورمونهای تیروئیدی و ایجاد علائم و نشانه‌های مرتبط با این اختلالات باشد (۳ و ۱۷). در این حال نقش و رابطه عناصری مانند آهن، روی و مس در مورد غده تیروئید کمتر شناخته شده است (۱۶) با این وجود طبق گزارشات ذکر شده بسیاری از علائم ناشی از نقصان روی مثل کندی عضلات، کندی اعمال مغزی، کاهش رشد موها و بعضی از مشکلات پوستی همانند عوارض ناشی از کم کاری تیروئید است. لذا این تحقیق و نتایج حاصل از آن شاید بتواند در خصوص رابطه بین کم کاری تیروئید و عناصر کمیاب مس و روی توضیح بیشتری ارائه نماید و از دریچه دیگر بر آن است که یکی از توجیهای علمی احتمالی جهت درمان عوارض ناشی از کم کاری تیروئید با این عناصر را بیان کند.

مواد و روشها

القای کم کاری تیروئید: جهت انجام آزمایشات ۲۱ سر موش نر سفید صحرایی از نژاد Wistar و در حال رشد با میانگین وزنی 140 ± 5 گرم، انتخاب شدند. شرایط نگهداری حیوانات در دوران آزمایش از نظر دما، رطوبت، نور، تغذیه و سایر عوامل زیستی تحت کنترل بود. دمای محیط 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و رطوبت آن ۳۰ تا ۴۰ درصد بود. میزان تابش نور در هر شبانه روز، دوره تناوب ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی اعمال گردید. حیوانات به طور تصادفی به سه گروه، یک گروه کنترل و دو گروه تیمار با دُز پایین و تیمار با دُز بالا تقسیم شدند. جهت القای کم کاری تیروئید در گروه تیمار با دُز پایین، میزان ۱ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر (1mg/100) و گروه تیمار با دُز بالا، میزان ۱۰ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر

(10mg/100) از پودر خالص پروپیل تیوراسیل (شرکت ایران هورمون) پس از حل شدن در آب آشامیدنی به مدت ۶۰ روز در اختیار حیوانات قرار گرفت. حیوانات گروه کنترل در این مدت (۶۰روز) آب آشامیدنی معمولی فاقد دارو دریافت کردند. دُزهای مورد نظر با دقت کامل توسط ترازوی دیجیتال وزن شده و پس از حل شدن در آب آشامیدنی معمولی، در ظروف مخصوص آب خوری حیوانات ریخته شد و در اختیار حیوانات قرار می گرفت. معمولاً برای تازگی دارو هفته ای یک بار ذخیره (stock) دارو تهیه می گردید. ظروف تهیه ذخیره نیز پیش از استفاده شستشو و ضدعفونی می شدند.

وزن بدن حیوانات از آغاز تا پایان انجام آزمایشات به وسیله ترازو تعیین گردید. پس از اتمام دوره تیمار، حیوانات با تزریق عضلانی کتامین ۱۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن (100mg/kg, im) همراه بی هوشی سبک با اتر بیهوش شدند و سپس حیوان بی هوش شده به پشت بر روی تخت جراحی گذاشته می شد و دست و پاهای حیوان ثابت می گردید و بعد از اطمینان از بی هوشی کامل به وسیله عدم مشاهده رفلکس قرنیه قفسه سینه حیوان را باز و به وسیله سرنگهای تمیز و مناسب از دهلیز راست قلب آنها خونگیری به عمل می آمد. سرم خون به وسیله سانتریفوژ جدا گردید و نمونه های سرمی در ویالهای مخصوص و در دمای ۸۰- درجه سلسیوس از زمان نمونه گیری تا آنالیز آنها نگه داری شدند. ضمناً پس از جدا کردن غده از بدن، کلیه بافتهای چربی، بافتهای اضافه دیگر و غده تمیز گردید. همچنین بدون آسیب رسیدن به بافت پیوندی اطراف تیروئید (کپسول) آن را به آرامی از غضروف نای جدا گردید. سپس با استفاده از ترازوی دیجیتال، وزن غده به دست آمد و در بررسیهای آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

اندازه گیری و آنالیز نمونه ها: میزان هورمونهای T₃ و T₄ در سرم به وسیله روش رادیوایمنواسی با کیتهای تجاری مربوطه تعیین گردید (شرکت آریا فارمت). جهت سنجش میزان عنصر کمیاب روی و مس از دستگاه جذب اتمی نوع کوره گرافیتی، مدل GF 95 Thermo Elemental استفاده شد. برای به حداقل رساندن خطا و حذف عوامل آلوده کننده، قبلاً کلیه وسایل و ظروف جمع آوری، انتقال و نگهداری نمونه ها و همچنین کلیه وسایل و ظروف مورد استفاده در دستگاه جذب اتمی، با اسید نیتریک خالص (Pure) ۵ درصد و آب فاقد یون به خوبی شستشو داده شدند سپس ظروف سه بار دیگر در آب فاقد یون شسته و با همان ظرفی که شستشو در آن صورت گرفته بود در انکوباتور قرار گرفتند. جهت کسب اطمینان مبنی بر اینکه ظروف هیچ گونه آلودگی خارجی ندارند، تمامی ظرفی که قبلاً در شرایط یکسان شستشو داده شده بودند، مقداری آب دیونیزه وارد هر کدام نموده و میزان جذب اتمی مربوط به مس یا روی آنها اندازه گیری گردید چنانچه این میزان با جذب قرائت شده توسط بلانک (آب دیونیزه ظرف اصلی) یکی بود، ظروف مورد استفاده قرار می گرفتند. از آب فاقد یون جهت رقیق سازی نمونه های سرمی نیز استفاده گردید. ابتدا نمونه بلانک و نمونه های استاندارد تهیه شد و سپس نمونه های سرمی رقیق شده با آب فاقد یون، به دستگاه تزریق گردید، تا میزان جذب آنها توسط دستگاه تعیین گردد. داده های به دست آمده از دستگاه مربوط به هر نمونه، در ضریب رقیق سازی مربوط به همان نمونه ضرب شد تا غلظت واقعی هر عنصر مشخص شود.

نتایج

تغییرات وزن بدن: با توجه به محدوده وزن اولیه 5 ± 140 گرم، بررسی داده های حاصل از میانگین وزن حیوانات تا پایان دوره تیمار نشان داد که میانگین وزن بدن در گروه کنترل $10/8 \pm 180$ گرم، در گروه تیمار با دُز پایین $5/8 \pm$

آنالیز آماری داده ها: میزان غلظت به دست آمده از دستگاه جذب اتمی برای عناصر بر حسب ppb بیان گردید. برای مقایسه داده های به دست آمده بین گروهها از روش آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و تست متعاقب آن Tukey استفاده شد و مقادیر به صورت Mean \pm SEM بیان و مقدار $p < 0/05$ معنی دار تلقی شد.

کاهش وزن بدن در گروه تیمار با دُز بالا نسبت به گروه کنترل معنادار بود ($p < 0.05$) (جدول ۱).

میزان مصرف آب: میزان مصرف آب حیوانات در طول دوره تیمار جهت بررسی اثرات کم کاری تیروئید القاء شده توسط دارو، مورد بررسی قرار گرفت و نتایج بدون تفاوت معناداری در جدول ۲ بیان گردیده است.

جدول ۱- وزن بدن در گروههای مورد آزمایش. مقدار وزن حیوانات بر حسب Mean \pm SEM(gram). علامت - درصد کاهش در گروههای تیمار (تجربی) نسبت به گروه کنترل را نشان می دهد. تعداد موشهای هر گروه (n=7). $p < 0.05$ *

پارامتر	گروه	وزن حیوانات در ابتدای دورهی آزمایش (گرم)	وزن حیوانات در پایان دوره (گرم)	درصد تغییرات
وزن بدن	کنترل	۱۴۱ \pm ۵/۴	۱۸۰ \pm ۱۰/۸	۲۸ \pm ۳ %
	تیمار دُز پایین	۱۳۹ \pm ۴/۵	۱۵۷ \pm ۵/۸	۱۳ \pm ۱/۲ %
	تیمار دُز بالا	۱۴۰ \pm ۵/۱	۱۴۹ \pm ۳/۰*	۱۷ \pm ۱/۳ %*

جدول ۲- میزان مصرف آب و دریافت روزانه PTU در گروههای مختلف

گروه	غلظت PTU حل شده در آب (آشامیدنی (میلی گرم در لیتر))	مصرف روزانه آب (میلی لیتر)	دریافت روزانه PTU میلی گرم در کیلوگرم وزن (mg/kg)
کنترل	-----	۹ \pm ۰/۵	-----
تیمار دُز پایین	۱ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر	۸/۵ \pm ۰/۸	۰/۴ \pm ۰/۰۳
تیمار دُز بالا	۱۰ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر	۸/۸ \pm ۰/۴	۵/۹ \pm ۰/۲۷

۱/۷ \pm ۲۹/۷ اندازه گیری شد ($p < 0.01$) (جدول ۴). غلظت هورمون T_3 نیز در هر دو گروه تیمار نسبت به کنترل کاهش یافته بود، اما این تفاوت در آنالیزهای آماری معنادار نبود. نتایج نشان داد تجویز هر دو دُز پروپیل تیواوراسیل به مدت ۶۰ روز سبب کاهش هورمونهای تیروئیدی به ویژه T_4 به طور معنی دار و ایجاد کم کاری تیروئید شده است (جدول ۴).

مقدار روی و مس در سرم: غلظت روی در سرم گروه کنترل ۱۹ \pm ۸۹۴ میکروگرم بر لیتر ($\mu\text{g/L}$) یا (ppb) و در گروه تیمار با دُز پایین ۳۲ \pm ۷۹۰ و در گروه تیمار با دُز بالا ۶۰ \pm ۶۴۰ اندازه گیری شد. در مقایسه با گروه کنترل،

۱۵۷ گرم و در گروه تیمار با دُز بالا به ۲/۰۷ \pm ۱۴۹ گرم رسیده است. مطابق با آنالیزهای آماری هر دو گروه تیمار دریافت کننده PTU نه فقط افزایش وزن قابل توجهی را نسبت به گروه کنترل نشان نداد بلکه گروههای تیمار نسبت به گروه کنترل کاهش وزن نشان دادند. اثر PTU بر

اثر PTU بر وزن غده تیروئید: وزن غده تیروئید در گروه تیمار با دُز پایین به ۱/۷ \pm ۳۵ میلی گرم و در گروه تیمار با دُز بالا به ۱/۲۹ \pm ۴۱ میلی گرم نسبت به وزن غده در گروه کنترل یعنی ۱/۲۵ \pm ۱۵ میلی گرم افزایش معناداری یافته بود ($p < 0.001$). این اختلاف در بین دو گروه تیمار نیز معنادار بود ($p < 0.05$). نتایج به دست آمده نشان داد PTU سبب بزرگ شدن و یا ایجاد هیپرتروفی در غده گردیده است (جدول ۳).

غلظت هورمونها در سرم: غلظت هورمون T_4 در گروه کنترل ۱/۳ \pm ۴۳/۷ نانومول بر لیتر (nmol/L)، در گروه تیمار با دُز پایین ۱/۵ \pm ۳۲/۳ و در گروه تیمار با دُز بالا

گروه تیمار با دُز بالا کاهش معنی داری را در میزان روی سرم نشان داد ($p < 0.01$) دیگر گروهها در مقایسه با یکدیگر اختلافشان معنی دار نبود (جدول ۵).

جدول ۳- اثرات PTU بر وزن غده تیروئید (میلی گرم). مقدار وزن غده تیروئید بر حسب Mean \pm SEM (mg). تعداد موشهای هر گروه (n=7)، $p < 0.001$ = *** و $p < 0.05$ = Ω . ستاره ها بیانگر اختلاف دو گروه تیمار با گروه کنترل و علامت Ω بیانگر اختلاف دو گروه تیمار با هم است

گروه	کنترل	تیمار با دز پایین	تیمار با دز بالا
	Mean \pm SEM (mg)	Mean \pm SEM (mg)	Mean \pm SEM (mg)
وزن غده تیروئید (میلی گرم)	15/6 \pm 1/25	35/7 \pm 1/7***	41 \pm 1/29*** Ω

جدول ۴- میزان هورمون تری یدو تیروئین و تیروکسین در گروههای مورد آزمایش. مقدار هورمون بر حسب Mean \pm SEM (nmol/l). علامت - درصد کاهش در گروههای تیمار (تجربی) نسبت به گروه کنترل را نشان می دهد. تعداد موشهای هر گروه (n=7). $p < 0.05$ = *، $p < 0.01$ = **

هورمون	گروه	Mean \pm SEM (nmol/l)	درصد تغییرات
تری یدو تیروئین (T ₃)	کنترل	1/27 \pm 0/1	-----
	تیمار دز پایین	1/20 \pm 0/05	-/6
	تیمار دز بالا	1/06 \pm 0/05	-/17
تیروکسین (T ₄)	کنترل	43/7 \pm 1/3	-----
	تیمار دز پایین	32/3 \pm 1/5*	-/26*
	تیمار دز بالا	29/7 \pm 1/7**	-/32**

کیلوگرم وزن بدن (1mg/Kg)، از داروی پروپیل تیواوراسیل جهت القای کم کاری تیروئید پیشنهاد شده است (۲۷). دُز بالاتر یا ۱۰ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر (10mg/100ml) در اغلب مطالعات تکمیلی مورد استفاده قرار می گیرد (۱۰). در این تحقیق تجویز پروپیل تیواوراسیل (PTU) سبب کاهش وابسته به دُز و معنادار سطح سرمی هورمون تیروکسین (T₄) در دو گروه تجربی نسبت به گروه کنترل گردید. هر چند این کاهش به میزان کمتری در خصوص تری یدو تیروئین (T₃) سرمی مشاهده شد اما این شواهد از نتایج نشان می دهد در پایان دوره تیمار کم کاری تیروئید (هیپوتیروئیدیسم) در دو گروه تجربی ایجاد گردیده است.

غلظت مس در سرم گروه کنترل $32/9 \pm 863$ میکروگرم بر لیتر ($\mu\text{g/L}$) و در گروه تیمار با دُز پایین $58/1 \pm 1157$ و در گروه تیمار با دُز بالا $78/3 \pm 1562$ اندازه گیری شد. نتایج نشان داد در مقایسه با گروه کنترل، هم گروه تیمار با دُز بالا ($p < 0.01$) و هم گروه تیمار با دُز پایین ($p < 0.01$) با گروه کنترل دارای اختلاف معنی دار بودند. اختلاف بین دو گروه تیمار نیز با میزان ($p < 0.05$) معنی دار بود (جدول ۵).

بحث و نتیجه گیری

در موشهای صحرايي میزان یک میلی گرم به ازای هر

جدول ۵- میزان عناصر کمیاب روی و مس سرم در گروههای مورد آزمایش. مقدار عناصر به صورت میانگین \pm متوسط انحراف از میانگین \pm SEM) و بر حسب ppb. علامت + درصد افزایش و علامت - درصد کاهش در گروههای تیمار (تجربی) نسبت به گروه کنترل را نشان می دهد. تعداد موشهای هر گروه (n=۷). $p < 0.05$ ، Ω^* ، $p < 0.01$ ، $**$ ، $p < 0.001$ ، $***$. ستاره ها بیانگر اختلاف دو گروه تیمار با گروه کنترل و علامت Ω بیانگر اختلاف دو گروه تیمار با هم است.

عنصر	گروه	Mean \pm SEM (ppb)	درصد تغییرات
روی (Zn)	کنترل	۸۹۴ \pm ۱۹/۱	---
	تیمار دُز پایین	۷۹۰ \pm ۳۲	-/۱۱/۶
	تیمار دُز بالا	۶۴۰ \pm ۶۰**	-/۲۸/۴
مس (Cu)	کنترل	۸۶۳ \pm ۳۲/۹	----
	تیمار دُز پایین	۱۱۵۷ \pm ۵۸/۱**	+/۳۴
	تیمار دُز بالا	۱۵۶۱ \pm ۷۸/۳*** Ω	+/۸۱

بافتها تحت تأثیر تیپ I و تیپ II، آنزیم 5' deiodinases - صورت می گیرد، تیپ II حساسیت کمتری به PTU داشته و تمایل بیشتری به T₄ نسبت به T₃ دارد (۱۳) و فعالیت تیپ II در کم کاری تیروئید افزایش می یابد (۲۶).

از طرفی در تحقیق حاضر با افزایش میزان PTU کاهش سطح هورمونها نیز بیشتر دیده شد و طبق مطالعه Blake و همکارش در سال ۱۹۸۵ اثرات کاهنده بیشتری در دُز بالاتر مشاهده گردید. پس بین کم کاری تیروئید القا شده و میزان تجویز شده PTU رابطه مستقیمی وجود دارد (۲).

نتایج دیگر حاصل از این پژوهش نشان می دهد، وزن حیوانات در گروههای تیمار و به ویژه در گروه با دُز بالا نسبت به کنترل به شدت کاهش یافته بود. در سال ۲۰۰۷، Nakamura و همکارانش نیز با تجویز دُزهایی مشابه با تحقیق حاضر از داروی PTU (دُز ۳ میلی گرم به عنوان دُز پایین و دُز ۱۲ میلی گرم عنوان دُز بالا) کاهش وزن در گروه تیمار با دُز بالا را گزارش نمودند (۲۲) در نتایج مطالعات Ferreira و همکارانش نیز با القای کم کاری تیروئید توسط PTU در موش سوری، کاهش وزن در گروه تیمار به خوبی مشاهده گردید (۱۲). از طرف دیگر باید به این نکته توجه داشت که تجویز PTU قبل از تکمیل رشد موشهای صحرائی صورت

نتایج به دست آمده از توزین غدد تیروئید نیز نشان داد که داروی PTU سبب بزرگ شدن و یا ایجاد هیپرتروفی در غده تیروئید در دو گروه تیمار گردیده است. این خود شاهد دیگری در تأیید تأثیر گذاری و القای کم کاری تیروئید توسط PTU در دو گروه تیمار است. این واقعیت به خوبی مشخص شده است که پروپیل تیواوراسیل از فعالیت آنزیم پر اکسیداز در این غده جلوگیری کرده و سبب عدم ارگانیفیکاسیون ید و در نتیجه باعث ممانعت از تولید هورمونهای تیروئید، به ویژه T₄ می گردد (۱۰). طبق نتایج به دست آمده در این پژوهش، میزان T₃ سرمی کمتر از T₄ تحت تأثیر PTU قرار گرفته بود و در بررسیهای آماری دارای اختلاف معناداری نبود. Hood و همکارانش نیز در پژوهشی که در سال ۱۹۹۹ (۱۵) بر روی موش صحرائی جهت بررسی اثرات هورمون محرک تیروئید بر رشد غده تیروئید، تحت تأثیر داروهای ضد تیروئیدی انجام دادند، نتیجه گرفتند که میزان T₄ بیشتر از T₃ تحت تأثیر PTU قرار گرفته است شاید به این دلیل باشد که مکانیسمهای نگهدارنده T₃ سرمی در زمان تجویز PTU فعال هستند، مکانیسمهایی که ممکن است در تبدیل خارج تیروئیدی T₄ به T₃ توسط آنزیم دیدیناز نقش داشته باشند (۲۲). علاوه بر این حدود ۹۰ درصد هورمون تولید شده در غده تیروئید تیروکسین است، مطالعات نشان می دهد که تولید T₃ از T₄ در

است (۹). مطابق با این نتایج آنها بیان نمودند که هومئوستازی عنصر روی در بیماریهای تیروئیدی تغییر می کند. تحقیقات Chen و همکارانش در سال ۲۰۰۵ در خصوص میزان جذب روده ایی روی (Zn) در کم کاری تیروئید نشان می دهد که بیماران با کم کاری تیروئید، دارای میزان پایین روی در پلاسما و احتمالاً جذب ناقص گوارشی از این عنصر هستند (۴) این مطلب در واقع می تواند دلیلی برای تأیید کاهش میزان روی در پژوهش حاضر باشد. سالها قبل نیز Oliver با مطالعه ارتباط کم کاری تیروئید ایجاد شده توسط PTU و عنصر مس در بدن موش صحرایی، عنوان نمود رابطه بسیار حیاتی و نزدیکی بین غده تیروئید با عناصر کم مقدار از جمله مس وجود دارد (۲۳). از طرف دیگر گفته می شود روی نیز در عملکرد و شکل گیری صحیح هورمونهای تیروئیدی نقش دارد (۲۸). درمان با روی عمل غده تیروئید را بهبود بخشیده و همراه کردن روی با ال-تیروکسین (L-thyroxine) در حیوانات با کم کاری تیروئید سبب کاهش عوارض ناشی از این بیماری شده است (۱۱). کمبود روی احتمالاً به کاهش هورمونهای تیروئیدی (۱۸ و ۳۲) و کاهش سرعت متابولیسم منجر خواهد شد (۶). این مباحث نشان دهنده ارتباط غده تیروئید با عناصر مس و روی است. در مجموع شاید بتوان گفت کم کاری تیروئید القاء شده توسط PTU سبب تغییر میزان دو عنصر کمیاب روی و مس بدن می شود و میزان این عناصر در خون تحت تأثیر عملکرد یکی از مهم ترین غدد بدن یعنی تیروئید قرار دارد و از طرف دیگر با تغییر میزان این دو عنصر و عوارض ناشی از آن تحت تأثیر کم کاری تیروئید القاء شده در بدن می توان احتمال داد که تعدادی از عوارض مرتبط با این بیماری به دلیل تغییر میزان این دو عنصر در بدن می باشد.

گرفته است و این کاهش وزن ممکن است تا حدود زیادی ناشی از عدم رشد عمومی حیوان باشد. در حیوانات با کم کاری تیروئید، معمولاً افزایش در کاتابولیسم پروتئین همراه با کاهش توده ماهیچه ایی، کاهش سنتز پروتئینها، ویتامینها، فاکتور رشد و کاهش جذب روده ایی کربوهیدرات رخ می دهد (۱). بنابراین کاهش وزن در حیوانات دچار کم کاری تیروئید امری قابل قبول است. می توان نتیجه گرفت که تیمار با PTU سبب القای کم کاری تیروئید و کاهش وزن حیوان شده است.

نتایج حاصل از اندازه گیری عناصر کم مقدار در سرم نشان داد که میزان مس در گروههای تیمار به طور معناداری افزایش یافته و از طرف دیگر میزان عنصر روی در گروههای تیمار کاهش یافته بود که این کاهش روی در گروه با دز بالا معنی دار بود ($p < 0.01$). با توجه به اینکه دو عنصر مس و روی در بدن در اعمال مختلف به صورت همکار عمل کرده و در بیشتر حالات افزایش یکی سبب کاهش میزان عنصر دیگر می شود (۲۱)، در نتیجه با افزایش سطح مس و با توجه به رقابتی بودن این دو عنصر با یکدیگر، کاهش میزان عنصر روی تا حدودی قابل پیش بینی بود. از طرفی مطالعات نشان می دهد عمل غده تیروئید با میزان عناصر کم مقدار بدن در ارتباط می باشد. در یک مطالعه برای مشخص شدن اثر هورمونهای تیروئیدی بر هومئوستازی عناصر کم مقدار در بدن از جمله روی و مس، میزان هورمونهای تیروئیدی و این عناصر قبل و بعد از ید درمانی، با اشعه ایکس مورد سنجش قرار گرفت. نتایج نشان داد که بین میزان مس و روی با هورمونهای تیروئیدی ارتباط مثبت و مشخصی وجود دارد (۸). این آزمایشات بر روی مدل حیوانی مؤید یافته Dolev و همکارانش در سال ۱۹۸۸ است که نشان دادند در بیماران با کم کاری تیروئید میزان روی پلاسما کاهش یافته

منابع

- Allian T.J.; Thomas, M.R.; Mcgregor, A.M. (1995) A histomorphometric study of bone changes in thyroid dysfunction in rats. *Bone*. 16; 505-509.
- Blake, H. H.; Henning, S. J. (1985) Effect of propylthiouracil dose on serum thyroxine, growth, and weaning in young rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 248: 524 R.

3. Chen M. D., Song Y. M., Tsou C. T., Lin W. H., Sheu W. H. (2000) Leptin concentration and the Zn/Cu ratio in plasma in women with thyroid disorder. *Bio. Trace Elem. Res.* 7; 599-105.
4. Chen SM et al. (2005). Effect of hypothyroidism on intestinal zinc absorption and renal zinc disposal in five-sixths nephrectomized rats. *Jpn J Physiol.* 55(4):211-9.
5. Chesters J. K. (1991) *Biochemistry of zinc in cell division and tissue growth.* Mills C. *Feds. Zinc in Human Biology.* 109 Springer-Verlag London, U.K.
6. Christy Maxwell, Stella Lucia Volpe. (2007) Effect of Zinc Supplementation on Thyroid Hormone Function. *Annals of Nutrition and Metabolism.*, 51; 188-194.
7. Clugston, G. A. & Hetzel, B. S. Iodine. (1994) In: *Modern Nutrition in Health and Disease.* 8th ed. (Shils, M. E., Olson, J.A. & Shike, M., eds.), pp. 252-263.
8. De Vries LS, Heckmatt JZ, Burrin JM, Dubowitz LMS, Dubowitz V. (1986) Low serum thyroxine concentrations and neural maturation in preterm infants. *Arch Dis Child;* 61: 862-866.
9. Dolev E, Deuster PA, Solomon B, Trostmann UH, Wartofsky L, Burman KD. (1988). Alterations in magnesium and zinc metabolism in thyroid disease. *Metabolism Jan;* 37(1): 61-7.
10. Duarte, C.G, . Azzolini, A.E.C.S, Assis-Pandochi A.I. (2003) Effect of the period of treatment with a single dose of propylthiouracil on the antibody response in rats. *International Immunopharmacology.* 3; 1419-1427.
11. Erdoğan M, İlhan YS, Akkuş MA, Caboğlu SA, Özercan I, İlhan N, Yaman M. (1999) Effects of L-thyroxine and zinc therapy on wound healing in hypothyroid rats. *Acta Chir Belg.*, 99(2) 72-77.
12. Ferreira E.; Silva1, A.E.; Serakides2, R.; Gomes1, A.E.S.; Cassali, G.D. (2007) Model of induction of thyroid dysfunctions in adult female mice. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 59(5); 1245-1249.
13. Germain DL. (1994) Iodothyronine deiodinases. *Trends Endocrinol Metab.*, 5; 36-42.
14. Green WL. (1996) *Antithyroid compounds.* In: Braverman LE, Utigar RD, editors. *Werner and Ingbar's. The thyroid. (A fundamental and clinical text).* 7th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott;., pp. 266 – 276.
15. Hood, Alan; Liu, Ya Ping; Gattone Vincent H.; Klaasen, Curtis D. (1999) Sensitivity Of thyroid Gland Growth to Thyroid Stimulating Hormon (TSH) In Rat Treatment With Antythiroid Drugs. *Toxicological Scinces.*, 49; 263-271.
16. John R Arthu, and Geoffrey J Beckett. (1999) Thyroid function. *British Medical Bulletin* 55; 658-668.
17. Junquiera L.C., Carnerio J. (2006) *Basic histology,* 10th ed. *Captainwada* and Lange, pp. 235-355
18. Kralik A., Eder K., Kirchgessner M. (1996) Influence of zinc and selenium deficiency on parameters relating to thyroid hormone metabolism. *Horm. Metab. Res.*, 28; 223-226.
19. Livesay, D.A. (2003) Conservation of electrostatic properties within enzyme families and superfamilies. *Biochem.* 42 (12) 3464-73.
20. Mertz, W., (1981) The essential trace elements. *Science.* 213: 1332-1338.
21. Mitamins Team. (2007) Role of zinc and copper in effective thyroid function, *Health & Fitness* 7, 507
22. Nakamura, Ryosuke; Teshima, Reiko; Hachisuka, Akiko; Sato, Yuji; Takagi, Kayoko; Nakamura, Rika; Woo, Gye-Hyeong; Shibutani, Makoto; Sawada, Jun-ichi. (2007) Effects of developmental hypothyroidism induced by maternal administration of methimazole or propylthiouracil on the immune system of rats. *International Immunopharmacology.*, 7; 1630-1638.
23. Oliver J. W. (1975) Interrelationships between athyrotic and copper- deficient states in rats. *Am. J. Vet. Res.* 36: 1649-53.
24. Prasad AS. (1991) Discovery of human zinc deficiency and studies in experimental human model. *Am J. clin. Nutr.* 53 :403-412
25. Ruegger, M. (1995) Lung disorders due to metals. *Schweiz Med Wochenschr.* 125(10) 467-74.
26. Sharifi J, St Germain DL. (1992) The cDNA for type 1 iodothyronine 59-deiodinase., *J Biol Chem* 267; 12539-12544.
27. Silva, J.E., Gordon, M. B., Crantz, F.R., Leonard, R.J., and Larsen P. R. (1984) Quanlitative and quantitative difference in pathway of extrathyroidal thriodithyronine generation between euthyroid and hypothyroid rat. *J. Clin. Invest.* 73; 898-899.
28. Sujatha Ganapathy; Stella L. Volpe. (1999) Zinc, Exercise and Thyroid Hormone Function.

- Critical Reviews in Food Science and Nutrition.*, 39; (4) 369–390
29. Tudor, R. Zalweski, P.D. Rataikae, R.N.(2005) Zinc in health and chronic disease. *J Nutr Health Aging.* 9(1) 45-51.
30. Vallee B. L., Coleman J. E., Auld D. S. (1991) Zinc fingers, zinc clusters, and zinc twists in DNA-binding protein domains. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 88: 999-1003.
31. Vallee B. L., Falchuk K. H. (1993) The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol. Rev.*; 7: 379-118
32. Wada L., King J. C. (1986) Effect of low zinc intakes on basal metabolic rate, thyroid hormones and protein utilization in adult men. *J. Nutr.*, 116; 1045-1053
33. Weetman AP. (1992) How antithyroid drugs work in Graves' disease. *Clin Endocrinol.* 37(4); 317–318.
34. Zhang J, Lazar MA. (2000) The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol*; 62: 439–466.

Effect of hypothyroidism induced by Propiltiouracil (PTU) on Serum levels of Copper and Zinc in Rat

Yousofvand N.¹, Shirzadi Behfar M.¹, Yavari F.², Dezfoolnezhad S.² and kaboodi R.²

¹ Biology Dept., Faculty of Sciences, University of Razi, Kermanshah, I.R. of IRAN

² Bioenvironmental protection Dept., Kermanshah, I.R. of IRAN

Abstract

The thyroid gland is one of the important endocrine glands of the body that plays vital roles in the regulation of metabolism and growth. Thyroid dysfunctions are considered as one of the most important endocrinopathies. Trace elements as Zinc (Zn) and Copper (Cu) play an important role in the properly performance of the most body functions. Thus a small change of these elements causes main disruptions in the structure and function of body. The aim of the present study is hypothyroid induction and investigation of its effect on serum level of trace two elements, Zn and Cu. Twenty-one male rats weighting 135-145g, divided into three groups. The control group received drinking water; hypothyroidism groups received two doses of propylthiouracil (PTU), low dose treatment group, received 1mg/100ml in drinking water and high dose treatment group, received 10mg/100ml in drinking water, for 60 days. At the end of experiment the animals were sacrificed, serum samples were obtained and thyroid gland was removed. Serum hormones level of T₃ and T₄ was determined with radioimmunoassay and serum levels of Zn and Cu was determined with graphite atomic absorption spectrophotometer. Results showed that the serum level of T₄ was reduced significantly in treatment groups compared to control. The serum levels of Zn compared to the control group reduced but the serum levels of Cu increased. Thus, PTU by induction of hypothyroidism and changing in the level of T₃ and T₄ causes changes in homeostasis of Zn and Cu elements in body.

Keywords: Hypothyroidism, Propylthiouracil, Zinc (Zn), Copper(Cu), Serum