

اثر کم کاری تیروئید القاء شده با متی مازول بر میزان عناصر کمیاب مس و روی در سرم موش های سفید صحرایی

نامدار یوسف وند^{۱*}، اسماعیل محمدی زاده^۱، مریم کاظمی^۱، فریدون یآوری^۲، سعید دزفولی نژاد^۲

(۱) گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه رازی، کرمانشاه

(۲) اداره کل محیط زیست (ستان کرمانشاه

تاریخ پذیرش: ۹۱/۳/۶

تاریخ دریافت: ۹۰/۸/۱۳

چکیده

مقدمه: غده تیروئید یکی از بزرگترین غدد درون ریز می‌باشد که هورمون های آن جهت رشد، تکامل و متابولیسم بدن اهمیت دارند. اعمال نرمال این غده، به حضور عناصر کمیاب برای سنتز و متابولیسم هورمون های تیروئیدی وابسته است. عناصر کمیاب مس و روی، نقش مهمی در تنظیم فرایندهای فیزیولوژیکی دارند. این دو عنصر، در حفظ سلامت تیروئید و عملکرد طبیعی آن، دارای اهمیت هستند. لذا در این مطالعه، میزان تغییرات هورمون های تیروئیدی، عناصر مس و روی سرم، وزن غده تیروئید و وزن بدن، در شرایط کم کاری تیروئید القاء شده با متی مازول در دو دوز مختلف بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: تعداد ۲۱ سر موش سفید صحرایی بالغ جنس نر انتخاب و به سه گروه تقسیم شدند. گروه کنترل، آب آشامیدنی و گروه تیمار دوز پایین، میزان ۲۰ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر و گروه تیمار دوز بالا، میزان ۱۰۰ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر از پودر متی مازول حل شده در آب آشامیدنی به مدت ۴۲ روز دریافت نمودند. در پایان دوره، ابتدا حیوانات وزن شدند. پس از بیهوشی و خونگیری از آن‌ها نمونه های سرم جمع آوری گردید. سطح سرمی هورمون‌های تیروئید توسط روش رادیوایمیونواسی و میزان عناصر موجود در سرم توسط دستگاه اسپکتروفتومتری جذب اتمی فاقد شعله، اندازه‌گیری و وزن غده تیروئید نیز تعیین گردید.

یافته‌های پژوهش: کم کاری تیروئید القاء شده با متی مازول، موجب کاهش معنی دار سطح هورمون های تیروکسین، تری‌یدوتیرونین و عناصر روی و مس سرم، کاهش وزن بدن و افزایش وزن غده تیروئید در گروه‌های تیمار نسبت به گروه کنترل شد که این اثرات در گروه تیمار با دوز بالا، نمایان‌تر بود.

بحث و نتیجه‌گیری: این مطالعه پیشنهاد می‌کند که کم کاری تیروئید القاء شده با متی مازول، ضمن کاهش میزان هورمون های تیروئیدی و افزایش وزن غده تیروئید و کاهش وزن بدن، سبب کاهش معنی دار وابسته به دوز در میزان عناصر مس و روی سرم خون می‌گردد. گمان می‌رود کم کاری تیروئید برخی از اثرات خود را بر بدن، از طریق کاهش سطح عناصر مس و روی اعمال می‌کند.

واژه‌های کلیدی: کم کاری تیروئید، متی مازول، مس، روی، موش صحرایی

* نویسنده مسئول: گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه رازی، کرمانشاه

Email: yousofna@yahoo.com

مقدمه

عناصر کمیاب اجزای شیمیایی در مقادیر اندک هستند که جهت رشد، تکامل و فیزیولوژی بدن مورد نیاز می باشند. این عناصر در ساختار بسیاری از پروتئین ها، آنزیم ها و کمپلکس کربوهیدرات ها شرکت دارند، (۱). برخی از عوامل اختلال در رشد و نمو نوزادان، اختلالات روانی و عقب ماندگی های ذهنی، اختلالات عضلانی، پوستی، هورمونی و متابولیسمی، به کمبود و اختلال در میزان طبیعی این عناصر بر می گردد. در این میان، عناصر کمیابی مثل مس و روی، دارای نقش مهمی در تنظیم فرایندهای فیزیولوژیکی هستند، (۲). عنصر روی، نقشی حیاتی در اعمال بیوشیمیایی و تغذیه ای و سیستم ایمنی بدن انسان بازی می کند، (۳)، و از اجزای مهم تعداد وسیعی از متالو آنزیم ها، فاکتورهای ترجمه و دیگر پروتئین ها می باشد، (۴). این عنصر، با مهار بعضی از آنزیم های غشایی مانند Ca^{2+} ATPase و فسفولیپاز A، در حفظ ساختمان غشاء نقش ایفا می کند، (۵). روی برای عمل طبیعی پوست لازم است و شواهدی مبنی بر نقش آنتی اکسیدانی این عنصر در پوست به دست آمده است، (۶). عنصر مس نیز مانند روی، یکی از ترکیبات اساسی متالو آنزیم هاست و در فرایندهای مختلف مثل فسفریلاسیون و تولید انرژی، حفاظت غشاء سلولی از مواد اکسیدکننده و نیز در سنتز اریتروپوئیتین و میلین دخالت دارد، (۷). مس در فعالیت آنزیم های سیستم عصبی مرکزی مانند آنزیم سوپراکسید دسموتاز شرکت می کند، (۸)، و در جهت حفظ و تقویت بافت پوست، رگ های خونی، بافت های پوششی و پیوندی نیز ضروری است، (۹). کمبود مس می تواند منجر به کاهش استحکام دیواره های سرخرگی، آنمی (کم خونی)، فقر کراتینی شدن مو و هیپوپپیگمنتاسیون شود، (۱۰، ۱۱).

غده تیروئید، یکی از بزرگترین غدد درون ریز می باشد که هورمون های آن، تیروکسین و تری یدوتیرونین جهت رشد، تکامل و متابولیسم بدن اهمیت دارند. کم کاری تیروئید (Hypothyroidism)، یکی از مهم ترین بیماری های غدد درون ریز در انسان و حیوانات می باشد که بر اثر کمبود تولید هورمون توسط غده تیروئید ایجاد می گردد. کم کاری تیروئید

معمولاً با علائمی نظیر خستگی، خواب آلودگی، کندی عضلات، کندی اعمال مغزی، آهسته شدن ضربان قلب، کاهش برون ده قلبی و کاهش حجم خون همراه است. هم چنین در کم کاری تیروئید، علائم وسیع پوستی مانند خشکی پوست، ریزش، نازکی و کاهش رشد موها دیده می شود، (۱۲).

عناصر هر کدام به نحوی با سنتز، متابولیسم و اعمال هورمون های تیروئیدی در ارتباط می باشند و اختلال در مقدار طبیعی آن ها می تواند زمینه ساز اختلال در اثرات هورمون های تیروئیدی و ایجاد علائم و نشانه های مرتبط با این اختلالات باشد، (۱۳). به عبارت دیگر، متابولیسم و عمل هورمون های تیروئیدی، به آنزیم ها و پروتئین های زیادی وابسته است که بیان و عملکرد تعداد زیادی از این آنزیم ها و پروتئین ها تحت تأثیر عناصر کمیاب است، (۱۲). شواهدی نیز دال بر نقش عنصر روی در عملکرد و شکل گیری هورمون های تیروئیدی وجود دارد، (۳). طبق شواهد، گیرنده تری یدوتیرونین جهت انجام صحیح فعالیت بیولوژیکی خود به روی نیاز دارد، (۱۴). مس نیز نقش مهمی را در متابولیسم، به ویژه تولید و جذب هورمون های تیروئیدی بازی می کند. کمبود مس سبب کاهش اتصال ید به پروتئین ها در خون می شود، (۳). با این وجود، نقش برخی عناصر مثل آهن، روی و مس در غده تیروئید کمتر شناخته شده است ولی جذب رژیمی کمتر یا بیشتر از حد نرمال این عناصر، می تواند اثرات گوناگونی بر متابولیسم هورمون های تیروئیدی داشته باشد، (۱۲). طبق گزارش ها، بسیاری از علائم ناشی از کمبود مس و روی مثل 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. از طرفی تأثیر دو دوز مختلف داروی القاء کننده کم کاری تیروئید مثل متی مازول بر پارامترهای ذکر شده جهت پاسخگویی به برخی از مناقشات و ابهامات می تواند از اهداف این مطالعه قلمداد می شود. لذا در این مطالعه، به بررسی اثر کم کاری تیروئید القاء شده با

متی مازول (Methimazole) بر میزان عناصر کمیاب مس و روی در سرم خون موش صحرایی پرداخته شده است. متی مازول از خانواده داروهای آنتی تیروئیدی، کلاس تیونامیدها (Thionamides) بوده که برای کنترل و درمان پرکاری تیروئید به کار می رود. متی مازول، سنتز هورمون های تیروئیدی را در غده تیروئید مهار می کند. در واقع، این دارو از تشکیل هورمون های تیروئیدی از یدورها و تیروزین جلوگیری می کند. بخشی از مکانیسم عمل این دارو، مهار آنزیم تیروئید پراکسیداز است که برای یددار شدن تیروزین، ضروری است و بخشی دیگر، جلوگیری از مزدوج شدن دو تیروزین یددار برای تشکیل تیروکسین یا تری یدوتیرونین است. (۱۵)

مواد و روش ها

این تحقیق، یک مطالعه تجربی می باشد که در سال ۸۹-۱۳۸۸ در گروه زیست شناسی دانشکده علوم پایه دانشگاه رازی و آزمایشگاه تحقیقاتی اداره محیط زیست کرمانشاه انجام پذیرفت. برای این منظور، تعداد ۲۱ سر موش سفید صحرایی بالغ جنس نر نژاد ویستار، خریداری شده از مرکز حیوانات دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، با میانگین وزنی حدود 185 ± 5 گرم انتخاب شدند. موش صحرایی، از مدل های مناسب برای بررسی اختلالات غدد درون ریز از جمله غده تیروئید می باشد، (۱۴). شرایط نگهداری حیوانات در حیوان خانه از نظر دما، رطوبت، نور، تغذیه و سایر عوامل زیستی تحت کنترل بود. دمای محیط 22 ± 2 درجه سانتی گراد و رطوبت آن ۳۰ تا ۴۰ درصد بود. از لحاظ میزان تابش نور نیز در هر شبانه روز، موش ها در یک دوره تناوب ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند. بعد از دوره تطابق با محیط، حیوانات به طور تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند: گروه کنترل، گروه تیمار با دوز پایین و گروه تیمار با دوز بالا. گروه کنترل، آب آشامیدنی معمولی مصرف کرد ولی گروه تیمار دوز پایین، میزان ۲۰ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر و گروه تیمار دوز بالا، میزان ۱۰۰ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر پودر خالص متی مازول (شرکت ایران هورمون) حل شده در آب آشامیدنی را به مدت ۴۲ روز دریافت نمودند. روش

درمان و تیمار با متی مازول، به عنوان روشی مناسب جهت القاء کم کاری تیروئید می باشد، (۱۶). بر طبق مطالعات سیلور و لئونارد، دوز پایین به کار رفته در مطالعه حاضر، حداقل غلظتی است که فعالیت تیروئید را در موش های صحرایی بالغ و بعد از ۶ هفته مصرف دارو مهار می کند، (۱۷). دوز بالاتر، ضمن به وجود آوردن امکان مقایسه بین گروهی، اطمینان ما را از تغییر در سطح فاکتورهای مورد سنجش، فراهم آورد. در شروع و پایان دوره آزمایش، وزن حیوانات به وسیله ترازوی مکانیکی تعیین گردید. در پایان دوره آزمایش، پس از تزریق کتامین هیدروکلراید ۱۰ درصد (شرکت Alfasan-هلند) با دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت درون عضلانی و بیهوش کردن حیوان، آن را به حالت طاق باز تحت جراحی قرار داده و ضمن باز کردن قفسه سینه، از دهلیز راست قلب حیوان توسط سرنگ ۵ میلی، خونگیری به عمل آمد. نمونه های خونی بعد از یک ساعت ثابت ماندن در دمای اتاق جهت لخته شدن خون، با ۱۵۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شدند (دستگاه سانتریفوژ، شرکت سیگما-آمریکا). سپس سرم های شفاف حاصل شده توسط سرسمپلرهای تمیز از رسوب باقی مانده جدا شده و در ویال های مخصوص و در دمای ۷۰ درجه سانتیگراد، (۱۸)، از زمان نمونه گیری تا آنالیز آن ها نگهداری شدند.

بعد از خونگیری از حیوان، با برش کوچکی در ناحیه گلو و کنار زدن پوست، غده تیروئید را بدون آسیب رسیدن به بافت پیوندی اطراف تیروئید (کپسول)، به آرامی از غضروف نای جدا کردیم. پس از جدا کردن غده از بدن و حذف کلیه بافت های چربی و بافت های اضافه دیگر، غده تمیز گردید و وزن آن با استفاده از ترازوی دیجیتالی به دست آمد و در بررسی های آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

اندازه گیری و آنالیز نمونه ها: جهت سنجش میزان

هورمون های تیروکسین و تری یدوتیرونین سرم، از روش رادیوایمیونواسی توسط کیت های اندازه گیری شرکت یاوران طب (بیوتک)، استفاده شد. جهت اندازه گیری میزان عناصر کمیاب مس و روی موجود در سرم از دستگاه جذب اتمی فاقد شعله یا همان کوره

گرافیتی (مدل Thermo Elemental GF 95-آلمان) استفاده شد. کلیه ظروف شامل ویال ها، لوله های سانتیفوژ و دیگر وسایل مورد استفاده در آزمایش های مربوط به اندازه گیری عناصر و هورمون ها، با اسیدنیتریک ۵ درصد و آب فاقد یون (Deionized Water)، به خوبی شستشو داده شده و تمیز گردیدند. جهت سنجش نمونه توسط دستگاه جذب اتمی قبل از هر عملی تمامی ظروفی که قبلاً در شرایط یکسان شستشو داده شده بودند، جهت کسب اطمینان مبنی بر این که هیچ گونه آلودگی خارجی ندارند، پس از آخرین شستشو مقداری آب فاقد یون را وارد هر کدام کرده و میزان جذب اتمی مربوط به مس یا روی آن ها را اندازه گیری کردیم. چنان چه این میزان با جذب قرائت شده توسط بلانک (آب فاقد یون ظرف اصلی) یکسان 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 گردیدند تا میزان جذب آن ها 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. غلظت عناصر در سرم بر حسب میکروگرم بر لیتر بیان گردید. برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار آماری SPSS استفاده شد. برای مقایسه بین گروه ها از روش آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و متعاقب آن از تست توکی (Tukey test) استفاده شد. داده ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار میانگین، بیان و کلیه مقادیر با $P < 0.05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته های پژوهش

وزن بدن: با توجه به متوسط وزن اولیه حیوانات که 5 ± 185 گرم بود، بررسی داده ها نشان می دهد اثر کم کاری تیروئید القایی با متی مازول، بر کاهش وزن بدن در گروه تیمار با دوز بالا و گروه تیمار با دوز پایین نسبت به گروه کنترل معنا دار

می باشد ($P < 0.001$)، ولی این معنا داری بین دو گروه تیمار نسبت به هم مشاهده نشد. (جدول شماره ۱)
وزن غده تیروئید: نتایج به دست آمده نشان می دهد که وزن غده تیروئید بر حسب گرم در گروه تیمار دوز پایین ($P < 0.05$) و گروه تیمار دوز بالا ($P < 0.001$) نسبت به گروه کنترل، افزایش یافته است. وزن غده در دو گروه تیمار دوز بالا و دوز پایین نیز نسبت به یکدیگر دارای اختلاف معنی داری بود. ($P < 0.01$) (جدول شماره ۲)

هورمون های تیروئیدی سرم: نتایج اندازه گیری این هورمون ها بر حسب نانومول بر لیتر نشان می دهد که سطح هورمون تیروکسین در گروه های تیمار دوز پایین و دوز بالا در مقایسه با گروه کنترل، کاهش یافته است ($P < 0.001$). اختلاف سطح این هورمون در دو گروه تیمار نیز نسبت به یکدیگر معنا دار بود. ($P < 0.01$) (نمودار شماره ۱) هم چنین سطح هورمون تری یدوتیرونین در گروه های تیمار نسبت به گروه کنترل، کاهش نشان داد ($P < 0.05$) ولی بین دو گروه تیمار نسبت به هم دارای اختلاف معنا داری نبود. (نمودار شماره ۲)

عنصر روی در سرم: نتایج حاصل از اندازه گیری میزان عنصر روی بر حسب میکروگرم بر لیتر نشان می دهد که سطح این عنصر در گروه های تیمار دوز بالا و دوز پایین نسبت به گروه کنترل، کاهش یافته است ($P < 0.001$)، هم چنین دو گروه تیمار نسبت به یکدیگر دارای اختلاف معنی داری بودند. ($P < 0.01$) (نمودار شماره ۳)

عنصر مس در سرم: نتایج حاصل از اندازه گیری میزان عنصر مس بر حسب میکروگرم بر لیتر نشان می دهد که میزان این عنصر در گروه تیمار دوز پایین ($P < 0.05$) و گروه تیمار دوز بالا ($P < 0.001$) نسبت به گروه کنترل، تقلیل یافته است. هم چنین دو گروه تیمار دوز بالا و دوز پایین نیز نسبت به یکدیگر دارای اختلاف معنی داری بودند. ($P < 0.05$) (نمودار شماره ۴)

جدول شماره ۱. وزن بدن در گروه های مورد آزمایش (گرم)

گروه	وزن حیوانات در ابتدای دوره	وزن حیوانات در پایان دوره
کنترل	۱۸۵ ± ۵	۲۲۶/۹۰ ± ۴/۶۴
تیمار دوز پایین	۱۸۵ ± ۵	۱۷۳/۶۰ ± ۴/۴۴***
تیمار دوز بالا	۱۸۵ ± ۵	۱۶۰/۳۰ ± ۵/۳۴***

*** نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل ($P < 0.001$).

تفاوت بین دو گروه تیمار نسبت به هم، معنی دار نمی باشد.

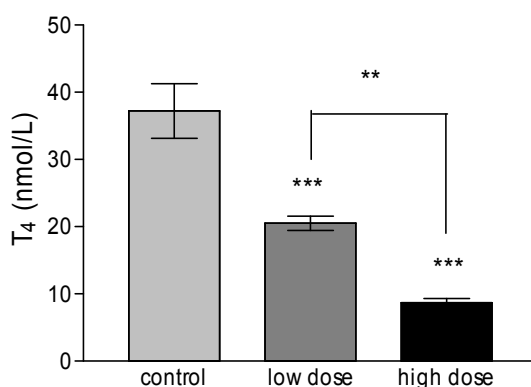
جدول شماره ۲. وزن غده تیروئید در گروه های مورد آزمایش (گرم)

گروه	کنترل	تیمار دوز پایین	تیمار دوز بالا
مقدار وزن غده تیروئید	۰/۰۲۵ ± ۰/۰۰۰۵	۰/۰۲۸ ± ۰/۰۰۰۸*	۰/۰۳۱ ± ۰/۰۰۰۷***, #

* نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل ($P < 0.05$)

*** نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل ($P < 0.001$)

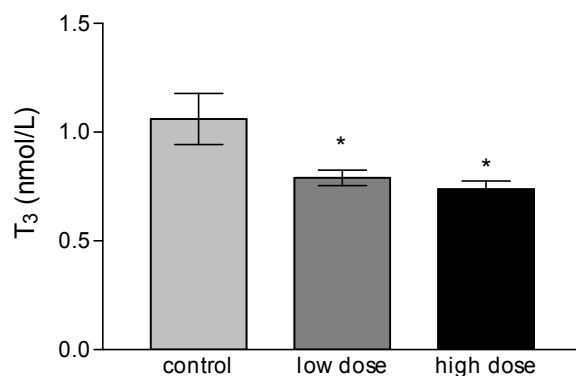
نشان دهنده تفاوت معنی دار بین دو گروه تیمار نسبت به هم ($P < 0.01$)



نمودار شماره ۱. اثر کم کاری تیروئید القایی با متی مازول بر میزان تیروکسین

*** نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل ($P < 0.001$)

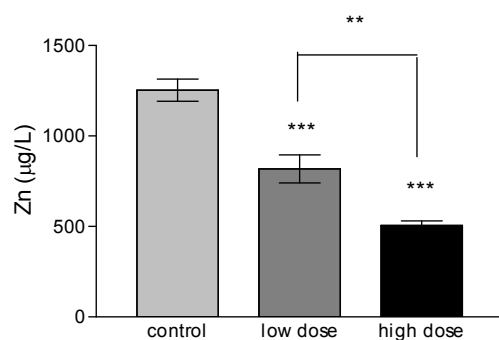
** نشان دهنده تفاوت معنی دار بین دو گروه تیمار نسبت به هم ($P < 0.01$)



نمودار شماره ۲. اثر کم کاری تیروئید القایی با متی مازول بر میزان تری یدوتیرونین

* نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل ($P < 0.05$)

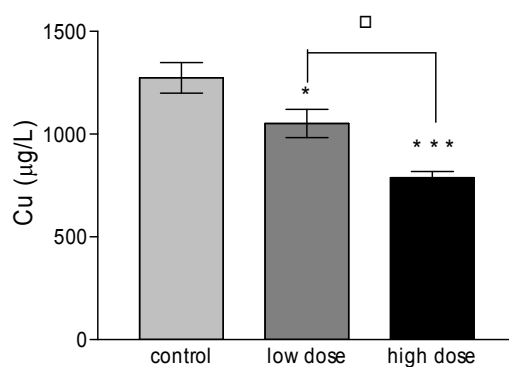
تفاوت بین دو گروه تیمار نسبت به هم، معنی دار نمی‌باشد.



نمودار شماره ۳. اثر کم کاری تیروئید القایی با متی مازول بر میزان عنصر روی

*** نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل ($P < 0.001$)

** نشان دهنده تفاوت معنی دار بین دو گروه تیمار نسبت به هم ($P < 0.01$)



نمودار شماره ۴. اثر کم کاری تیروئید القایی با متی مازول بر میزان عنصر مس

* نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل ($P < 0.05$)

*** نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل ($P < 0.001$)

□ نشان دهنده تفاوت معنی دار بین دو گروه تیمار نسبت به هم ($P < 0.05$)

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر، نشان داد که تجویز متی مازول سبب کاهش معنی دار سطح هورمون های تیروکسین و تری یدوتیرونین سرم می‌گردد. از طرفی، با افزایش میزان متی مازول، کاهش سطح هورمون های تیروئیدی نیز بیشتر دیده شد. پس بین کم کاری تیروئید القاء شده و میزان دوز تجویز شده متی مازول، رابطه مستقیمی وجود دارد. نتایج این مطالعه تأیید می‌کند که متی مازول با تأثیر بر تولید هورمون های تیروئیدی، مهارکننده ای قوی برای هورمون های این غده و القاء کننده کم کاری تیروئید می‌باشد.

مطابق با نتایج آماری این مطالعه، وزن حیوانات در گروه های تیمار نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری یافته بود. کاهش وزن شاید به این دلیل باشد که کم کاری تیروئید سبب کاهش سنتز پروتئین ها و کاهش فعالیت تقسیم میتوز سلول های بدن گردیده و روند بیوشیمیایی وابسته به رشد سلول ها را تضعیف کرده و از این طریق، منجر به کاهش وزن بدن و لاغری حیوانات شده باشد. احتمال دیگری نیز وجود دارد و آن این که ممکن است کم کاری تیروئید بر مرکز سیری و گرسنگی در هیپوتالاموس اثر گذاشته، اشتهاى حیوان را کم کرده باشد و نهایتاً منجر به لاغری گردیده باشد که این موضوع، نیاز به مطالعات و دقت بیشتری دارد، (۱۹). گفتنی است کم کاری تیروئید، مصرف غذا را کاهش و پرکاری تیروئید، آن را افزایش می‌دهد، (۲۰). این کاهش مصرف غذا بر اثر تجویز داروی آنتی تیروئیدی، می‌تواند یکی از علل کاهش وزن باشد. پژوهش ها نشان می‌دهد که در حیوانات با کم کاری تیروئید معمولاً افزایش در کاتابولیسم پروتئین همراه با کاهش توده ماهیچه ای، کاهش سنتز پروتئین ها، ویتامین ها، کاهش فاکتور رشد و کاهش جذب روده ای کربوهیدرات ها رخ می‌دهد. بنا بر این کاهش وزن در حیوانات دچار کم کاری تیروئید امری قابل قبول است، (۲۱).

مطالعه حاضر نشان داد که غده تیروئید در گروه های تیمار، با افزایش وزن قابل توجه و معنا داری نسبت به گروه کنترل همراه بود. افزایش وزن غده

تیروئید به دلیل هیپرپلازی و هیپرتروفی سلول های فولیکولی آن است، هم چنان که افزایش ارتفاع فولیکول ها نیز دلیلی برای این افزایش وزن می‌باشد، (۲۲). مطالعه ای نیز که در سال ۲۰۰۳ بر روی بلدرچین بالغ انجام شده بود، نشان داد که کم کاری تیروئید القایی توسط متی مازول باعث افزایش وزن غده تیروئید و کاهش غلظت تیروکسین سرم در مقایسه با گروه کنترل شده است، (۲۳).

عناصر کمیاب مس و روی هر دو در حفظ عملکرد صحیح غده تیروئید و جلوگیری از بیماری های این غده، نقش مهمی ایفا می‌کنند. گفتنی است دو عنصر مس و روی در اعمال مختلف بدن به صورت همکار عمل کرده و در مطالعه بر روی عناصر کمیاب نیز، این دو عنصر به دلیل رفتار مشابه در بافت ها با هم در نظر گرفته می‌شوند، (۳). اندازه‌گیری عناصر کمیاب سرم در آزمایشات مطالعه حاضر نشان داد که میزان مس و روی در گروه های تیمار نسبت به گروه کنترل، به طور معنا داری کاهش یافته است. این نتیجه در خصوص کاهش عنصر روی در سرم حیوانات گروه های تیمار، تاییدکننده نتایج مطالعه ای که در سال ۲۰۰۹ بر روی نمونه های انسانی مبتلا به کم کاری تیروئید صورت گرفت می‌باشد. یک توجیه احتمالی برای این یافته، این است که جذب معدی-روده‌ای عنصر روی، به شدت در این افراد تضعیف می‌شود، (۲۴). چن نیز در سال ۲۰۰۵ اعلام نمود که بیماران با کم کاری تیروئید، دارای میزان پایین روی در پلاسما و احتمالاً جذب ناقص گوارشی از این عنصر هستند، (۲۵). از سویی دیگر، نتایج مطالعه ما در خصوص کاهش عنصر روی، گزارش آیهارا و همکاران، دال بر این که هیچ اختلاف معنا دار آماری در غلظت عنصر روی پلاسما بین بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید و افراد گروه کنترل مشاهده نشد را تایید نمی‌کند، (۲۶). نتایج تحقیق حاضر در خصوص کاهش عنصر مس در سرم گروه های تیمار، موید گزارشی است که در سال ۲۰۰۸ نشان داد ارتباط مثبت معنی داری بین غلظت های سرمی مس و تری یدوتیرونین در گوسفند وجود دارد، (۲۷). البته نتایج مطالعه ای که در افراد با کم کاری تیروئید در سال ۲۰۰۹ انجام شد بیان داشته که عنصر مس در سرم این

به دلیل تغییر میزان این دو عنصر در بدن می باشد. با توجه به این که تعدادی از علائم کمبود مس و روی از جمله کاهش رشد، نقص در سیستم ایمنی بدن، ریزش مو و عوارض پوستی، مشابه با عوارض ایجاد شده در اثر کم کاری تیروئید است و با توجه به نتایج به دست آمده از تحقیقات پیشین و نتایج مطالعه حاضر، گمان می رود که کم کاری تیروئید، برخی از اثرات خود را بر بدن، از طریق کاهش سطح این عناصر اعمال می کند. با توجه به نقش عناصر کمیاب در بدن و رابطه آن با عمل غده تیروئید، شاید بتوان با شناخت دقیق تر این رابطه، از اثرات درمانی این عناصر به عنوان درمان و حتی پیشگیری استفاده نمود. در مجموع، طبق نتایج به دست آمده می توان گفت کم کاری تیروئید القاء شده توسط متی مازول، وابسته به دوز، ضمن تغییر معنی دار میزان هورمون های تیروئیدی، وزن بدن و وزن غده تیروئید، سبب کاهش معنی دار میزان عناصر کمیاب مس و روی سرم خون می گردد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از مساعدت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه رازی به پایان نامه آقای اسماعیل محمدی زاده که این مقاله از آن استخراج گردید و همکاری صمیمانه مسئولین و پرسنل آزمایشگاه پاستور کرمانشاه و شرکت ایران هورمون و نیز خانم زهره امیری مسئول آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری گروه زیست شناسی دانشگاه رازی، به خاطر حمایت های بی دریغشان، قدردانی می شود.

افراد در مقایسه با گروه کنترل کاهش می یابد ولی این کاهش، معنی دار نبوده است، (۲۴). از طرفی گزارش القاء کم کاری تیروئید با داروی پروپیل تیواوراسیل در موش صحرائی در خصوص عنصر روی همین نتایج را نشان می دهد اما این تحقیق (اثر متی مازول) نتایج آن گزارش را در خصوص عنصر مس سرم تأیید نمی کند، (۲۸). در یک مطالعه دیگر، برای مشخص شدن اثر هورمون های تیروئیدی بر تعادل (Homeostasis) عناصر کمیاب بدن از جمله مس و روی، میزان هورمون های تیروئیدی و این عناصر قبل و بعد از ید درمانی با اشعه ایکس مورد سنجش قرار گرفت. نتایج آن تحقیقات، نشان داد که بین میزان مس و روی با هورمون های تیروئیدی ارتباط مثبت و مشخصی وجود دارد، (۲۹)، و این نتایج در مدل انسانی، سازگار با نتایج مطالعه ما در مدل حیوانی می باشد. گفتنی است درمان با روی، عمل غده تیروئید را بهبود بخشیده و اضافه کردن این عنصر به ال-تیروکسین درمانی در حیوانات با کم کاری تیروئید، سبب کاهش عوارض ناشی از این بیماری شده است، (۳۰). این مباحث، نشان دهنده ارتباط دو طرفه غده تیروئید با عناصر مس و روی است. در مجموع، می توان گفت کم کاری تیروئید القاء شده با متی مازول، وابسته به دوز، سبب کاهش در میزان دو عنصر کمیاب بدن شده است و میزان این عناصر در خون تحت تأثیر عملکرد یکی از مهم ترین غدد بدن یعنی تیروئید قرار دارد و از سویی، با تغییر میزان این دو عنصر و عوارض ناشی از آن تحت تأثیر کم کاری تیروئید القاء شده با متی مازول، می توان احتمال داد که تعدادی از عوارض مرتبط با این بیماری،

References

1-Livesay DA. Conservation of electrostatic properties within enzyme families and superfamilies. *Biochem* 2003;42:3464-73.
2-Hughes S, Saman S. The effect of zinc supplementation in humans on plasma lipids, antioxidant status and thrombogenesis. *J Am Coll Nutr* 2006;25:285-91.
3-Aihara K, Nishi Y, Hatano S, Kihara M, Yoshimitsu K, Takeichi N, et al. Zinc, copper, manganese, and selenium metab-

olism in thyroid disease. *Am J Clin Nutr* 1984;40:26-35.

4-Vallee BL, Coleman JE, Auld DS. Zinc fingers, zinc clusters, and zinc twists in DNA-binding protein domains. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:1003-999.

5-Parasad AS. Discovery of human zinc deficiency. In: Tomita H, ed. *Modern nutrition in health and diseases*. Tokyo:Spring-Verlag; 199.P.13-4.

- 6-Elizabeth F, Rostan MD, Holly V, De Buys M, Doren L, Madey P, et al. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *IJD* 2002;41:606-11.
- 7-Agget PJ. Physiology and metabolism of essential trace elements. *An out line Endocrin Metab* 1985;14:413-43.
- 8-Wallwork JC. Cu and central nervous system. *Prog Food Nutri Sci* 1987;11:203-47.
- 9-Ruegger M. Lung disorders due to metals. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:467-74.
- 10-Wildman RE, Medeiros DM, Jenkins J. Comparative aspects of cardiac ultrastructure, morphometry, and electrocardiography of hearts from rats fed restricted dietary copper and selenium. *Biol Trace Elem Res* 1994;46:51-66.
- 11-Tilson MD. Decreased hepatic copper levels. A possible chemical marker for the pathogenesis of aortic aneurysms in man. *Arch Surg Sep* 1982;117:1212-3.
- 12-Aurthor JR, Beckett GJ. Thyroid function. *Rev Br Med Bull* 1999;55:658-68.
- 13-Chen MD, Song YM, Tsou CT, Lin WH, Sheu WH. Leptin concentration and the Zn/Cu ratio in plasma in women with thyroid disorder. *Bio Trace Elem Res* 2000;75:99-105.
- 14-Hedley CF, Kristen E, Govoni KG, Chunli H, Steven AZ. Actions and interactions of thyroid hormone and zinc status in growing rats. *The Journal of Nutrition* 2001;131:1135-41.
- 15-Cooper DS. Antithyroid drugs. *Rev N Engl J Med* 2005;352:905-17.
- 16-Silva J, Enrique RP. Effects of congenital hypothyroidism on microtubule-associated protein-2 expression in the cerebellum of the rat. *The Endocrine Society* 1990;35:1276-82.
- 17-Silver JE, Leonard JL. Regulation of rat cerebrocortical and adenohipophyseal type 2 deiodinase by thyroxine, triiodothyronine, and reverse triiodothyronine. *Endocrinology* 1985;116:1627-35.
- 18-Hood A, Liu Y, Gattone V, Klaasen CD. Sensitivity of thyroid gland growth to thyroid stimulating hormone (TSH) in rat treatment with antithyroid drugs. *Toxicol Sci* 1999;49:263-71.
- 19-Nabavizadeh Rafsanjani F, Zahedi Asl S, Vahedian Ardakani J, Komeli Gh. Effect of hypothyroidism on hematologic factors in rat. *Tabibe Shargh* 2003;4:1-5. (Persian)
- 20-Abelenda M, Puerta ML. Relationship among food intake, thyroid status and chronic cold exposure in the rat. *Horm Metab Res* 1991;23:90-1.
- 21-Allain TJ, Thomas MR, Mcgregor AM. A histomorphometric study of bone changes in thyroid dysfunction in rats. *Bone* 1995;16:505-9.
- 22-Kalisnik M. Morphometry of the thyroid gland. *Stereologia Iugoslavia* 1981;3:547-69.
- 23-Catena ML, Porter TE, McNabb FM, Ottinger MA. Cloning of a partial cDNA for Japanese quail thyroid-stimulating hormone and effects of methimazole on the thyroid and reproductive axes. *Poult Sci* 2003;82:381-7.
- 24-Al-Juboori IA, Al-Rawi R, A-Hakeim HK. Estimation of serum copper, manganese, selenium and zinc in hypothyroidism patients. *IUFS J Biol* 2009;68:121-6.
- 25-Chen SM. Effect of hypothyroidism on intestinal zinc absorption and renal zinc disposal in five-sixths nephrectomized rats. *Jpn J Physiol* 2005;55:209-11.
- 26-Aihara K, Yoshikazu N, Shuichi H, Mikio K, Kazunori Y, Nobuo T, et al. Zinc, copper, manganese and selenium metabolism in thyroid disease. *Am J Clin Nutr* 1984;40:26-35.
- 27-Nazifi S, Saeb M, Abangah E, Karimi T. Studies on the relationship between thyroid hormones and some trace elements in the blood serum of Iranian fat-tailed sheep. *Vet Arhiv* 2008;78:159-65.
- 28-Yousofvand N, Shirzadi BM, Yavari F, Dezfoolnezhad S, Kaboodi R. Effect of hypothyroidism induced by propiltiouracil (PTU) on serum levels of cooper and zinc in rat. *Iranian J Biol* 2011;23:900-908. (Persian)
- 29-Zhang F, Liu N, Wang X, Zhu L, Chai Z. Study of trace elements in blood of thyroid disorder subjects before and after 131 I therapy. *Bio Trace Elem Res* 2004;97:125-34.
- 30-Erdogan M, Ilhan YS, Akkus MA, Caboglu SA, Ozercan I, Ilhan N, et al. Effects of L-thyroxine and zinc therapy on wound healing in hypothyroid rats. *Acta Chir Belg* 1999;99:72-7.



The Effect of Methimazole-Induced Hypothyroidism on Serum Levels of Copper and Zinc in Albino Rats

Yousofvand N^{1*}, Mohammadizadeh E¹, Kazemi M¹, Yavari F², Dezfoolinezhad S²

(Received: 14 Nov. 2010

Accepted: 16 Oct. 2011)

Abstract

Introduction: Thyroid gland is one of the biggest endocrine glands. Its hormones are important in growth, development and metabolism of body. The normal activity of thyroid depends on the presence of some trace elements because they are required for the synthesis and metabolism of thyroid hormones. Trace elements such as copper (Cu) and zinc (Zn) have important role in the regulation of physiological processes. They are important for maintaining thyroid health and its normal functions. The aim of this study was to investigate serum Cu, Zn, T3, T4 levels, body mass and thyroid changes in methimazole-induced hypothyroidism by two different doses.

Materials & Methods: Twenty-one adult male rats divided into three groups. The control group received drinking water. Treated groups received two doses of methimazole (MMI); low dose group, 20mg/100ml in drinking water and high dose group, 100mg/100ml in drinking water, for 42 days. At the end of experiment, the animals were weighed. After anaesthesia and scarification, blood samples were obt-

ained. Serum levels of thyroid hormones and the trace elements, Zn and Cu, were determined by radioimmunoassay and flameless atomic absorption methods, respectively. The weight of thyroid glands was also measured.

Findings: The results of the study showed that MMI-induced hypothyroidism decreased serum levels of T4, T3, Zn, Cu and body weight but increased thyroid weight in the treatment groups as compared with the control group ($P > 0.05$). These effects were more obvious in high dose treatment group.

Discussion & Conclusion: This study suggests that MMI-induced hypothyroidism decreased thyroid hormones, Zn, Cu elements, body weight but increased thyroid weight. It seems that hypothyroidism exert some of the effects through the decreasing of the elements, Zn and Cu.

Keywords: hypothyroidism, methimazole, copper, zinc, rat

1. Dept of Biology, Faculty of Sciences, University of Razi, Kermanshah, Iran

2. Institute of Bioenvironmental Protection, Kermanshah, Iran

*(corresponding author)