

اثر کم کاری تیروئید القاء شده با پروپیل تیواوراسیل بر میزان هورمون های تستوسترون، لوتئینی و محرک فولیکولی در سرم موش صحرایی بالغ

مریم کاظمی^۱، نامدار یوسف وند^{۱*}، اسماعیل محمدی زاده^۱

(۱) گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه رازی کرمانشاه

تاریخ پذیرش: ۹۱/۶/۲۶

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۱/۲۶

چکیده

مقدمه: هورمون های تیروئیدی در رشد، تکامل و متابولیسم بدن اهمیت دارند. یافته های جدید نشان می دهند که این هورمون ها بر محور هیپوفیز-بیضه اثر دارند. لذا این مطالعه به بررسی اثر کم کاری تیروئید القاء شده با پروپیل تیواوراسیل (PTU) بر میزان هورمون های تیروئیدی (T3 و T4)، تستوسترون، لوتئینی (LH) و محرک فولیکولی (FSH) و نیز بر میزان وزن بدن و بیضه ها پرداخته است.

مواد و روش ها: تعداد ۲۱ سر موش صحرایی بالغ از جنس نر انتخاب و به سه گروه تقسیم شدند. گروه کنترل، آب آشامیدنی و گروه تیمار با دوز پایین، میزان ۱ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر و گروه تیمار با دوز بالا، ۱۰ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر از پودر پروپیل تیواوراسیل حل شده در آب آشامیدنی را به مدت ۴۲ روز دریافت نمودند. در پایان دوره، ابتدا حیوانات وزن شدند. پس از بی هوشی و خون گیری از آن ها نمونه های سرم جمع آوری شد و وزن بیضه ها نیز تعیین گردید. سطح سرمی هورمون ها توسط روش رادیوایمنواسی اندازه گیری شد.

یافته های پژوهش: نتایج نشان داد که استفاده از پروپیل تیواوراسیل سبب کاهش معنی دار سطح هورمون های T3 و T4، تستوسترون و هم چنین کاهش وزن بدن و بیضه ها در گروه های تیمار نسبت به گروه کنترل گردید (اثرات وابسته به دوز)، ولی بر سطح هورمون های LH و FSH سرم اثر معنی داری نداشت.

بحث و نتیجه گیری: این مطالعه نشان می دهد که کم کاری تیروئید القاء شده با پروپیل تیواوراسیل، با کاهش میزان هورمون های تیروئیدی، سبب کاهش معنی دار در سطح هورمون تستوسترون و وزن بدن و بیضه ها می گردد ولی بر سطح هورمون های LH و FSH سرم اثر معناداری نداشت. بنا بر این کم کاری تیروئید القاء شده با پروپیل تیواوراسیل احتمالاً اثر خود را بر روی محور هیپوفیز-بیضه از طریق اثر بر بیضه ها اعمال می کند.

واژه های کلیدی: کم کاری تیروئید، پروپیل تیواوراسیل، تستوسترون، هورمون لوتئینی، هورمون محرک فولیکولی، موش صحرایی

*نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه رازی کرمانشاه

Email: yousofnam@yahoo.com

مقدمه

غده تیروئید مسئول سنتز دو هورمون مهم می باشد؛ تری یدوتیرونین (T3) که فرم فعال هورمون تیروئید است و تیروکسین (T4) که پیش ساز این فرم فعال است. این دو هورمون تنظیم کننده مهم رشد، تکامل و متابولیسم بدن می باشند. (۱)

طی سالیان گذشته بیضه یک ارگان غیر پاسخگو به هورمون تیروئید در نظر گرفته می شد، (۲،۳). اما امروزه شواهدی در دست می باشد که مشخص می کند رسپتورهای این هورمون بر روی بیضه افراد بالغ وجود دارد، (۴). وجود این رسپتورها نشان می دهد که بیضه موش های بالغ ممکن است به هورمون های تیروئیدی پاسخگو باشد. اگر چه اثرات وضعیت تغییر یافته تیروئید روی بیضه افراد بالغ کاملاً شناخته نشده و نتایج ضد و نقیضی نه فقط در گونه های مختلف بلکه در یک مدل حیوانی مشخص گزارش شده است. (۵)

یافته های کلینیکی نشان می دهند که بدعملکردی تیروئید نه فقط باعث ناهنجاری های مورفولوژیکی و عملکردی بیضه می گردد، بلکه کاهش باروری و تغییر فعالیت تولید مثلی افراد مذکر را هم به دنبال دارد، (۶،۷). این یافته ها نشان می دهند که هورمون تیروئیدی نقش مهمی در تکامل بیضه و عملکرد آن ایفا می کند. (۸،۹)

تستوسترون، آندروژن اصلی است که از سلول های بینابینی در پاسخ به LH ترشح می شود، (۱۰). مطالعات در جوندگان بالغ نشان می دهد که تیمار با داروی پروپیل تیواوراسیل (PTU)، بر غلظت تستوسترون سرم اثر دارد. برای مثال راتو و همکاران کاهش سطح تستوسترون را در سرم موش های صحرایی که به کم کاری تیروئید مبتلا بودند گزارش کردند، (۱۱). نتایج دیگری نشان می دهد که تیمار موش صحرایی با داروی PTU بر تولید تستوسترون اثری ندارد. به هر حال کاملاً مشخص است که کم کاری تیروئید با بد عملکردی گنادها مرتبط است، اگر چه مکانیسم این ارتباط مشخص نیست. (۱۲)

غده هیپوفیز قدامی در کنترل اسپرماتوژنز و سنتز آندروژن از طریق ترشح گنادوتروپین ها ایفای نقش می کند. هورمون محرک فولیکولی (FSH) و هورمون

لوتئینی (LH) به ترتیب بر روی سلول های سرتولی و سلول های بینابینی در بیضه اثر می گذارند، (۱۳). اگر چه گنادوتروپین ها مهم ترین تنظیم کننده های عملکرد بیضه هستند، اما ارتباط بین کم کاری تیروئید و سطح LH و FSH سرم بحث برانگیز است، (۱۴). با توجه به نقش گسترده تیروئید در متابولیسم و عملکرد صحیح بدن و اثر متقابل هورمون ها بر یکدیگر، هدف از این مطالعه بررسی اثر کم کاری تیروئید القاء شده، بر میزان هورمون های تستوسترون، لوتئینی و محرک فولیکولی و یافتن ارتباط بین کم کاری تیروئید و هورمون های محور جنسی است. هم چنین در این پژوهش اثر هیپوتیروئیدیسم بر وزن بدن و بیضه ها بررسی می گردد.

مواد و روش ها

حیوانات مورد آزمایش در این مطالعه ۲۱ سر موش صحرایی از نژاد Wistar-Albino، جنس نر و بالغ با میانگین وزنی ۱۹۰-۱۸۳ گرم بودند. شرایط نگهداری حیوانات در دوران آزمایش 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. منبع نور، لامپ مهتابی و زمان تابش آن از ساعت ۶ صبح تا ۶ عصر بود و ساعت ۶ عصر تا ۶ صبح نیز تاریکی اعمال گردید.

طراحی آزمایشات: داروی مورد استفاده در این مطالعه جهت ایجاد کم کاری تیروئید، پودر سفید رنگ و خالص پروپیل تیواوراسیل (شرکت ایران هورمون) بود. پروپیل تیواوراسیل دارویی از رده تیونامیدها است و کاربرد کلینیکی آن، درمان پرکاری تیروئید است. این ماده مانع از فعالیت پراکسیداز در غده تیروئید می شود و از ارگانیفیکاسیون ید در این غده جلوگیری می کند، (۱۵). در این تحقیق، موش های صحرایی به طور تصادفی انتخاب و به سه گروه با ۷ حیوان در هر - گروه (n=7) تقسیم شدند: گروه کنترل که بدون مصرف داروی خاصی از آب آشامیدنی معمولی استفاده کرد. گروه تیمار با دوز پایین، میزان ۱ میلی گرم در ۱۰۰

میزان هورمون های T4 و T3، تستوسترون، لوتئینی و محرک فولیکولی در سرم، از روش رادیوایمنواسی (RIA) استفاده شد. این کار توسط کیت های اندازه گیری شرکت یاوران طب (بیوتک) صورت پذیرفت.

آنالیز آماری: در این پژوهش برای مقایسه چندین گروه از روش آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و متعاقب آن از تست Tukey استفاده شد. داده ها به صورت $Mean \pm SEM$ بیان و مقدار $P < 0.05$ معنادار تلقی گردید.

یافته های پژوهش

وزن بدن: با توجه به وزن اولیه حیوانات که بین ۱۹۰-۱۸۳ گرم بود، بررسی داده ها نشان می دهد میانگین وزن بدن در گروه تیمار با دوز پایین ($P < 0.05$) و گروه تیمار با دوز بالا ($P < 0.001$) نسبت به گروه کنترل، کاهش یافته است. هم چنین دو گروه تیمار با یکدیگر اختلاف معناداری داشتند ($P < 0.01$) (جدول شماره ۱)

وزن بیضه ها: نتایج آماری نشان می دهد که کم کاری تیروئید القاء شده توسط PTU باعث کاهش وزن بیضه ها در گروه تیمار با دوز پایین ($P < 0.01$) و گروه تیمار با دوز بالا ($P < 0.001$) نسبت به گروه کنترل شده است. هم چنین دو گروه تیمار با یکدیگر اختلاف معناداری داشتند ($P < 0.001$) (جدول شماره ۱)

میزان هورمون های تیروئیدی سرم: نتایج اندازه گیری این هورمون ها برحسب نانومول بر لیتر- (nmol/L) نشان داد که PTU به طور معناداری سبب کاهش سطح هورمون T4 در گروه تیمار با دوز پایین ($P < 0.001$) و گروه تیمار با دوز بالا ($P < 0.001$) در مقایسه با گروه کنترل شده است. اختلاف سطح این هورمون در دو گروه تیمار نیز نسبت به یکدیگر معنادار بود ($P < 0.05$) هم چنین سطح هورمون T3 در گروه تیمار با دوز پایین ($P < 0.001$) و گروه تیمار با دوز بالا ($P < 0.001$) نسبت به گروه کنترل کاهش یافت ولی اختلاف معناداری بین دو گروه تیمار نسبت به هم مشاهده نشد. این نتایج نشان می دهد که تجویز پروپیل تیواوراسیل به مدت ۴۲ روز در هر دو گروه

میلی لیتر و گروه تیمار با دوز بالا، میزان ۱۰ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر از پودر خالص PTU حل شده در آب آشامیدنی را به مدت ۴۲ روز دریافت کردند. در مطالعاتی از دوز ۱ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر آب آشامیدنی جهت ایجاد کم کاری تیروئید در موش های صحرایی در حال رشد بدون اثرات تخریبی استفاده شده است و دوز بالاتر یا ۱۰ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر آب نیز در اغلب مطالعات تکمیلی مورد استفاده قرار می گیرد. (۱۶)

در پایان دوره آزمایش، هر حیوان با تزریق عضلانی کتامین (شرکت Alfasan-هلند) به میزان ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (100mg/kg IM) بی هوش شد؛ سپس حیوان بی هوش شده به پشت بر روی تخت جراحی گذاشته شد و دست و پای حیوان ثابت گردید و بعد از اطمینان از بی هوشی کامل به وسیله عدم مشاهده رفلکس قرنیه، قفسه سینه حیوان را باز و به وسیله سرنگ های تمیز و مناسب از دهلیز راست قلب آن ها خون گیری به عمل آمد. بعد از ۳۰ دقیقه ثابت ماندن نمونه ها در دمای اتاق و لخته شدن خون، نمونه ها با ۱۵۰۰ دور در دقیقه (RPM) و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شدند. (دستگاه سانتریفوژ، شرکت Sigma- آمریکا) پس از آن سرم های شفاف و زرد رنگ توسط سرسمپلرهای تمیز، از رسوب باقی مانده جدا شده و در ویال های مخصوص در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد از زمان نمونه گیری تا آنالیز آن ها نگه داری شدند. از نمونه های سرمی غیرشفاف و تیره رنگ چشم پوشی به عمل آمد.

اندازه گیری وزن بدن و بیضه ها: وزن بدن حیوانات در آغاز و پایان انجام آزمایشات به وسیله ترازو تعیین گردید. برای اندازه گیری وزن بیضه ها، ابتدا ناحیه تحتانی شکم را به حالت عمودی برش داده، با پنس بیضه ها را از هر دو طرف، از ناحیه کناری- تحتانی شکم خارج کردیم. سپس با احتیاط توسط پنس و قیچی جراحی بافت های اضافه اطراف بیضه را جدا نموده و بدین ترتیب غده برای اندازه گیری توسط ترازوی دیجیتالی آماده گردید.

اندازه گیری میزان هورمون ها: جهت سنجش

میزان هورمون لوئتینی سرم: نتایج حاصل نشان داد که میزان هورمون لوئتینی در گروه های تیمار نسبت به گروه کنترل تغییر معناداری نمی یابد. دو گروه تیمار نیز با یکدیگر اختلاف معناداری نداشتند. (جدول شماره ۲)

میزان هورمون محرک فولیکولی سرم: نتایج حاصل نشان داد که میزان هورمون محرک فولیکولی در گروه های تیمار نسبت به گروه کنترل، از لحاظ آماری دارای اختلاف معناداری نمی باشد. دو گروه تیمار نیز با یکدیگر اختلاف معناداری نداشتند. (جدول شماره ۲)

تیمار سبب کاهش سطح هورمون های تیروئیدی (به - ویژه T4) و ایجاد کم کاری تیروئید شده است. (جدول شماره ۲)

میزان هورمون تستوسترون سرم: نتایج به دست آمده از اندازه گیری میزان تستوسترون سرم بر حسب نانوگرم بر میلی لیتر (ng/ml) نشان می دهد که PTU سبب کاهش معنادار تستوستون در گروه های تیمار با دوز پایین و دوز بالا در مقایسه با گروه کنترل شده است. (P<0.001) دو گروه تیمار با یکدیگر اختلاف معناداری داشتند. (P<0.01) (جدول شماره ۲)

جدول شماره ۱. نتایج حاصل از اثر کم کاری تیروئید بر وزن بدن و وزن بیضه ها در گروه های مورد آزمایش (n=۷)

گروه	وزن حیوانات قبل از دوره تیمار	وزن حیوانات بعد از دوره تیمار	وزن بیضه ها
کنترل	۱۸۳/۶	۲۴۰±۷/۶	۳/۰۴۷±۰/۰۹۱
تیمار با دوز پایین	۱۸۹/۳	۲۱۴±۵/۵*	۲/۵۵۸±۰/۰۰۷**
تیمار با دوز بالا	۱۸۶/۳	۱۸۱±۶/۵ ***ΨΨΨ	۰/۴۶۳±۰/۱۴***ΨΨΨ

علامت * نشان دهنده مقایسه معنادار بین هر گروه تیمار با گروه کنترل است. (* = P<0.05, **P<0.01, ***=P<0.001)

علامت Ψ نشان دهنده مقایسه معنادار بین دو گروه تیمار با یکدیگر است. (ΨΨΨ= P<0.001, ΨΨ= P<0.001)

جدول شماره ۲. نتایج حاصل از اثر کم کاری تیروئید بر میزان هورمون های تیروئیدی، تستوسترون، لوئتینی و محرک فولیکولی در گروه های مورد آزمایش (n=۷)

گروه	تری یودوتیرونین (nmol/L)	تیروکسین (nmol/L)	تستوسترون (ng/ml)	هورمون لوئتینی (mIU/ml)	محرک فولیکولی (mIU/ml)
کنترل	۱/۲۳±۰/۰۶	۳۷/۸±۳/۸	۱/۳۲±۰/۰۷	۰/۲۵۷±۰/۰۱۷	۰/۴۶۲±۰/۰۵۸
تیمار با دوز پایین	۰/۸۸±۰/۰۵***	۱۳/۴±۰/۸***	۰/۷۰±۰/۰۵***	۰/۲۴۵±۰/۰۲۸	۰/۴۵۸±۰/۰۲۷
تیمار با دوز بالا	۰/۸۵±۰/۰۳***	۵/۱±۰/۳***Ψ	۰/۳۲±۰/۰۵***ΨΨ	۰/۱۹۸±۰/۰۰۸	۰/۴۵۲±۰/۰۲۳

علامت * نشان دهنده مقایسه معنادار بین هر گروه تیمار با گروه کنترل است. (***) = P<0.001)

علامت Ψ نشان دهنده مقایسه معنادار بین دو گروه تیمار با یکدیگر است. (ΨΨ= P<0.01, Ψ= P<0.001)

بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که تجویز پروپیل تیواوراسیل سبب کاهش معنادار سطح سرمی هورمون های تیروئیدی و تستوسترون در دو گروه تیمار نسبت به گروه کنترل گردید. از اثرات دیگر کم کاری تیروئید القایی، کاهش وزن بدن و بیضه ها در دو گروه تیمار بود. به علاوه روشن گردید که اثر PTU بر روی این پارامترها اثری وابسته به دوز می باشد. اگر چه این شرایط اثری بر میزان غلظت هورمون های LH و FSH در سرم خون نداشت.

طبق نتایج به دست آمده در این پژوهش، میزان غلظت هورمون های تیروئیدی در سرم موش های تیمار شده، به طور مشخصی کاهش یافت. این کاهش، نشان دهنده القاء کم کاری تیروئید در موش های بالغ می باشد. اما نکته قابل توجه در اینجاست که میزان T4 سرمی بیشتر از T3 تحت تاثیر PTU قرار گرفته بود. هوود و همکاران نیز در پژوهشی که بر روی موش صحرايي انجام دادند، نتیجه گرفتند که میزان T4 بیشتر از T3 تحت تاثیر PTU قرار گرفته است، (۱۷).

مطالعه حاضر نشان داد که تجویز پروپیل تیواوراسیل سبب کاهش معنادار سطح سرمی هورمون های تیروئیدی و تستوسترون در دو گروه تیمار نسبت به گروه کنترل گردید. از اثرات دیگر کم کاری تیروئید القایی، کاهش وزن بدن و بیضه ها در دو گروه تیمار بود. به علاوه روشن گردید که اثر PTU بر روی این پارامترها اثری وابسته به دوز می باشد. اگر چه این شرایط اثری بر میزان غلظت هورمون های LH و FSH در سرم خون نداشت.

وزن در حیوانات دچار کم کاری تیروئید امری قابل قبول است. (۲۳)

پژوهش ما نشان داد که تیمار با پروپیل تیواوراسیل به مدت ۴۲ روز، منجر به کاهش وزن بیضه ها در گروه های تیمار نسبت به گروه کنترل شده است. تحقیقات نشان می دهند که هیپوتیروئیدی با آتروفی بیضه ها همراه است، (۲۴). بررسی کاتنا و همکاران بر روی بلدرچین نشان داد که وزن بیضه در بلدرچین هایی که دچار کم کاری تیروئید شده بودند کاهش می یابد، (۲۵). یکی از نکات مهم در این مطالعه، اثر بیشتر PTU در دوز بالاتر بر روی وزن بیضه بود. نتیجه پژوهش کانولتون و همکاران نیز مؤید اثر وابسته به دوز PTU بر روی بیضه بوقلمون است، (۲۶). احتمالاً کاهش وزن بیضه ها در کم کاری تیروئیدی، به علت فیبروز بیضه ها، تغییر شکل دیواره های توبولی، تکثیر فیبروبلاستی، فیبروز و کاهش سلول های بینابینی، خرابی غشای بینابینی لوله های اسپرم ساز و کاهش قطر آن ها می باشد. (۱۴)

هورمون های تیروئیدی احتمالاً در روند اسپرماتوژنز و متابولیک طبیعی در بیضه افراد بالغ اثر می گذارند، اما مکانیسم این فرآیند در حال حاضر کاملاً شناخته نشده است. به علاوه مناقشات بسیاری درباره ارتباط بین کم کاری تیروئید و سطح تستوسترون سرم وجود دارد، (۲۷، ۲۸). با توجه به مطالعه حاضر، کم کاری تیروئید القاء شده سبب کاهش سطح تستوسترون در گروه های تیمار نسبت به گروه کنترل گردید. به علاوه این اثر کاملاً وابسته به دوز بوده و کاهش سطح سرمی این هورمون در گروه تیمار با دوز بالا بسیار بیشتر و از لحاظ آماری معنادار می باشد. آزمایشات ما بر روی مدل حیوانی مؤید یافته Krassas و Pontikides و سال ۲۰۰۴ و White و Donnelly در سال ۲۰۰۰ است که نشان دادند در بیماران با کم کاری تیروئید میزان غلظت تستوسترون سرم کاهش می یابد، (۶، ۲۹). از آن جا که هورمون های تیروئیدی با افزایش تعداد رسپتورهای هورمون LH بر روی سلول های بینابینی، تولید و ترشح تستوسترون را افزایش می دهند، (۳۰)، احتمالاً با ایجاد شرایط هیپوتیروئیدی میزان ترشح

این موضوع شاید به این دلیل باشد که مکانیسم های نگهدارنده T3 سرمی در زمان تجویز PTU فعال هستند. مکانیسم هایی که ممکن است در تبدیل خارج تیروئیدی T4 به T3 توسط آنزیم دیدیناز نقش داشته باشند. (۱۸)

در این مطالعه پس از اتمام آزمایشات، وزن بدن حیوانات در گروه های تیمار نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود. مقایسه بین دو گروه تیمار نیز مشخص کرد که وزن بدن در گروه تیمار با دوز بالا کاهش بیشتری نسبت به گروه تیمار با دوز پایین داشته است. بنا بر این اثر PTU بر وزن بدن اثری وابسته به دوز می باشد. مطالعات گذشته نشان می دهند که کم کاری تیروئید ناشی از تیمار با PTU باعث کاهش مشخص وابسته به دوز در وزن بدن جوجه می گردد، (۱۹). هم چنین نتیجه مطالعه ای که توسط ناکامورا و همکاران جهت بررسی اثرات هیپوتیروئیدی القایی با PTU بر وزن بدن موش انجام گرفت، نشان داد که کم کاری تیروئید باعث کاهش وزن بدن می گردد، (۲۰). کاهش وزن شاید به این دلیل باشد که کم کاری تیروئید سبب کاهش سنتز پروتئین ها و کاهش فعالیت تقسیم میتوزی 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، اشتهای حیوان را کم کرده و نهایتاً منجر به لاغری گردیده باشد که این موضوع، نیاز به مطالعات و دقت بیشتری دارد، (۲۱). گفتنی است کم کاری تیروئید، مصرف غذا را کاهش و پرکاری تیروئید، آن را افزایش می دهد، (۲۲). این کاهش مصرف غذا بر اثر تجویز داروی آنتی تیروئیدی، می تواند یکی از علل کاهش وزن باشد. پژوهش ها نشان می دهد 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 می دهد. بنا بر این کاهش

تستوسترون کاهش می یابد.

هورمون LH بر روی تکثیر و تمایز سلول های بینابینی اثر می گذارد و ترشح تستوسترون از این سلول ها را تحریک می نماید، (۳۱). نتایج آماری در این - تحقیق نشان می دهد که هیپوتیروئیدی ناشی از PTU اثر معناداری بر میزان غلظت هورمون لوتئینی ندارد. مطالعه ما نتایج بررسی های گذشته را تایید می کند. (۳۲)

هورمون محرک فولیکولی یکی از مهم ترین فاکتورهای اندوکرین تنظیم کننده میتوز و تمایز سلول های سرتولی و شروع فعالیت ترشحاتی می باشد، (۳۳). در این مطالعه مشخص شد که در کم کاری تیروئید القاء شده، میزان غلظت هورمون محرک فولیکولی تغییری نمی کند. نتیجه بررسی *in Vitro* که توسط Cooke و همکاران در سال ۱۹۹۴ انجام شد این نتیجه را تایید می کند، (۳۴). مشابه این بررسی نیز در سال ۲۰۰۷ با استفاده از داروی متی مازول (نوعی داروی آنتی تیروئیدی) بر روی موش صحرائی به دست آمد، (۳۵). این نتایج مشخص می کند که هیپوتیروئیدی احتمالاً اثر خود را به طور مستقیم بر خود سلول های سرتولی اعمال می کند.

در مطالعه حاضر، کم کاری تیروئید القاء شده با پروپیل تیواوراسیل منجر به کاهش معنی دار غلظت تستوسترون و کاهش غیر معنی دار LH شد اما بر میزان غلظت FSH سرم اثری نداشت. عدم تغییر معنی دار گنادوتروپین ها در هیپوتیروئیدی القایی با متی

مازول نشان می دهد که مکان بد عملکردی محور هیپوفیز-بیضه در این شرایط در خود گنادهاست و نه در هیپوفیز، (۵). در مطالعه قبلی ما که کم کاری تیروئید را به وسیله داروی متی مازول القاء نمودیم بیشتر نتایج این مطالعه به خصوص در زمینه اثر کم کاری تیروئید بر کاهش وزن بدن، کاهش وزن بیضه ها، کاهش تستوسترون و کاهش هورمون های تیروئیدی را تایید می کند، (۳۶). این حقیقت روشن می کند که این اثرات صرف نظر از نوع داروی القاء کننده کم کاری تیروئید، مربوط به خود عارضه کم کاری تیروئید می باشند نه اثرات جانبی دارو.

طبق نتایج این پژوهش، کم کاری تیروئید القایی ضمن کم کردن سطح هورمون های تیروئیدی، باعث کاهش هورمون تستوسترون، وزن بدن و بیضه ها می گردد، از طرفی با افزایش میزان PTU کاهش سطح این پارامترها نیز بیشتر دیده شد. پس بین کم کاری تیروئید القاء شده و میزان دوز تجویز شده PTU رابطه مستقیمی وجود دارد. اگر چه در این شرایط میزان غلظت هورمون های LH و FSH سرم خون تغییری نکرد که نشان می دهد کم کاری تیروئید، اثر خود را بر روی محور هیپوفیز-بیضه از طریق اثر بر بیضه ها اعمال می کند.

سپاسگزاری

بدین وسیله از همکاری صمیمانه مسئولین و پرسنل آزمایشگاه پاستور کرمانشاه و نیز خانم مونسه شیرزادی به خاطر حمایت های بی دریغ، قدردانی می شود.

References

1-Weng Q, Saita E, Watanabe G, Takahashi S, Sedqyar M, Suzuki A, et al. Effect of methimazole-induced hypothyroidism on adrenal and gonadal functions in male Japanese Quail (*Coturnix japonica*). *J Reprod dev* 2007;53:142-6.
2-Barker SB, Klitgaard HM. Metabolism of tissues excised from thyroxine-injected rats. *Am J Physiol* 1952;170:81-6.
3-Oppenheim JH, Schwartz HL, Surks MI. Tissue differences in the concentration of triiodothyronine nuclear binding sites in the rat: liver, kidney, pituitary, heart, brain,

spleen and testis. *Endocrinology* 1974;95:-897-903.
4-Buzzard JJ, Morrison JR, O'Bryan MK, Song Q, Wreford NG. Developmental expression of thyroid hormone receptors in the rat testis. *Biol Reprod* 2000;62:664-9.
5-Jannini EA, Ullisse S, D'Armiento M. Thyroid hormone and male gonadal function. *Endocr Rev* 1995;16:443-54.
6-Krassas GE, Pontikides N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:183-95.

- 7-Wagner MS, Wajner SM, Maia AL. The role of thyroid hormone in testicular development and function. *J Endocrinol* 2008; 199:351-65.
- 8-Maran RR. Thyroid hormones: their role in testicular steroidogenesis. *Arch Androl* 2003;49:375-388.
- 9-Umezu M, Kagabu S, Jiang JY, Niimura S, Sata E. Developmental hormonal profiles in rdw rats with congenital hypothyroidism accompanying increased testicular size and infertility in adulthood. *J Reprod Dev* 2004; 50:675-84.
- 10-O'Donnel L, Mc Lachlan RI, Wreford NG, Robertson DM. Testosterone promotes the conversion of round spermatids between stages vii and viii of the rat spermatogenic cycle. *J Endocrinol* 1994;135:2608-14.
- 11-Rao JN, Liang JY, Chakraborti P, Feng P. Effect of thyroid hormone on the development and gene expression of hormone receptors in rat testes in vivo. *J Endocrinol Invest* 2003;26:435-43.
- 12-Tohei A. Studies on the functional relationship between thyroid, adrenal and gonadal hormones. *J Reprod dev* 2004;50:9-18.
- 13-Westholm DE, Rumbley JN, Salo DR, Rich T, Anderson GW. Organic anion-transporting polypeptides at the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers. *Curr Top Dev Biol* 2008;80:135-70.
- 14-Wajner SM, Wagner MS, Maia AL. Clinical implications of altered thyroid status in male testicular function. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:976-82.
- 15-Green WL. Antithyroid compounds. In: *The thyroid. A fundamental and clinical text*. 7nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1996.P.266 -76.
- 16- Blake HH, Henning SJ. Effect of propylthiouracil dose on serum thyroxine, growth, and weaning in young rats. *Am J Physiol* 1985;248:52-4.
- 17-Hood A, Liu Y, Gattone VH, Klaasen CD. Sensitivity of thyroid gland growth to thyroid stimulating hormone (TSH) in rat treatment with antithyroid drugs. *Toxicol Sci* 1999;49:263-71.
- 18-Duarte CG, Azzolini AECS, Assis-Pandochi AI. Effect of the period of treatment with a single dose of propylthiouracil on the antibody response in rats. *Int Immunopharmacol* 2003;3:1419-27.
- 19-Kai O, Nagase H, Suzuki M, Kakegawa T, Sato K. Effects of hypothyroidism with treatment of an anti- thyroid drug, propylthiouracil on immune responses in chickens. *Vet Immunol Immunopathol* 1993;36:123-35.
- 20-Nakamura R, Teshima R, Hachisuka A, Sato Y, Takagi K, Nakamura R, et al. Effects of developmental hypothyroidism induced by maternal administration of methimazole or propylthiouracil on the immune system of rats. *Int Immunopharmacol* 2007; 7:1630-8.
- 21-Nabavizadeh RF, Zahedi AS, Vahedian AJ, Komeli G. [Effect of hypothyroidism on hematologic factors in rat]. *Tabibe shargh* 2003;4:1-5.(Persian)
- 22-Abelenda M, Puerta ML. Relationship among food intake, thyroid status and chronic cold exposure in the rat. *Horm Metab Res* 1991;23:90-1.
- 23-Allain TJ, Thomas MR, Mcgregor AM, Salisbury JR. A histomorphometric study of bone changes in thyroid dysfunction in rats. *Bone* 1995;16:505-9.
- 24-Tohei A, Akai M, Tomabechi T, Mamada M, Taya K. Adrenal and gonadal function in hypothyroid adult male rats. *J Endocrinol* 1997;152:147-54.
- 25-Catena ML, Porter TE, McNabb FMA, 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.
- 26-Knowlton JA, Siopes TD, Rhoads ML, Kirby DJ. Effect of transient treatment with 6-N-propyl-2-thiouracil on testis development and function in Breeder Turkeys. *Poult Sci* 1999;78:999-1005.
- 27-Mackay S, Smith RA. Effects of growth factors on testicular morphogenesis. *Int Rev Cytol* 2007;260:113-73.
- 28-Antony FF, Aruldas MM, Udhayakumar RC, Maran RR, Govindarajulu P. Inhibition of leydig cell activity in vivo and in vitro in hypothyroid rats. *J Endocrinol* 1995;144:293-300.
- 29-Donnelly P, White C. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotropic hypogonadism with replacement thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:197-201.

30-Maran RR, Arunakaran J, Aruldas MM. T3 directly stimulates basal and modulates LH induced testosterone and oestradiol production by rat Leydig cells in vitro. *Endocr J* 2000;47:417-28.

31-Mendis-Handagama SM, Ariyaratne HB. Effects of thyroid hormones on leydig cells in the postnatal testis. *Histol Histopathol* 2004;19:985-97.

32-Armada-Dias L, Carvalho JJ, Breitenbach MM, Franci CR, Moura EG. Is the infertility in hypothyroidism mainly due to ovarian or pituitary functional changes? *Braz J Med Biol Res* 2001;34:1209-15.

33-Sharpe RM. Regulation of spermatogenesis. In: *The physiology of reproduction*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1994.

P.1363-434.

34-Cooke PS, Zhao YD, Bunick D. Triiodothyronine inhibits proliferation and stimulates differentiation of cultured neonatal sertoli cells. *Biol Reprod* 1994;51:1000-5.

35-Ai J, Zarifkar A, Takhshid MA, Alavi J, Moradzadeh M. The effect of thyroid activity on adult rat spermatogenesis. *Iran J Vasc Res* 2007;8:155-60.

36-Mohammadizadeh E, Yousofvand N, Kazemi M. [Effect of methimazole-induced hypothyroidism on serum levels of LH and testosterone and weights of testes and thyroid gland in rat]. *Physiol Pharmacol* 2011; 15:182-9.(Persian)

Effect of Induced Hypothyroidism By Propylthiouracil (PTU) on Serum Levels of Testosterone, Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone in Adult Rat

Kazemi M¹, Yousofvand N^{1*}, Mohammadizadeh E¹
(Received: 15 Feb. 2012 Accepted: 16 Sep. 2012)

Abstract

Introduction: Thyroid hormones are important in growth, development and metabolism of body. The new findings indicate that thyroid hormones influence pituitary-testis axis. The aim of this study was to investigate the alterations of thyroid hormones, testosterone, luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) levels as well as weights of body and testes in propylthiouracil (PTU)-induced hypothyroidism.

Materials & Methods: Twenty-one adult male rats were divided into three groups. The control group received drinking water. Treatment groups received two doses of propylthiouracil; low dose group, 1mg/100ml in drinking water and high dose group, 10mg/100ml in drinking water, for 42 days. At the end of experiment, the animals were weighed. After anaesthesia and scarification, blood samples were obtained and weight of testes was determined. Serum levels of hor-

mones were measured by radioimmunoassay.

Findings: Results showed that the use of PTU decreased serum levels of T4, T3, testosterone as well as the weights of body and testes in treatment groups compared to control group (dose-dependent effects) but serum LH and FSH levels were not altered significantly.

Discussion & Conclusion: This study suggested that PTU-induced hypothyroidism, via decreasing the thyroid hormones levels, causes a significant decrease in serum levels of testosterone as well as the weights of body and testes but does not affect serum LH and FSH levels. Therefore, PTU-induced hypothyroidism likely influences the pituitary-testis axis via its effects on testes.

Keywords: hypothyroidism, propylthiouracil, testosterone, LH, FSH, rat

1. Dept of Biology, Faculty of Sciences, University of Razi, Kermanshah, Iran
*(corresponding author)