Physiology and Pharmacology, 18 (3), 271-280

Autumn 2014 [Article in Persian]

Physiology and Pharmacology

Effects of Hyperthyroidism on the Serum Levels of Vanadium and Manganese Trace Elements in Rats

Namdar Yousofvand[1*], Fateme Abbasitabar[2], Zahra Salimi[1]

1. Dept. of Biology, Faculty of Science, Razi University, Kermanshah, Iran
2. Dept. of Biology, Faculty of Sciences, Hamedan Branch of Islamic Azad University, Hamedan, Iran

Received: 6 Feb 2014 **Accepted: 20 Jul 2014**

Abstract

Introduction: Trace elements are important for the normal function of thyroid and prevention of its diseases. Normal activities of thyroid including the synthesis of thyroid hormones and regulation of metabolism are dependent on the presence of trace elements. On the other hand, thyroid hormones may also affect the trace element levels. In this study, we investigated the effects of induced hyperthyroidism by two different doses of levothyroxine on serum levels of manganese and vanadium.

Methods: The study was performed on 24 male Wistar rats that were divided into 3 groups: Control group received drinking water. The treated groups received either a low dose (4 mg per liter) or a high dose of levothyroxine (12 mg per liter) in their drinking water for 35 days. At the end of the experiments, the animals were sacrificed under deep anesthesia and blood samples were obtained. Serum levels of hormones (T_3 andT_4) were measured by RIA[1].The concentration of the trace elements manganese and vanadium in the serum was determined with IPC-OES[2].

Results: Serum levels of T_3,T_4, manganese and vanadium, were significantly higher in hyperthyroidism groups that received either high or low doses of drug compared with control **(**$P<0.001$). These increases were significantly dependent on the dose of levothyroxine.

Conclusion: Our data suggest that hyperthyroidism induced by levothyroxine can increase serum levels of manganese and vanadium. These changes were dependent on the dose of levothyroxine.

Key words: hyperthyroidism, levothyroxine, manganese, vanadium, rats

* Corresponding author e-mail: yousofnam@yahoo.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

1. Radioimmunoassay
2. Inductive coupled plasma-optical emission spectroscopy

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۸ (۳)، ۲۷۱ – ۲۸۰
پاییز ۱۳۹۳

فیزیولوژی و فارماکولوژی

تاثیر پرکاری تیروئید القاء شده بر میزان سرمی عناصر کمیاب وانادیوم و منگنز در موش سفید صحرایی

نامدار یوسف‌وند [۱*]، فاطمه عباسی تبار [۲]، زهرا سلیمی [۱]
۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه رازی، کرمانشاه
۲. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان، همدان

دریافت: ۱۷ بهمن ۹۲ پذیرش: ۲۹ تیر ۹۳

چکیده

مقدمه: عناصر کمیاب در حفظ عملکرد صحیح غده تیروئید و جلوگیری از بیماریهای این غده نقش مهمی ایفا می کنند. اعمال نرمال غده تیروئید، به حضور عناصر کمیاب برای سنتز و متابولیسم هورمون های تیروئیدی وابسته است. از طرفی هورمون های تیروئیدی هم ممکن است بر عناصر کمیاب تأثیر داشته باشند. در این مطالعه، اثرات پرکاری تیروئید القاء شده توسط دو مقدار متفاوت از لووتیروکسین بر میزان عناصر کمیاب وانادیوم و منگنز در سرم مورد بررسی قرار گرفت.

روش ها: تعداد ۲۴ سر موش سفید صحرایی بالغ از جنس نر انتخاب و به سه گروه تقسیم شدند. گروه کنترل، آب آشامیدنی و گروه تیمار دوز پایین (۴میلی‌گرم در لیتر) و گروه تیمار دوز بالا (۱۲ میلی‌گرم در لیتر) پودر لووتیروکسین حل شده در آب آشامیدنی به مدت ۳۵ روز دریافت نمودند. در پایان دوره تیمار، تحت بیهوشی عمیق از حیوانات خونگیری بعمل آمد و نمونه‌های سرم جمع‌آوری گردید. سطح سرمی هورمونهای تیروکسین (T_4) و تری یدوتیرونین (T_3) با روش رادیوایمنواسی و همچنین عناصر معدنی وانادیوم و منگنز با دستگاه اسپکتروسکوپ انتشاری همراه طیف نوری (IPC-OES) اندازه‌گیری شد.

یافته ها: نتایج مطالعه حاضر، بیانگر آن است که استفاده از لووتیروکسین، سبب افزایش معنی‌دار هورمون‌های T_4 ,T_3، عناصر منگنز و وانادیوم در گروههای تحت تیمار با لووتیروکسین نسبت به گروه کنترل شده‌است ($P<0.001$). این افزایش بصورت معنی داری وابسته به دوز دریافتی داروی لووتیروکسین بود.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر پیشنهاد می‌کند که پرکاری تیروئید القاء شده با لووتیروکسین می‌تواند مقدار سرمی عناصر کمیاب وانادیوم و منگنز را بصورت وابسته به دوز افزایش دهد.

واژه‌های کلیدی: پرکاری تیروئید، لووتیروکسین، منگنز، وانادیوم، موش صحرایی

مقدمه

اختلالات غده تیروئید در زمره‌ی شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز است که از آن جمله به پرکاری، وکم‌کاری تیروئید می‌توان اشاره نمود. هورومون‌های تیروییدی برای متابولیسم سلولها و بافتهای بدن ضروری‌اند و متابولیسم سلولی در فقدان آنها دچار مشکل می‌شود. ارتباط بین اختلالات تیروئیدی (کم کاری و پرکاری) با تغییر میزان عناصر در بافتهای مختلف حیوان و انسان در مطالعات فراوانی نشان داده شده است[۱۴].

از نظر بیوشیمیایی عنصر کمیاب یک جزء شیمیایی در مقادیر ناچیز است که جهت رشد، تکامل و فیزیولوژی موجود مورد نیاز می‌باشد [۵]. عناصر کمیاب برای انجام بسیاری از فعالیتهای متابولیسمی و فیزیولوژیکی در بدن انسان مورد نیازند. آنها نقش مهمی در سنتز و تثبیت پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک بازی می‌کنند [۱۱]. این اجزا در ساختار

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: yousofnam@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

بسیاری از پروتئین‌ها، آنزیم‌ها و کمپلکس کربوهیدرات‌ها شرکت دارند و در بسیاری از واکنش‌های شیمیایی همراه هم و دیگر آنزیم‌ها عمل می‌کنند [۱۵]. این عناصر در بدن بسیار فعال بوده و به آسانی ترکیباتی را تشکیل می‌دهند و برخی واکنش‌ها را کاتالیز می‌کنند. این به دلیل شرکت آنها در جایگاه فعال اکثر آنزیم‌ها (کوآنزیم) در واکنش‌های شیمیایی می‌باشد. علاوه براینها برخی از آنها به عنوان اجزای مولکولهای حساس بیولوژیکی به حساب می‌آیند، در حال حاضر ۱۵ عنصر به عنوان عناصر کم مقدار در بدن محسوب می‌شوند که عبارتند از: فلوئور، وانادیم، کروم، منگنز، کبالت، آهن، نیکل، سلنیوم، سیلیکون، قلع، ید، آرسنیک، مس وروی که این مواد را به جهت ضروری بودن برای بدن، عناصر کمیاب می‌نامند [۲۱]. به دلیل شرکت این عناصر در اعمال گسترده در تمام اندام‌های زنده، مقادیر بالاتر یا پایین‌تر این عناصر در بدن نتایج وخیمی به دنبال دارد. بنابراین به دلیل نقش عناصر کمیاب در حالت سلامت و بیماری (فیزیولوژیک-پاتولوژیک)، مطالعه در مورد این عناصر در سالهای اخیر مورد توجه زیادی قرار گرفته است [۲۱، ۲۷]. بررسی و اندازه گیری عناصر در بافتهای بدن به علت تعداد زیاد و میزان کم آنها مشکل است در هرحال نقش عناصری مانند آهن، روی، مس، منگنز و وانادیوم در مورد غده ی تیروئید کمتر شناخته شده است.

همچنین گزارشات فراوانی، ارتباط بین کم‌کاری و پرکاری تیروئید را با تغییر در مقدار عناصر در بافتهای مختلف حیوان و انسان را نشان داده‌اند. با توجه به اینکه این عناصر در عملکرد طبیعی ارگان‌های بدن نقش‌های حساس و کلیدی ایفا می‌کنند، لذا تغییر میزان آنها از مقادیر طبیعی حتی به مقدار جزئی موجب بروز اختلالات عمده در ساختار عملکرد دستگاههای بدن می‌گردد. از جمله این عناصر کمیاب می‌توان مس، روی، وانادیم و منگنز را نام برد [۲۱].

منگنز (Mn) یک عنصر کم‌مقدار می‌باشد و برای متابولیسم همه ارگانیسم‌های زنده ضروری است [۶]. خصوصیات فیزیکی و شیمیایی این عنصر بسیار شبیه آهن است. منگنز در هوا و آب وجود دارد. اما قسمت اصلی دریافت افراد از این عنصر از غذاست که به راحتی جذب می‌شود و آب آشامیدنی قسمت کمی از کل دریافت منگنز را شامل می‌شود [۲۸]. بر اساس یک مطالعه با افزایش جذب منگنز در هنگام کمبود آهن یک حمل افزایش یافته منگنز به داخل مغز اتفاق می‌افتد [۴]. منگنز به عنوان کوفاکتور برخی آنزیم‌ها نقش مهمی در انجام برخی فرآیندهای فیزیولوژیک پستانداران بازی می‌کند. همچنین منگنز در جمع آوری مواد معدنی در استخوان، متابولیسم پروتئین، تولید انرژی، تنظیم متابولیسم و حفاظت سلولی از خرابی توسط رادیکال‌های آزاد شرکت می‌کند [۹] گزارشات بسیار محدودی در مورد متابولیسم منگنز در سرم خون وجود دارد. نقش هورمون‌های تیروئیدی در مسیرهای متابولیسمی و فعالیت آنزیم‌های اکسیدانت در بسیاری از گونه‌ها شناخته شده است. هورمون‌های تیروئیدی قادرند، فعالیت آنزیم سوپر اکسید دسموتاز حاوی منگنز را کنترل کنند [۱۸].

ارتباط بین متابولیسم غده تیروئید و وانادیوم موضوع جالبی برای بررسی است. برخی از هالوپر اکسیدازها در فرمهای پایین‌تر حیات برای فعالیت خود به وانادیوم نیاز دارند، هالو پر اکسیداز شناخته شده در شکل‌های عالی‌تر حیات آنزیم پر اکسیداز غده‌ی تیروئید است [۱۹]. ارتباط بین متابولیسم عناصر کمیاب مانند منگنز و وانادیوم با عملکرد تیروئید همواره موضوع جالبی برای مطالعه بوده است. اما بررسی دقیقی در مورد ارتباط عملکرد تیروئید بر متابولیسم عناصر کمیاب مانند منگنز و وانادیوم وجود ندارد. لذا در این تحقیق اثرات هایپرتیروئیدی القایی، بر میزان عناصر منگنز و وانادیوم سرم مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش: در این مطالعه تجربی، از موش‌های صحرایی بالغ نر نژاد سفید ویستار (Albino –Wistar) به تعداد ۲۴ سر و با وزن ۲۰۰ –۱۹۰ گرم استفاده شد. شرایط نگهداری حیوانات از نظر دما، رطوبت، نور، تغذیه و سایر عوامل زیستی تحت کنترل بود. موش‌های سفید صحرایی به طور تصادفی انتخاب و به سه گروه با ۸ حیوان در هر گروه بصورت زیر تقسیم شدند:

۱) گروه کنترل: بدون مصرف داروی خاصی از آب آشامیدنی معمولی به مدت ۳۵ روز استفاده می کردند.

۲). گروه تیمار ۱: با دوز پایین، که به منظور ایجاد پرکاری تیروئید، داروی لووتیروکسین با غلظت ۴ میلی‌گرم در ۱ لیتر آب آشامیدنی به مدت ۳۵ روز مصرف کردند.

۳). گروه تیمار ۲: با دوز بالا، که به منظور ایجاد پرکاری تیروئید داروی لووتیروکسین با غلظت ۱۲ میلی‌گرم از پودر آن در ۱ لیتر آب آشامیدنی به مدت ۳۵ روز دریافت کردند.

تعیین دوزهای مصرفی جهت ایجاد پرکاری تیروئید: در بررسی پرکاری بر اساس نتایج تحقیقات انجام شده، از دوز ۴ میلی‌گرم در ۱ لیتر آب آشامیدنی برای دوز پایین جهت ایجاد پرکاری تیروئید در موش‌های صحرایی و ۳ برابر این دوز یعنی ۱۲ میلی‌گرم در ۱ لیتر آب آشامیدنی به عنوان دوز بالای دارو استفاده شد. در گروههای پرکار برای تهیه دوز پایین دارو، ۴ میلی گرم از لووتیروکسین در ۰/۵ میلی لیتر از هیدروکسیدسدیم ۰/۱ مولار حل و سپس به یک لیتر آب آشامیدنی اضافه گردید. برای تهیه دوز بالای دارو نیز ۱۲ میلی گرم از دارو در۱/۵ میلی لیتر از هیدروکسیدسدیم ۰/۱ مولار حل و سپس به یک لیتر آب آشامیدنی اضافه شد.

جهت رعایت حقوق حیوانات آزمایشگاهی، این حیوانات در شرایط استاندارد نگهداری و تحت بی هوشی کامل جراحی شدند.

اندازه‌گیری هماتوکریت: ابتدا لوله‌ی موئینه هپارینه را طوری در قلب حیوان قرار داده که دو سوم آن از خون پر شود. لوله موئینه را در دستگاه میکروسانتریفیوژ قرار داده، تایمر دستگاه را برای مدت ۷ دقیقه و سرعت آن را روی ۱۵۰۰۰ دور در دقیقه تنظیم نموده، بعد از سانتریفوژ با استفاده از خط کش مخصوص هماتوکریت اندازه گیری می شد. عددی که طول ستون گویچه‌های قرمز را نشان می‌دهد، مشخص کننده هماتوکریت می‌باشد.

اندازه‌گیری میزان هورمون‌ها در سرم: در این تحقیق، جهت سنجش میزان هورمون‌های T_3، T_4، در سرم، از روش رادیوایمنواسی[1] (RIA) توسط کیت‌های اندازه‌گیری شرکت یاوران‌طب (بیوتک)، استفاده شد.

اندازه‌گیری عناصر کمیاب منگنز و وانادیوم: در این پژوهش جهت اندازه‌گیری عناصر منگنز و وانادیوم از دستگاه اسپکتروسکوپ انتشاری همراه طیف نوری (IPC-OES)، از شرکت PerkinElmer مدل ۷۳۰۰DV واقع در آزمایشگاه دانشکده بهداشت کرمانشاه استفاده شد. (نوع طیف‌بینی این دستگاه، طیف‌بینی نشری و روش اتم سازی آن از طریق پلاسما صورت می‌گیرد. نمونه‌ها از میان یک مجرای باریک مکنده بوسیله جریان آرگون در پلاسما پخش و سپس انرژی الکترونها و یونها به نمونه منتقل و باعث اتمی شدن و برانگیختگی آن می شود. بدین ترتیب پرتوهایی با طول موجهای خاص عناصر موجود در محلول منتشر می شود که موقعیت طول موج، نشان دهنده‌ی نوع عنصر و شدت آن نشان دهنده‌ی مقدار عنصر در نمونه می‌باشد).

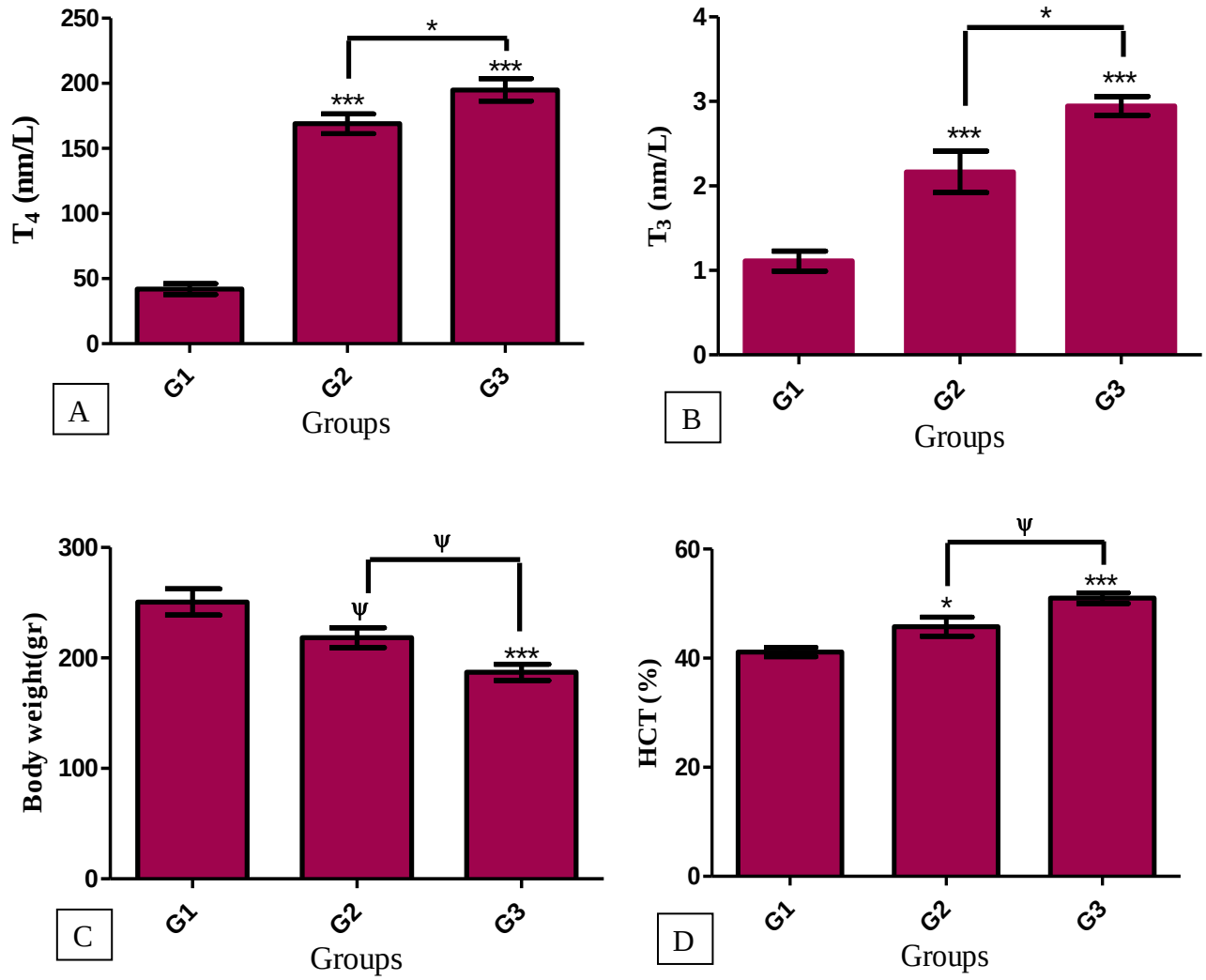
روش آماری: در این پژوهش، نتایج به‌دست آمده از داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری Graph Pad Prism که یک برنامه‌ی مناسب جهت تحلیل‌های زیست شناسی می‌باشد، بررسی‌گردید. برای مقایسه‌ی چندین گروه از روش آنالیز واریانس یک طرفه و متعاقب آن از تست توکی (Tukey) استفاده شد. برای مقایسه دو گروه تیمار با هم (اثبات تغییرات وابسته به دوز) از آزمون استیودنت تی تست (Student t-test) نیز استفاده شد. داده‌ها به‌صورت Mean ± Standard Error Mean بیان و کلیه اختلافات آماری با $P< 0.05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته ها

اثر لووتیروکسین بر میزان هورمون تیروکسین: میزان هورمون تیروکسین درگروه ۱ (کنترل) ۴۲±۴/۱ نانومول بر-لیتر، در گروه ۲ (تیمار با دوز پایین) ۱۶۸±۷/۵ نانومول بر لیتر، در گروه ۳ (تیمار با دوز بالا) ۱۹۵±۸/۶ نانومول برلیتر، اندازه-گیری شد. آنالیز آماری داده‌ها نشان داد که لووتیروکسین به طور معناداری سبب افزایش معنا دار سطح هورمون T_4 در گروههای تیمار با دوز بالا و دوز پایین در مقایسه با گروه کنترل، شده است ($P<۰/۰۰۱$). میزان هورمون T_4 در گروه تیمار با دوز بالا افزایشی را نسبت به گروه دوز پایین نشان می‌دهد که این افزایش معنادار می‌باشد ($P<۰/۰۵$) (شکل ۱ قسمت A).

اثر لووتیروکسین بر میزان هورمون تری یدوتیرونین: سطح

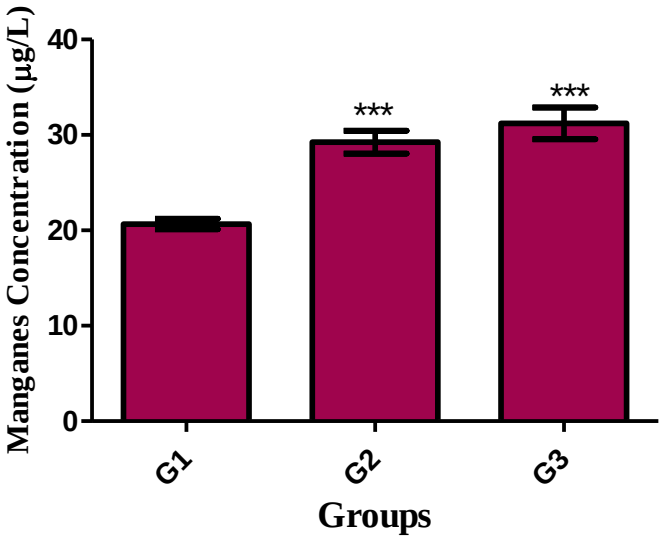
1. Radioimmunoassay



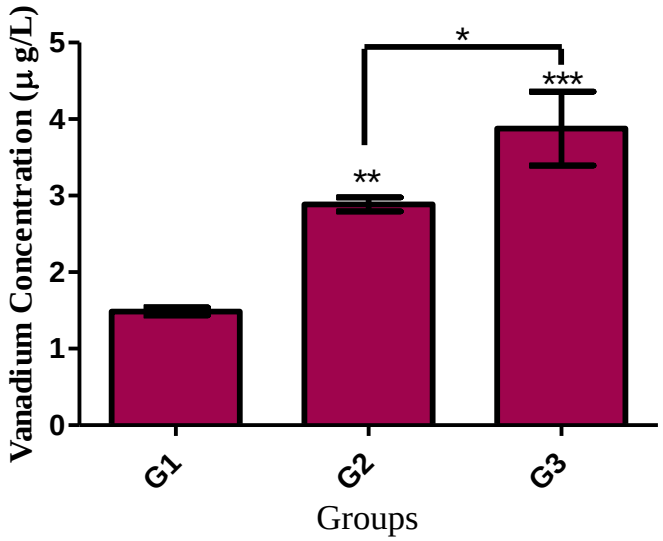
شکل ۱- اثر لووتیروکسین: (A) بر میزان هورمون تیروکسین. لووتیروکسین باعث افزایش میزان تیروکسین شده است. (B) بر میزان هورمون تری یدوتیرونین که باعث افزایش وابسته به دوز این هورمون در سرم نیز شده است. (C) بر وزن بدن که باعث کاهش وابسته به دوز وزن بدن شده است. (D) بر میزان هماتوکریت که باعث افزایش وابسته به دوز آن شده است. دو گروه تیمار با گروه کنترل و با یکدیگر مقایسه شدند. (n =8) , P < 0.05, * = P < 0.05, ***= P < 0.001 (Ψ) = . علامت * بیانگر استفاده از آنالیز واریانس(ANOVA) وعلامت Ψ مقایسه دو گروه با هم است (استفاده از استیودنت تی تستStudent t-test). G1= گروه کنترل، G2= گروه تیمار با دوز پایین لووتیروکسین، G3= گروه تیمار با دوز بالا لووتیروکسین.

هورمون T_3 در گروه ۱ (کنترل) ۱/۱۱±۰/۱۱۸ نانومول بر لیتر، در گروه۲ (تیمار با دوز پایین) ۲/۱۶±۰/۲۴ نانومول برلیتر، در گروه ۳ (تیمار با دوز بالا) ۲/۹۴±۰/۱۱ نانومول برلیتر، اندازه-گیری شد. بر اساس آنالیز آماری میزان هورمون T_3 در گروههای دوز بالا و دوز پایین نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱) همچنین در مقایسه دو گروه تیمار میزان هورمون T_4 در گروه تیمار با دوز بالا افزایشی را نسبت به گروه دوز پایین نشان می‌دهد که این افزایش معنادار می‌باشد (P< ۰/۰۵) (شکل ۱ قسمتB).

اثر لووتیروکسین بر وزن بدن موش‌های صحرایی: تغییرات وزنی حیوانات در آغاز و پایان انجام آزمایشات، مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به اینکه میانگین وزن اولیه‌ی حیوانات ۵ ± ۱۹۵ گرم بود، بررسی داده‌های حاصل از میانگین وزن حیوانات در پایان دوره‌ی تیمار در گروه کنترل و گروههای تجربی نشان داد که میانگین وزن بدن در گروه ۱ (کنترل) به ۱۱/۸۷±۲۵۰/۷ گرم، در گروه ۲ (تیمار با دوز پایین) به ۸/۹۸±۲۱۸/۴ گرم، در گروه ۳ (تیمار با دوز بالا) به ۷/۳۹±۱۸۷ گرم، رسیده بود. بر اساس آنالیزهای آماری آنالیز واریانس (ANOVA)، اثر لووتیروکسین بر کاهش وزن بدن در گروه تیمار با دوز بالا نسبت به گروه کنترل (P<۰/۰۰۱) معنادار بود. آنالیز آماری نشان داد که کاهش وزن بدن گروه تیمار با دوز پایین نسبت به گروه کنترل (P<۰/۰۵) و همچنین



شکل ۲- اثر لووتیروکسین بر میزان عنصر منگنز در سرم. پرکاری القایی بوسیله لووتیروکسین باعث افزایش معنی‌دار و وابسته به دوز غلظت منگنز سرم شده است. دو گروه تیمار با گروه کنترل و با یکدیگر، مقایسه و مقادیر به صورت Mean ±SEM بیان شده اند. (n =8) ,P < 0.001 = ***



شکل ۳- اثر لووتیروکسین بر میزان عنصر وانادیوم در سرم. پرکاری القایی بوسیله لووتیروکسین باعث افزایش معنی‌دار و وابسته به دوز غلظت وانادیوم سرم شده است. دو گروه تیمار با گروه کنترل و با یکدیگر، مقایسه و مقادیر به صورت Mean ±SEM در نظر گرفته شده اند. (n =8) ,P < 0.001 =***, P < 0.01 = **, P < 0.05 = *

در دوز بالا نسبت به دوز پایین (P <۰/۰۱) معنادار بود (شکل ۱ قسمت C). این نتایج نشان داد که تیمار با لووتیروکسین سبب کاهش وزن حیوانات تیمار با دوز پایین و بصورت موثرتری در دوز بالاتر شده است.

اثر لووتیروکسین بر هماتوکریت: میزان هماتوکریت درگروه ۱ (کنترل) ۰/۸۴۰±۴۱/۱۱ درصد، در گروه ۲ (تیمار با دوز - پایین) ۱/۵۵±۴۵/۷۰ درصد، در گروه ۳ (تیمار با دوز بالا) ۰/۹۸۶±۵۱ درصد اندازه‌گیری شد. بررسی نتایج آماری داده-های حاصل نشان داد که پرکاری تیروئید القاءشده با لووتیروکسین باعث افزایش معنادار و وابسته به دوز در میزان هماتوکریت در گروههای تیمار با دوز پایین و دوز بالا نسبت به گروه کنترل شده است به ترتیب (P<۰/۰۰۱) و (P<۰/۰۵). دوز بالا نیز نسبت به دوز پایین افزایش معناداری داشت (P< ۰/۰۵) (شکل۱ قسمتD).

اثر لووتیروکسین بر میزان عنصر منگنز در سرم: نتایج به-دست آمده از اندازه‌گیری میزان عنصر منگنز در سرم بر حسب میکروگرم بر لیتر (µg/L) یا ppb نشان داد که لووتیروکسین سبب افزایش معنی‌دار این عنصر در گروه تیمار دوز پایین و

گروه تیمار دوز بالا نسبت به گروه کنترل شده است (P<۰/۰۰۱). میزان عنصر منگنز در گروه ۱ (کنترل) ۲۰/۶۶±۵/۵، در گروه ۲ (تیمار با دوز پایین) ۲۹/۲۵±۹/۱۱، در گروه ۳ (تیمار با دوز بالا) ۳۱/۲۱±۳/۷۴، اندازه‌گیری شد. دو گروه تیماری دوز بالا و دوز پایین نیز نسبت به یکدیگر دارای اختلاف معنی‌داری نبودند (شکل ۲).

اثر لووتیروکسین بر میزان عنصر وانادیوم در سرم: نتایج به‌دست آمده از اندازه‌گیری میزان عنصر وانادیوم در سرم بر حسب میکروگرم بر لیتر (μg/L) یا ppb نشان داد که لووتیروکسین سبب افزایش معنی‌دار این عنصر در گروه تیمار دوز پایین (P<۰/۰۱) و گروه تیمار دوز بالا نسبت به گروه کنترل شده است (P<۰/۰۰۱). میزان عنصروانادیوم در گروه ۱ (کنترل) ۱/۴۷۸±۰/۰۵، در گروه ۲ (تیمار با دوز پایین) ۲/۸۸±۰/۰۹، در گروه ۳ (تیمار با دوز بالا) ۳/۸۷±۰/۴۸، اندازه‌گیری شد دو گروه تیماری دوز بالا و دوز پایین نیز نسبت به یکدیگر دارای اختلاف معنی‌داری نمی‌باشند (شکل ۳).

بحث

نتایج حاصل از این تحقیق حاکی از آن است که میزان عناصر وانادیوم و منگنز در سرم موشهای صحرایی تیمار شده با داروی لووتیروکسین نسبت به گروه کنترل به صورت معناداری افزایش یافته است. همچنین میزان هورمون‌های تیروئیدی T_3 و T_4 در گروه‌های تیمار با دوز بالا و دوز پایین در مقایسه با گروه کنترل، افزایش معنی‌داری را نشان دادند. ضمن اینکه در این تحقیق با افزایش میزان لووتیروکسین، افزایش سطح هورمون‌های تیروئیدی نیز بیشتر مشاهده شد. در بررسی پرکاری تیروئید مطابق با شواهد، حیوانات پس از گذراندن دوره تیمار با دوزهای تعیین شده پرکاری تیروئید یا هیپرتیروئیدی توسط علائمی ازقبیل کاهش وزن، پرخوری، پوست گرم ونازک، و افزایش هورمونهای تیروئیدی، هیپرتیروئیدی را به اثبات می‌رسانند [۱۰]. یافته‌های ما هم موید این موضوع است که القای پرکاری تیروئیدی با لووتیروکسین به صورت وابسته به دوز باعث کاهش وزن و افزایش هورمون‌های تیروئیدی می‌شود و لذا اطمینان از القای پرکاری با این نتایج حاصل گردید.

در یک مطالعه با عنوان تأثیر پرکاری تیروئید بر کیفیت سمن در خرگوش کاهش وزن بدن در گروه تیمار نسبت به گروه کنترل گزارش گردیده است[۲۲]. در مطالعه‌ای که توسط ظریفکار و همکاران در سال ۲۰۰۵ انجام شد، وزن بدن در گروه پرکار تیروئید نسبت به گروه کنترل کاهش نشان داده است [۱]. همچنین در تحقیق دیگری جوجه‌های تیمار شده با T_3/T_4 بعد از ۸ هفته وزن کمتری نسبت به گروه کنترل داشته اند [۱۲]. لذا همه این یافته‌ها مبین القای پرکاری تیروئید می‌باشند و یافته ما نیز آنها را تایید می‌کند.

همچنین نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی ما نشان می‌دهد که میزان هماتوکریت در گروه‌های تیمار با لووتیروکسین به صورت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است، در مطالعه‌ای مشخص گردیده که القای پرکاری تیروئید با ال-تیروکسین سبب افزایش تعداد گلبول‌های قرمز، هموگلوبین و هماتوکریت در وضعیت هیپرتیروئیدیسم شده است [۲۴]. افزایش در میزان متابولیسم پایه و مصرف اکسیژن بافتی که ویژگی هیپرتیروئیدیسم هستند، ممکن است باعث افزایش تولید اریتروپویتین شود که این افزایش در تولید اریتروپویتین، خود باعث تحریک تولید گلبول‌های قرمز می‌شود [۸، ۲۵] و نیز احتمالاً هورمونهای تیروئیدی بر روی سلولهای پیش‌ساز سلولهای خونی گیرنده داشته باشند و یا شاید هورمونهای تیروئیدی روند بیوشیمیایی وابسته به رشد سلولها را تحریک کرده و امکان افزایش فعالیت میتوزی سلولها را فراهم می‌نماید. لازمه اثبات این احتمال انجام مطالعات تکمیلی است.

در این مطالعه، میزان عناصر منگنز و وانادیام در سرم موش‌های صحرایی تیمار شده با داروی لووتیروکسین جهت القاء پرکاری تیروئید به طور معناداری افزایش یافت. عناصر هریک به نحوی با سنتز متابولیسم و اعمال هورمون‌های تیروئیدی مرتبط هستند و اختلال در مقدار طبیعی این عناصر می‌تواند زمینه ساز اختلال در اثرات هورمون‌های تیروئیدی و ایجاد علائم و نشانه‌های مرتبط با این اختلالات باشد [۱۳].

منگنز به عنوان یک کوفاکتور برای عملکرد مناسب برخی متالوآنزیم‌ها، مگنوپروتئین‌هایی مثل سوپراکسیددیسموتاز (Mn-SOD)، گلوتامین‌سنتتاز (GS)، گلیکوزیل ترانسفراز و فسفوانول پیروات کربوکسی‌کیناز ضروری است که یکی از مهمترین آنها منگنز سوپراکسید دیسموتاز است. این آنزیم یک

آنتی اکسیدانت است که اثرات سمی اکسیژن‌های دوباره فعال شده را خنثی می‌کند. وجود منگنز در غدداندوکرین به اثبات رسیده است، اما عمل این عنصر در این غدد ناشناخته است. کمبود منگنز بر روی سیستم اندوکرینی اثر دارد. غده تیروئید یکی از این غدد می‌باشد که تمایل به جمع آوری منگنز دارد، اما اهمیت این تمایل ناشناخته است [۲۰] و توصیف ارتباط احتمالی بین هورمون‌های تیروئیدی و میزان عناصر کمیاب از جمله منگنز در سرم خون وجود دارد [۱۷]. گزارشات بسیار معدودی درمورد متابولیسم منگنز در بیماری‌های تیروئیدی و توصیف ارتباط احتمالی بین هورمونهای تیروئیدی و میزان عناصر کمیاب از جمله منگنز در سرم خون وجود دارد. نقش هورمون‌های تیروئیدی در مسیرهای متابولیسمی و فعالیت آنزیم‌های اکسیدانت در بسیاری از گونه‌ها شناخته شده‌است. هورمون‌های تیروئیدی قادرند فعالیت آنزیم سوپراکسید-دیسموتاز حاوی منگنز را کنترل کنند. در واقع هورمون‌های - تیروئیدی در داخل کبد با به راه انداختن یک مکانیسم سیگنالی اکسیداسیون–احیاء باعث القای کپی‌برداری از ژن هسته‌ای مربوط به سوپراکسیددیسموتاز حاوی منگنز میتوکندریایی می‌گردند [۱۷].

اگرچه برخی شواهد حاکی از نقش منگنز در تداخل با فعالیت آنزیم های دیدیناز و در نتیجه تأثیر بر غلظت هورمون-های تیروئیدی در گردش (هموستاز هورمون‌های تیروئیدی) می‌باشد [۲۶]. همچنین منگنز با تأثیر بر غلظت دوپامین مناسب مغزی که آن هم به نوبه خود هوموستاز هورمون تیروئید را تحت تأثیر قرار می‌دهد، می‌تواند عملکرد تنظیمی هورمون تیروئید را تغییر دهد. آی‌هارا و همکارانش در سال ۱۹۸۴ با بررسی متابولیسم منگنز در بیماران هیپوتیروئید، هایپرتیروئید و ائوتیروئید نشان دادند که هیچ تفاوت آماری قابل توجهی در غلظت منگنز در بیماران مذکور وجود ندارد. با این حال وجود یک ارتباط معنی‌دار بین غلظت منگنز اریتروسیت ها، و غلظت T_4 در گردش و یا T_3 نشان می‌دهد که هورمون تیروئید احتمالاً بر متابولیسم منگنز اثر می‌گذارد [۲]. در بررسی دیگری که در سال ۲۰۰۸ بر روی گوسفند انجام شد وجود یک رابطه مثبت و معنی‌دار بین میزان منگنز و هورمون تیروکسین نشان داده شده است [۱۸]. این یافته با نتایج ما در مدل حیوانی موش صحرایی تائید می‌گردد.

در یک بررسی استفاده از منگنز بالا در رژیم غذایی 10 mg/kg day به صورت منگنز سولفات به مدت ۵ هفته منجر به کاهش قابل توجهی TSH گردیده‌است [۷]. منگنز احتمالاً به کاهش اتصال TSH به غشای پلاسمایی تیروئید کمک می‌کند و کاهش در این اتصال از طریق مکانیزم فیدبک منفی آزادسازی TSH را از غده هیپوفیز مهار خواهد کرد [۳].

با توجه به بررسی دیگر این فرضیه وجود دارد که افزایش منگنز به صورت مستقیم یا غیر مستقیم، از طریق تاثیر بر غده‌ی تیروئید و با تنظیم دوپامینرژیک سنتز هورمون‌های تیروئید و هورمون محرک غده‌ی تیروئید، بر این غده اثر دارد [۲۶]. اما اثر هورمون‌های تیروئیدی بر مقدار منگنز سرم به خوبی بیان نشده است. با این حال تاثیر هورمون های تیروئیدی بر ترشحات لوله گوارش بخصوص معده [۱۶] احتمالاً می تواند به شکل ثانوی بر جذب این عنصر در لوله گوارش و افزایش آن در سرم تاثیرگذار باشد. ضمن اینکه اثر تغییرات فارماکولوژیک هم بر میزان برخی از عناصر کمیاب سرم گزارش شده است [۲۳] .

ارتباط بین متابولیسم وانادیوم و تیروئید موضوع جالبی برای بررسی می‌باشد چرا که بررسی‌های اندکی در مورد ارتباط متقابل این عنصر با تیروئید وجود دارد. از سویی برخی هالوپراکسیدازها در فرم‌های پایین‌تر حیات برای فعالیت خود به وانادیوم نیاز دارند. هالوپراکسیداز شناخته شده در شکل‌های عالیتر حیات، آنزیم پراکسیداز غده‌ی تیروئید است [۱۹].

عمل وانادیوم به عنوان یک کاتالیست اکسیدوردوکتاز پیشنهاد می‌کند که این عنصر در تنظیم عملکرد پمپ سدیم–پتاسیم ATPase و پمپ سدیم دخالت داشته باشد [۲۸]. در واقع وانادیوم بر متابولیسم غده تیروئید نقش دارد. بررسی‌ها نشان می‌دهند که وانادیوم یک ماده ضروری و مفید برای تیروئید است. مطالعات نشان می‌دهد در موشهای صحرایی که مبتلا به فقر وانادیوم هستند، وزن غده‌ی تیروئید و نسبت وزن تیروئید به وزن بدن در آنها پایین‌تر گزارش شده و کاهش رشد در این موجودات دیده شده است [۱۹] در اینجا یافته ما حکایت از تاثیر هورمون تیروئیدی بر مقدار وانادیوم سرم است که سابقه چندان روشنی در خصوص آن گزارش نشده است.

این مباحث، نشان‌دهنده‌ی ارتباط دو طرفه‌ی غده‌ی تیروئید با عناصر منگنز و وانادیم است. در مجموع میتوان بیان

داشت که پرکاری تیروئید القاء شده، سبب تغییر میزان این عناصر کمیاب بدن شده است. از طرفی با توجه به نتایج بدست آمده از تحقیقات پیشین و نتایج این مطالعه، شاید بتوان پیشنهاد کرد که پرکاری تیروئید القاء شده، اثر خود را بر تغییر برخی پارامترها ممکن است از طریق افزایش سطح این عناصر در بدن اعمال کند.

سپاسگزاری

از بذل مساعی معاونت محترم پژوهش دانشگاه رازی که امکان انجام این تحقیق را در دانشگاه متبوع فراهم آوردند، تشکر می شود.

References

[1] Ai J, Zarifkar A, Takhshid MA, Alavi J, Moradzadeh M, The effect of thyroid activity on adult rat spermatogenesis. ***Iran J Veterinary Res Univ Shiraz*** 8 (2007) 155-160.

[2] Aihara K, Nishi Y, Hatano S, Kihara M, Yoshimitsu K, Takeichi N, Ito T, Ezaki H, Usui T, Zinc, copper, manganese, and selenium metabolism in thyroid disease. ***Am J Clin Nutr*** 40 (1984) 26-35.

[3] AL-Juboori I, Al-Rawi R, A-Hakeim H.K., Estimation of serum Copper, Manganese, Selenium and Zinc in Hypothyroidism patients. ***IUFS J Biology*** 8268 (2009) 121-126.

[4] Aschner JL, Aschner M, Nutritional aspects of manganese homeostasis. ***Mol Aspects Med*** 26 (2005) 353-362.

[5] Bowen H JM, ***Traces Elements in Biochemistry.*** Academic Press. 2th ed Chap 51 pp. (1966) 516-540.

[6] Brady NC, Weil RR, ***The nature and properties of soils.*** Prentice-Hall, Inc. New Jersey 18 (1996) 740.

[7] Buthieau AM, Autissier N, Effects of manganese ions on thyroid function in rat. ***Arch Toxicol*** 54 (1983) 243-246.

[8] Das KC, Mukherjee M, Sarkar TK, Dash RJ, Rastogi GK. Erythropoiesis and erythropoietin in hypo-and hyperthyroidism. ***J Clin Endocrinol Metab*** 40 (1975) 211-220.

[9] Ericson JE, Crinella FM, Clarke-Stewart KA, Allhusen VD, Chan T, Robertson RT, Prenatal manganese levels linked to childhood behavioral disinhibition. ***Neurotoxicol Teratol*** 29 (2007) 181-187.

[10] Ganong, WF, ***Review of Medical Physiology.*** Edited by Kim E. Barrett, Susan M. Barman, Scott Boitano, Heddwen L. Brooks, 23th ed. Los Altos, California: Lange Medical Publications, (2010) 667-722.

[11] Hegde ML, Shanmugavelu P, Vengamma B, Rao TS, Menon RB, Rao RV, Rao KS. Serum trace element levels and the complexity of inter-element relations in patients with Parkinson's disease. ***J Trace Elem Med Biol*** 18 (2004) 163-71.

[12] Klandorf H, Boyce CS, Holt SB, Iqbal M, Killefer J, Peterson RA, Deaver DR. Effect of thyroid hormone on concentrations of plasma calcitonin in broiler chicks. ***Comp Biochem Physiol*** 122 (1999) 55-60.

[13] Kumar V, Prasad R, Thyroid hormones stimulate calcium transport systems in rat intestine. ***Biochem Biophys Acta*** 1639 (2003) 185-194.

[14] Liu NQ, Xu Q, Hou XL, Liu PS, Chai ZF, Zhu L, Zhao ZY, Wang ZH, Li YF, The distribution patterns of trace elements in the brain and erythrocytes in a rat experimental model of iodine deficiency. ***Brain Res Bull*** 55 (2001) 309-312.

[15] Livesay DA, Jambeck P, Rojnuckarin A, Subramaniam S, Conservation of electrostatic properties within enzyme families and superfamilies. ***Biochemistry*** 42 (2003) 3464-3473.

[16] Nabavizadeh F, Zahedi Asl S, Gharib Naseri M, Effect of thyroid hormones on basal and stimulated gastric acid secretion due to histamine, carbachol, and pentagastrin in rat (an in vitro study). ***Physiol Pharmacol*** 6 (2002) 55-66.

[17] Nazifi S, Mansourian M, Nikahaval B, Razavi SM, The relationship between serum level of thyroid hormones, trace elements and antioxidant enzyme in dromedary camel (Camelus dromedarious). ***Trop Anim Health Prod*** 41 (2009) 129-134.

[18] 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 Archive*** 78 (2009) 159-165.

[19] Nielsen FH, Mullen LM, Gallagher SK, Effect of boron depletion and repletion on blood indicators of calcium status in human fed a magnesium-low diet. ***J Trace Elem Exp Med*** 3 (1990) 45–54.

[20] Nishida M, Kawada J, Hormonal control of manganese transport in the Mouse thyroid. ***Experientia*** 48 (1992) 262-265.

[21] Prasad AS, Oberleas D, Rajasekaran G, Essential micronutrient elements. ***Am J Clin Nutr*** 23 (1970) 581-91.

[22] Robert H, ***Effect of High –Dose Liothyronine of Semen Quality and Recovery following withdrawal in Rabbit. Department of Animal science***, Cornell University, Ithaca, NY (2002) 14853-4801.

[23] Sadr S, Dehpour A, Yousofvand N, Shadan F, Norouzi A, Effect of ouabain on submandibular salivary gland and level of zinc and copper in saliva and serum in rat. ***Physiol Pharmacol*** 6 (2002) 79-85.

[24] Simsek G, Andican G, Ünal E, Hatemi H, Yigit G, Candan G. Calcium, Magnesium, and Zinc Status in Experimental Hyperthyroidism. ***Biol Trace Elem Res*** 5 (1996) 21-35.

[25] Shevstova NM, Kozlov A, Novitskii VV, Mechanism of hematopoietic disorders in primary experimental hypothyroidism. ***Patol Fiziol Eksp Ter*** 1 (1994) 14-16.

[26] Soldin OP, Aschner M, Effects of manganese on thyroid hormone homeostasis: Potential Links. ***Neurotoxicology*** 28 (2007) 951-956.

[27] Solomons NM, On the assessment of zinc and copper nutritive in man. ***Am J Clin Nutr*** 32 (1979) 856-871.

[28] WHO. ***Guidelines for drinking-water quality***. 2nd edition Vol 2: Health criteria and other supporting information. World Health Organization 1996; Geneva.