اثر کم کاری تجربی تیروئید بر برخی پارامترهای بیوشیمیایی خون ماهی کپور معمولی

سیدرضا فاطمی‌طباطبایی[۱*]، رحیم پیغان[۲] و شیبا یوسفوند[۳]

تاریخ دریافت: ۹۱/۷/۲ تاریخ پذیرش: ۹۲/۳/۱۸

چکیده

با توجه به اثر برخی از آلاینده‌ها بر عملکرد غده‌ی تیروئید و به منظور بررسی اثر کاهش هورمون‌های تیروئیدی بر برخی پارامترهای بیوشیمیایی خون کپور ماهیان این مطالعه انجام گردید. ماهیان به چهار گروه ۳۰ قطعه‌ای تقسیم شدند. گروه‌ها، به ترتیب صفر (شاهد)، ۳، ۹ و ۲۷ میلی‌گرم در لیتر پروپیل تیواوراسیل را در آب، به مدت یک ماه دریافت کردند. پس از یک ماه، نیمی از ماهیان هر گروه خون‌گیری شدند و وزن ماهیان، میزان هورمون‌های تیروئیدی، تری‌گلیسرید، کلسترول‌تام، HDL-c، LDL-c، گلوکز و اوره سرم اندازه‌گیری گردید و سپس مصرف دارو قطع و بقیه‌ی ماهیان پس از یک ماه همانند مرحله‌ی قبل، مورد بررسی قرار گرفتند. در مقایسه با گروه‌های مختلف، هورمون‌های تیروئیدی در مرحله‌ی اوّل تفاوت معنی‌داری نشان ندادند ($p>۰/۰۵$)؛ امّا در مرحله‌ی دوم مقدار T4 در گروه‌های آزمایشی نسبت به گروه شاهد کاهش و T3 در گروه‌های ۳ و ۹ میلی‌گرم در لیتر نسبت به گروه ۲۷ میلی‌گرم و کنترل افزایش نشان داد ($p<۰/۰۵$). تری‌گلیسرید در مرحله‌ی اوّل در گروه‌های ۳ و ۹ میلی‌گرم در لیتر از گروه شاهد بیشتر بود ($p<۰/۰۵$). غلظت HDL-c در مرحله‌ی دوم در گروه ۳ میلی‌گرم بیشتر از گروه‌های شاهد و ۲۷ میلی‌گرم در لیتر بود ($p<۰/۰۵$). گلوکز در مرحله‌ی دوم در گروه ۹ میلی‌گرم در لیتر با کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل همراه بود ($p<۰/۰۵$). اوره نیز در گروه‌های تحت تیمار در مقایسه با گروه کنترل افزایش نشان داد. بر این اساس، هورمون‌های تیروئیدی به صورت تأخیری به تیمار انجام شده پاسخ دادند و تغییرات آن‌ها به صورت وابسته به مقدار، متغیّرهای مورد مطالعه را تحت تأثیر قرار داده است.

کلمات کلیدی: هورمون‌های تیروئیدی، ماهی کپور معمولی، لیپید، اوره، گلوکز

مقدمه

غده‌ی تیروئید، یکی از مهم‌ترین غدد درون‌ریز است که در تمام مهره‌داران وجود دارد (Guyton and Hall 2011) و با تولید دو هورمون مرتبط با یکدیگر، به نام‌های تیروکسین (T4) و تری‌یدوتیرونین (T3) سطح متابولیسم بافت‌ها را برای فعالیت طبیعی در وضعیت ایده‌ال نگه می‌دارد (Guyton and Hall 2011). تیروئید تنها غده‌ی آندوکرین است که محصولات ترشحی آن در مقادیر زیاد، در غده ذخیره می‌گردند (دزفولیان و همکاران ۱۳۸۶). ماهی‌ها، عموماً یک غده‌ی تیروئید متراکم، مانند دیگر مهره‌داران ندارند. در عوض، آن‌ها دارای سازمان‌بندی منتشر و آزاد فولیکول‌های تیروئیدی هستند (Geven 2007, Geven et al. 2009). هورمون‌های تیروئیدی، اثرات متنوّعی بر فیزیولوژی دارند. بسیاری از این اعمال، هنوز به‌خوبی مشخص نشده است، امّا شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد این هورمون‌ها بر مصرف اکسیژن، تحریک گوانین برای تجمّع در پوست و تغییر میزان سوخت و ساز مواد قندی و نیتروژن اثر می‌گذارند. به علاوه، اثر بر فعالیت‌های حرکتی، رشد اسکلتی و وظایف دستگاه عصبی مرکزی نیز مورد توجه قرار گرفته است. این هورمون‌ها در تبدیل مرحله‌ی پار به اسمولت در آزاد

[۱*] دانشیار گروه علوم پایه، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز
[۲] استاد گروه علوم درمانگاهی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز
[۳] دانش‌آموخته کارشناسی‌ارشد، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز
E-mail: fatemi_r@scu.ac.ir (نویسنده مسئول)

ماهیان و در دگردیسی پس از تخم‌گشایی بسیاری از ماهیان استخوانی نقش دارند (ستاری ۱۳۸۹). هورمون‌های تیروئیدی وظایف ضروری در تنظیم نمو جنین، متابولیسم و هم‌چنین نقش مهمی در تنظیم فشار اسمزی مایع خارج سلولی ماهی بر عهده دارند (Hinton and Di Giulio 2008).

برخی از آلاینده‌ها در محیط زیست آبزیان، مانند بی‌فنیل‌پلی‌کلرینه یا دیگر هیدروکربن‌های آروماتیک پلی‌هیدروژنه در تنظیم سیستم هورمون‌های تیروئیدی اختلال ایجاد می‌کنند (Kirubagarana and Joy 1989). مطالعات پیشین اثبات کرده‌اند که آلودگی‌های محیطی می‌تواند منجر به نقص در عملکرد غده‌ی تیروئید ماهی شوند (Coimbra 2005, Zhou 2000). مواد گواترزای قابل حل در آب، مانند پرکلرات به‌آسانی آب آشامیدنی را آلوده می‌کنند و پتانسیل بر هم زدن سیستم هورمون‌های تیروئیدی را دارند (Brechner 2000). هم‌چنین برخی دیگر از مواد شیمیائی محیطی، از قبیل بخشی از نفت که در آب حل می‌شود، آلومینیوم، سرب و کادمیوم، باعث کاهش سطوح هورمون‌های تیروئیدی در حال گردش و فعالیت ۵- مونودیدیناز کبدی می‌شوند (Hinton and Di Giulio 2008).

با توجه به اثرات آلاینده‌ها بر عملکرد غده‌ی تیروئید و ابهاماتی که در خصوص نقش این هورمون‌ها در ماهی کپور معمولی وجود دارد و از آن‌جایی که حذف یا ممانعت از فعالیت هورمون‌ها یکی از روش‌های مطالعه و آگاهی از آثار آن‌ها می‌باشد، مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی اثر کم‌کاری تجربی غده‌ی تیروئید و درک بهتر تأثیر هورمون‌های متابولیک تیروئید بر برخی پارامترهای بیوشیمیایی خون انجام گردید. بنابراین از داروی پروپیل تیواوراسیل که یک داروی ضد تیروئیدی قوی است، به منظور القای کم‌کاری تیروئید استفاده شد (Cooper 2005).

روش کار

در این مطالعه از ۱۲۰ قطعه‌ی ماهی کپور معمولی در محدوده‌ی وزنی ۲۰۰-۱۵۰ گرم استفاده گردید. ماهی‌ها تحت شرایط روشنایی و تاریکی یکسان (۱۱ ساعت روشنایی و ۱۳ ساعت تاریکی) و در دمای حدود ۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد و pH=۷ به مدّت ۶۰ روز نگهداری شدند. ماهی‌ها به طور تصادفی در چهار گروه ۳۰ تایی تقسیم‌بندی شدند. نحوه‌ی تغذیه‌ی گروه‌ها یکسان بود و به ترتیب به آب آکواریوم گروه‌های A، B، C و D مقادیر صفر، ۳، ۹ و ۲۷ میلی‌گرم بر لیتر پروپیل تیواوراسیل (ایران هورمون) اضافه و آب و داروی موجود در آکواریوم‌ها هر سه روز یک بار تعویض شد (Van der van et al. 2005). پس از گذشت یک ماه، در هر تیمار از ۱۵ قطعه ماهی خون‌گیری به عمل آمد و هم‌زمان مصرف دارو نیز، در باقی‌مانده‌ی ماهی‌ها (از هر گروه ۱۵ قطعه)، قطع شد ولی پرورش آن‌ها در شرایط مشابه قبل، ادامه یافت و پس از سپری شدن یک ماه دیگر از باقی‌مانده‌ی ماهیان هر گروه خون‌گیری به عمل آمد. کلیه‌ی گروه‌ها به صورت روزانه از نظر علایم بالینی مورد بررسی قرار گرفتند. در تمامی موارد خون‌گیری از ورید ساقه‌ی دمی به عمل آمد و سرم حاصله پس از سانتریفوژ و قرار گرفتن در میکروتیوب‌های مجزا تا زمان اندازه‌گیری پارامترها در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. هورمون‌های تیروئیدی T3 و T4، تری‌گلیسرید، کلسترول تام، HDL-c، LDL-c، اوره و گلوکز در سرم حاصل از هر دو مرحله از نمونه‌گیری از ماهیان اندازه‌گیری شد. وزن ماهیان نیز در زمان نمونه‌گیری اندازه‌گیری گردید.

روش اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی

در این مطالعه هورمون‌های تیروئیدی تیروکسین (T4)، تری‌یدوتیرونین (T3)، تری‌گلیسرید (TG)، کلسترول تام (TC)، HDL-c، گلوکز و اوره در سرم اندازه‌گیری و مقدار LDL-c آن محاسبه شد. هورمون‌های تیروئیدی با

استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی شرکت پادتن گستر پویا به روش الیزا مورد سنجش قرار گرفتند و جذب نوری نمونه‌ها توسط دستگاه خوانش الایزا (Dynatech) خوانده شد. سطح TG و TC به روش آنزیمی، HDL-c به روش رسوبی-آنزیمی، اوره به روش UV و گلوکز به روش گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شدند و در تمامی موارد از کیت‌های آزمایشگاهی شرکت پارس آزمون استفاده و نتایج توسط دستگاه فتومتر (Convergyes 100، ساخت آلمان) خوانده شد. هم‌چنین مقدار LDL-c با استفاده از فرمول فریدوال به شرح زیر اندازه‌گیری گردید (Friedewald 1972).

$$LDL\text{-}c = TC - (TG/5 + HDL\text{-}c)$$

روش آماری

نتایج به دست آمده در این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS -۱۶ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار (Mean±SEM) بیان شده است . برای بررسی اختلاف بین گروه‌ها از آزمون ANOVA و پس آزمون توکی استفاده شد و به منظور مقایسه‌ی هر پارامتر در مرحله‌ی اول و دوم، از آزمون تی استفاده گردید. در مواردی که P<۰/۰۵ بود اختلاف از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

الف) تغییرات رفتاری: در گروه D که بیشترین دوز پروپیل تیواوراسیل را دریافت کرده بود، در مرحله‌ی دوم (ماه دوم) کاهش تحرک ظاهری مشهود بود و این گروه نسبت به تحریکات پاسخ کم‌تری نشان می‌داد. همان گونه که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، در مرحله‌ی اول و دوم میانگین وزن بین گروه‌های کنترل و تیمار تفاوتی را نشان نداد (P>۰/۰۵).

ب) تغییرات هورمونی: در مرحله‌ی اول در سطح هورمون‌های تیروئیدی تفاوتی مشاهده نشد؛ ولی در مرحله‌ی دوم T4 در تمامی گروه‌های تحت تیمار کاهش یافت (P<۰/۰۱)؛ به طوری که مقدار آن در هر سه گروه تحت تیمار با پروپیل تیواوراسیل نسبت به گروه کنترل کم‌تر بود (P<۰/۰۱). این در حالی است که مقدار T3 در این مرحله هم در گروه‌های تیمار و هم در گروه کنترل افزایش یافت (P<۰/۰۰۱). در مرحله‌ی دوم مقدار T3 در گروه C بیشتر از دو گروه کنترل و D بود (P<۰/۰۵).

تغییرات فاکتورهای بیوشیمیایی سرم: مقدار تری‌گلیسرید در مرحله‌ی اول در گروه‌های B و C به صورت معنی‌داری از گروه‌هایA بیشتر بود (P<۰/۰۰۱) ولی با کاهش آن در مرحله‌ی دوم در این دو گروه (P<۰/۰۱)، سطح آن در این مرحله در گروه‌های کنترل و تیمار فاقد اختلاف معنی‌دار شد (P>۰/۰۵). بیشترین مقدار کلسترول تام در مرحله‌ی اول و کم‌ترین مقدار آن در مرحله‌ی دوم در گروه کنترل مشاهده شد؛ هرچند اختلاف آن با سایر گروه‌ها در هر دو مرحله از نظر آماری معنی‌دار نبود (به ترتیب P=۰/۰۷۷ و P=۰/۰۷۶). هم‌چنین سطح کلسترول تام در مرحله‌ی دوم با کاهش همراه بود که این کاهش در گروه‌های A، C و D معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۱). غلظت HDL-c در مرحله‌ی اول بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (P>۰/۰۵) و در مرحله‌ی دوم به شدت از مقدار آن در تمامی گروه‌ها کاسته شد (P<۰/۰۰۱). در این مرحله، غلظت HDL-c در گروه B بیشتر از گروه‌های A و D بود (P<۰/۰۵). در مرحله‌ی اول و در مرحله‌ی دوم مقدار LDL-c در بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری نداشت (P>۰/۰۵) ولی در مرحله دوم در مقایسه با مرحله‌ی اول در گروه‌های تیمار افزایش یافت که این افزایش در گروه‌های C و D معنی‌دار بود (P<۰/۰۱).

مقدار گلوکز در مرحله‌ی اول در گروه‌های تحت مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشت (P>۰/۰۵). در مرحله‌ی دوم مقدار گلوکز در گروه‌های B و D با افزایش معنی‌دار نسبت به مرحله‌ی اول همراه بود (P<۰/۰۵). هم‌چنین مقدار گلوکز در مرحله‌ی دوم در گروه C کم‌تر از گروه A بود (P<۰/۰۵).

جدول ۱: میانگین (±SEM) وزن، T3، T4، کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL-c، LDL-c اوره و گلوکز به دنبال یک ماه تیمار (مرحله‌ی اول) و سپس یک ماه عدم تیمار (مرحله‌ی دوم) با دوزهای مختلف پروپیل تیواوراسیل در ماهی کپور معمولی

	مرحله اول				مرحله دوم			
	A	B	C	D	A	B	C	D
وزن(g)	۱۷۹±۸/۵	۱۸۴±۱۰	۱۷۹±۱۴	۱۷۴±۵/۹	۱۶۶±۸/۴	۱۷۱±۱۰	۱۷۰±۱۲	۱۵۶±۵/۴
T4 (ng/ml)	۳۵±۲/۸	۳۱±۲/۶**	۳۹±۳/۴***	۳۵±۲/۸***	۳۶±۷/۸b	۱۰±۶/۶a	۶/۸±۴/۷a	۱۰±۴/۲a
T3 (ng/ml)	۱/۱±۰/۰۴***	۱/۱±۰/۰۵***	۱/۲±۰/۰۵***	۱/۰۵±۰/۰۴***	۱/۷±۰/۰۵ab	۲/۳±۰/۱۷bc	۲/۵±۰/۲۲c	۱/۵±۰/۱۷a
TG (mg/dl)	۲۶۰±۲۲a	۳۷۴±۱۷ b***	۳۵۲±۴۱b**	۲۷۶±۱۹ab	۲۵۴±۲۱	۲۵۶±۱۸	۲۱۵±۲۰	۲۴۹±۲۱
TC (mg/dl)	۳۲۲±۱۵***	۲۴۶±۳۵	۲۹۳±۱۴***	۲۶۶±۱۵***	۱۵۸±۸/۴	۱۹۴±۱۱	۱۷۶±۹/۶	۱۶۹±۱۱
HDL-c (mg/dl)	۱۹۱±۱۵***	۱۶۵±۱۴***	۲۰۲±۱۸***	۱۷۹±۱۰***	۲۵±۳/۸a	۶۴±۷/۲b	۴۷±۵/۵ab	۳۱±۶/۶a
LDL-c (mg/dl)	۸۲±۲۴	۵۲±۳۷	۳۰±۹/۸**	۳۶±۱۰**	۸۲±۸/۱	۷۸±۱۰	۸۵±۹/۵	۸۸±۱۰
گلوکز (mg/dl)	۱۵۰±۱۴	۱۱۹±۵/۶**	۱۲۹±۷/۴	۱۳۵±۷/۲*	۱۷۵±۹/۴b	۱۶۲±۱۲ab	۱۳۴±۸/۲a	۱۶۶±۱۳ab
اوره (mg/dl)	۶±۰/۶۳a	۱۳±۰/۸c	۱۰±۰/۵۸b	۵/۳±۰/۴۱a***	۷/۳±۱/۳a	۱۲±۰/۷۳ab	۱۰±۱/۱a	۱۷±۲/۲b

*، **، *** به ترتیب نشان دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار بین مرحله‌ی اول و دوم با P کوچک‌تر از ۰/۰۵، ۰/۰۱ و ۰/۰۰۱ است.

به آب گروه‌های A، B، C و D به ترتیب صفر، ۳، ۹ و ۲۷ میلی‌گرم بر لیتر پروپیل تیو اوراسیل اضافه شد. T4: تیروکسین، T3: تری‌یدوتیرونین، TC: کلسترول‌تام، حروف لاتین متفاوت نشان دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها است (P<۰/۰۵).

مقدار اوره در مرحله‌ی اول در گروه‌های B و C به صورت معنی‌داری از دو گروه A و D بیشتر بود (P<۰/۰۵) و در مرحله‌ی دوم در مقایسه با مرحله‌ی قبل در گروه D شدیداً افزایش یافت (P<۰/۰۰۱)؛ به گونه‌ای که مقدار آن در این گروه به صورت معنی‌داری از گروه‌های A و C ، بیشتر شد (P<۰/۰۵). سطح اوره در این گروه از گروه B نیز، بیشتر بود؛ هر چند اختلاف این دو گروه معنی‌دار نبود (P=۰/۰۶).

بحث

پروپیل تیواوراسیل سنتز هورمون‌های تیروئیدی را با جلوگیری از اتصال ید به تیروزین‌ها و ممانعت از جفت شدن یدوتیروزین‌ها، مهار می‌نماید . هم‌چنین از تبدیل محیطی T4 به T3 جلوگیری می‌کند (شهراز و غازیانی ۱۳۸۲، Dong 2009). مشخص شده است که پروپیل تیواوراسیل در موش صحرایی باعث کاهش غلظت T3 و T4 سرمی و ید (Takayama et al. 2004) و در ماهی گورخری[1] باعث کاهش سطوح در گردش T3 و T4 می‌شود (Van der van et al. 2005). در کم‌کاری تیروئید در ماهی آناباس[2]، در اثر تجویز پروپیل تیواوراسیل به مدت ۱۰ روز، غلظت T3 به میزان ۷۹/۶٪ کاهش می‌یابد (Varghese and Oommen 1999). استفاده از هورمون رشد ترانس ژنیک و افزودن T3 و یا پروپیل تیواوراسیل به جیره‌ی غذایی قزل‌آلاهای جوان، بعد از گذشت ۸۴ روز در گروه دریافت کننده‌ی پروپیل تیواوراسیل سطح T3 پلاسما را کاهش می‌دهد؛ ولی در سطح T4 پلاسمایی بین گروه‌های تیمار شده با T3 یا پروپیل تیواوراسیل تفاوتی وجود نداشته است (Kang and Delvine 2003). از آن‌جایی که تولید هورمون‌های تیروئیدی بیشتر از آزاد شدن آن‌ها تحت تأثیر تیوآمیدها قرار می‌گیرند، شروع اثر این هورمون‌ها آهسته و معمولاً ۴-۳ هفته زمان مورد نیاز است تا ذخایر T4 به اتمام برسد (Dong 2009)، بنابراین، احتمال دارد طی یک ماه اول، علی‌رغم این که تولید هورمون‌ها کاهش یافته است، هم‌چنان ذخایر هورمونی در سطحی باشند که برای حفظ سطح هورمون‌های T3 و T4 کافی بوده است، ولی در مرحله‌ی دوم، احتمالاً ذخایر هورمونی کاهش یافته و در نتیجه، همان گونه که در جدول ۱ نیز مشهود است، سطح T4 در هر سه گروه تیمار با کاهش قابل توجه همراه شده است. لازم به ذکر است که در کمبود نسبی ید که برای تولید هومون‌های تیروئیدی ضروری است، هم‌چنان مقدار زیادی T3 از T4 تولید می‌شود و در واقع افزایش تولید T3 باعث غلبه بر کاهش سطح T4 می‌گردد (Guyton and Hall 2011). این وضعیتی است که در مرحله‌ی دوم در گروه C قابل مشاهده است؛ هرچند در مرحله‌ی دوم سطح T3 در تمامی گروه‌ها از جمله گروه کنترل افزایش یافته است و بنابراین احتمالاً این افزایش ناشی از عوامل دیگری، از جمله تغییر سن ماهی‌ها می‌باشد. از طرف دیگر، مقدار T3 ، علی‌رغم توجیه ذکر شده برای گروه C، در مرحله‌ی دوم در گروه D که بالاترین مقدار پروپیل تیواوراسیل را دریافت کرده، در پایین‌ترین مقدار بوده است. این موضوع، احتمالاً ناشی از اثر پروپیل تیواوراسیل در کاهش تبدیل T4 به T3 است (Dong 2009) که در دوز بالای پروپیل تیواوراسیل مشاهده شده است.

در مطالعه‌ی حاضر، استفاده از دوز بالای پروپیل تیواوراسیل هم‌چنین با کاهش تحرک ماهیان همراه بود که در ماهی گورخری نیز، اثر مشابهی به دنبال استفاده از پروپیل تیواوراسیل مشاهده شده است (Van der van et al. 2005). در انسان نیز، کم‌کاری تیروئید باعث کاهش سرعت رفلکس‌های عصبی، کاهش تحریک‌پذیری، کاهش سرعت فعالیت عضلات و افزایش خواب می‌شود؛ در حالی که پرکاری تیروئید اثرات معکوسی را به دنبال دارد (Guyton and Hall 2011).

نقش هورمون‌های تیروئیدی در تنظیم بسیاری از وقایع متابولیکی در مهره‌داران به‌خوبی شناخته شده است. در

1- Zebrafish
2- *Anabas testudineus*

حیوانات خونسرد، این هورمون‌ها از طریق اثر بر آنزیم‌های اختصاصی مسیرهای متابولیک، واسطه‌های متابولیسمی را تنظیم می‌نمایند. هورمون‌های تیروئیدی دارای یک نقش اجازه دهندگی برای عملکرد سایر هورمون‌ها در تنظیم متابولیسم هستند (Peter and Oommen 1993, Plisetskaya et al. 1983). به نظر می‌رسد در ماهیان استخوانی هورمون‌های تیروئیدی تمام جنبه‌های متابولیسم لیپیدها شامل تولید، جابه‌جایی و تخریب را تحت تأثیر قرار دهند (Sheridan 1994). هم تغییرات کوتاه مدت و هم تغییرات بلند مدّت در واسطه‌های متابولیسم، توسط هورمون‌های تیروئیدی ایجاد می‌شود و تغییرات متابولیک توسط عوامل متغیر متنوعی، از قبیل مقدار هورمون، گونه، سن حیوان، دمای محیط، فصل، وضعیت تغذیه‌ای و نوع بافت هدف، تحت تأثیر قرار می‌گیرد (Oommen et al. 1999).

مطالعاتی که در حیوانات خونسرد در مورد اثر هورمون‌های تیروئیدی بر متابولیسم لیپیدها انجام شده است، پیشنهاد کننده‌ی اثرات لیپوژنیک و هم‌چنین اثرات لیپولیتیک این هورمون‌ها به همراه اثر بر تحرک لیپیدها (جابه‌جا نمودن) توسط هورمون‌های تیروئیدی می‌باشد (Sheridan et al. 1994, Sheridan and His Kao 1998). یکی از آنزیم‌هایی که تحت تأثیر هورمون‌های تیروئیدی قرار می‌گیرد، آنزیم مالیک است که مهم‌ترین آنزیم درگیر در سنتز اسیدهای چرب می‌باشد و این آنزیم یک مدل برای مطالعه‌ی اثر هورمون‌های تیروئیدی است. فرم سیتوزولیک این آنزیم در بافت‌های مختلف، خصوصاً کبد مهره‌داران وجود دارد و به‌شدّت به غلظت هورمون‌های تیروئیدی خون پاسخ می‌دهد (Goodridage 1983). در ماهی آناباس (*Anabas testudineus*) یک اثر وابسته به دوز در فعالیت آنزیم مالیک در پاسخ به هورمون‌های تیروئیدی مشاهده شده است. به طوری که استفاده از مقادیر اندک T3 اثر بیشتری بر کاهش فعالیت این آنزیم داشته ولی مقادیر بالاتر T3 به میزان کم‌تری فعالیت آنزیم را کاهش داده است. هم‌چنین استفاده از پروپیل تیواوراسیل باعث افزایش فعالیت این آنزیم می‌گردد (Varghese and Oommen 1999). NADP- ایزوسیترات دهیدروژناز آنزیم دیگری است که در بیوسنتز اسیدهای چرب دارای نقش است. فعالیت این آنزیم در پاسخ به پروپیل تیواوراسیل در ماهیAnabas کاهش یافته و فعالیت گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز که در تأمین NADPH برای بیوسنتز احیای اسیدهای چرب مشارکت می‌کند، با تجویز پروپیل تیواوراسیل افزایش و با تجویز T3 کاهش یافته. هم‌چنین گزارش شده است که تیمار طولانی مدت با T3، گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز را مهار می‌کند (Varghese and Oommen 1999). با توجه به این مطالب، مشخص می‌گردد که تغییرات سطح هورمون‌های تیروئیدی و هم‌چنین استفاده از پروپیل تیواوراسیل به صورت وابسته به دوز بر آنزیم‌های مختلفی که در مسیر تولید اسیدهای چرب مشارکت می‌نمایند، اثر گذاشته و فعالیت این آنزیم‌ها را تحریک و یا مهار می‌کنند و همین امر می‌تواند توجیه کننده‌ی افزایش شدید سطح تری‌گلیسرید در گروه‌های B و C در مرحله‌ی اول مطالعه باشد.

در مطالعه‌ی Varghese و Oommen در سال ۱۹۹۹ تزریق پروپیل تیواوراسیل و هم‌چنین T3 باعث کاهش فعالیت آنزیمHMG- کوآ ردکتاز شده که آنزیم محدود کننده‌ی سرعت بیوسنتز کلسترول است. مطالعه روی حیوانات خون‌گرم نیز، نشان داده است که هورمون‌های تیروئیدی در شرایط مختلف باعث غیرفعّال شدن و سپس القای HMG- کوآ ردکتاز می‌شوند (Hoch 1988). به طور کلی هورمون‌های تیروئیدی، به عنوان هورمون‌هایی محسوب می‌شوند که عمدتاً در فرآیندهای کاتابولیک لیپیدها مشارکت می‌نمایند (Sheridan 1998)؛ به طوری که غیرفعّال نمودن غده‌ی تیروئید از طریق رادیو تیروئیدکتومی باعث افزایش چربی شکمی می‌شود (Noris and Carr 2006) و تیروئیدکتومی شیمیایی در ماهیان دهان گرد با استفاده از پروپیل تیواوراسیل، باعث تخلیه یا تجمع چربی در کبد می‌گردد (Plisetskaya et al. 1983). در مطالعه‌ی Varghese و Oommen در سال ۱۹۹۹ استفاده

از پروپیل تیواوراسیل باعث افزایش کلسترول تام، LDL+VLDL و کاهش T4 شد و استفاده از T3 در ماهیانی که همزمان تحت تأثیر پروپیل تیواوراسیل قرار گرفته بوده‌اند، باعث کاهش نسبت کلسترول تام، LDL+VLDL و افزایش تری‌گلیسرید شده است. در مطالعه فوق مقادیر HDL-c به دنبال استفاده از پروپیل تیواوراسیل و یا T3 تغییر قابل توجهی نداشته است.

در مطالعات مختلفی، اوره در ماهی به عنوان یک ماده‌ی دفعی حاصل از نیتروژن اندازه‌گیری شده است (Kaushik et al. 2011, Lizhu and Minying 1991). Kaushik در سال ۱۹۸۰ در مطالعه روی دفع نیتروژن (آمونیاک و اوره) در کپور معمولی و قزل‌آلای رنگین‌کمان که در شرایط تغذیه‌ای متفاوتی قرار داشتند، نشان داد که در عرض یک هفته پس از گرسنگی، دفع نیتروژن آندوژن تثبیت می‌گردد و یک هفته لازم است تا بعد از تغییر ریتم غذایی، الگوی دفع روزانه‌ی نیتروژن ایجاد شود و میزان دفع روزانه‌ی نیتروژن ارتباط مستقیمی با میزان مصرف نیتروژن در کپور و ماهی قزل‌آلا دارد. افزایش اوره‌ی خون به دنبال مصرف پروپیل تیواوراسیل به عنوان یکی از عوارض مصرف این دارو در اثر عوارض کلیوی در انسان گزارش شده است (Fang and Huang 1998). هم‌چنین در مطالعه‌ای که روی موش صحرایی انجام شد، نشان داده شد که میزان آنزیم‌های سیکل اوره در شرایط هایپوتیروئیدیسم افزایش پیدا می‌کند و ظرفیت کبدی برای تولید اوره بیشتر می‌شود؛ در حالی که در حیوانات هیپرتیروئید شده وضعیت پیچیده است و ظرفیت کبدی تولید اوره تغییر نمی‌کند؛ هر چند تغییراتی در برخی آنزیم‌ها و متابولیت‌ها رخ می‌دهد. محققان مطالعه فوق پیشنهاد کرده‌اند که شاید میزان پروتئولیز در هایپوتیروئیدیسم بیشتر شده باشد و بنابراین باعث افزایش تولید آمونیاک و نهایتاً اوره شده باشد که این نتایج ممکن است ناشی از افزایش گلوکاگون یا cAMP باشد که باعث افزایش توانایی کبد در تولید اوره می‌شوند (Marti 1988). به علاوه، هیپوتیروئیدیسم با کاهش ترشح هورمون رشد نیز همراه است که باعث کاهش استفاده از اسیدهای آمینه برای پروتئین‌سازی می‌شود (Guyton and Hall 2011). بنابراین افزایش اوره‌ی خون در گروه‌های تحت تیمار در مطالعه‌ی حاضر ممکن است ناشی از اثرات جانبی پروپیل تیواوراسیل و یا تأثیر هیپوتیروئیدیسم در به کارگیری اسیدهای آمینه و متابولیسم پروتئین‌ها باشد.

مطالعات نشان داده است که در دهان گردان و موش صحرایی به دنبال افزایش هورمون‌های تیروئیدی مقدار گلوکز خون کم‌تر می‌شود و با کاهش هورمون‌های تیروئیدی افزایش می‌یابد (Plisetskaya et al. 1983, Rosebrough et al. 1988). به طور کلی هورمون‌های تیروئیدی تمام جنبه‌های متابولیسم کربوهیدرات‌ها را افزایش می‌دهند و باعث افزایش جذب و اکسیداسیون گلوکز می‌شوند (Guyton and Hall 2011)؛ این نتایج با مطالعه‌ی حاضر که به دنبال مصرف پروپیل تیواورسیل کاهش سطح گلوکز دیده شده، هم‌خوانی ندارد. در مطالعه‌ای که روی Zebrafish انجام شده، مصرف پروپیل تیواوراسیل باعث تخلیه‌ی گلیکوژن کبدی گردیده است (Van der van et al. 2005). کاهش سطح گلوکز خون به دنبال تیمار با پروپیل تیواوراسیل در این مطالعه، ممکن است ناشی از کاهش جذب کربوهیدرات از روده‌ها باشد؛ چرا که هورمون‌های تیروئیدی جذب کربوهیدرات‌ها را افزایش می‌دهند (Guyton and Hall 2011).

نشان داده شده است که سطح مناسب هورمون‌های تیروئیدی برای رشد و تولید مناسب حائز اهمیت است؛ به گونه‌ای که کم‌کاری و پرکاری تیروئید، هر دو باعث کاهش رشد می‌شوند (Guyton and Hall 2011). بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، میانگین وزن بین گروه‌های کنترل و تیمار تفاوتی را نشان نداد. بنابراین تغییرات وزنی در این مطالعه یک روند افزایشی نداشته است که این حالت در تمامی گروه‌ها (حتی گروه شاهد) وجود داشته است. در چنین شرایطی نمی‌توان تغییرات وزنی را به عنوان شاخصی برای بررسی عملکرد پروپیل تیواوراسیل یا کم‌کاری تیروئید به کار برد. احتمالاً دلیل

عدم رشد کافی ماهی‌ها در همه گروه‌ها کم بودن دمای آب (کاهش متابولیسم و اشتهای ماهی) و یا مصرف نکردن غذای کافی به دلیل شرایط خاص آکواریوم بوده است. در واقع غذای مصرفی در ماهی برای تأمین انرژی نگهداری و رشد مورد استفاده قرار می‌گیرد. احتمالاً ماهی‌ها در حد نیاز نگهداری غذا مصرف کرده‌اند و افزایش رشدی صورت نگرفته است. این موضوع در مورد ماهی کپور معمولی که اصولاً در شرایط استخرهای خاکی پرورش داده می‌شود، امری طبیعی است؛ زیرا شرایط آکواریوم، معمولاً به دلیل تراکم بالا و تغییرات فاکتورهای فیزیکوشیمیایی آب، برای رشد طبیعی ماهی‌ها مناسب نیست.

در مجموع براساس یافته‌های این مطالعه، استفاده از پروپیل‌تیوراسیل به عنوان مهارکننده فعالیت غده تیروئید در ماهی کپور معمولی باعث مهار تأخیری ترشح T4 و افزایش جبرانی T3 می‌شود . هم‌چنین بر برخی از پارامترهای بیوشیمیایی خون نیز به صورت وابسته به دوز اثر می‌گذارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بدین وسیله مراتب سپاس خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز که هزینه‌ی انجام این تحقیق را در قالب پایان‌نامه‌ی دانشجویی تأمین نمود، اعلام می‌دارند.

منابع

دزفولیان، عبدالرحمن و شریعت‌زاده، سیدمحمدعلی (۱۳۸۶). بافت‌شناسی. چاپ اول، انتشارات آییژ، صفحات ۶۷۲-۶۶۵.

ستاری، مسعود (۱۳۸۹). ماهی‌شناسی (۱) (تشریح و فیزیولوژی). جلد اول، چاپ سوم، نشر حق‌شناس، رشت، صفحات ۲-۱.

شهراز، سعید و غازیانی، طاهره (۱۳۸۲). ایران فارما. چاپ دوم، مؤسسه‌ی فرهنگی انتشارات تیمور: طیب، تهران، صفحه ۶۰۴.

Brechner, R.J.; Parkhurst, G.D.; Humble, W.D.; Brown, M.B. and Herman, W.H. (2000). Ammonium percholorate contamination of Colorado revier drinking water is associated with abnormal thyroid function in new born in Arizona, Journal of Occupation Environmental Medicine, 47(8): 772-782.

Coimbra, A.M.; Reis-Henriques, M.A. and Darras, V.M. (2005). Circulating thyroid hormone levels and iodothyronine deiodinase activites in nile tilapia (*Oreochromis Niloticus*) following dietary exposure to endosulfan and aroclor 1254, Toxicology and Pharmacology,141(1): 8-14.

Cooper, D.S. (2005). Anti thyroid drug. The New Englad Journal of Medicine. 352: 905-917.

Dong, B.E. (2009). Thyroid Physiology. In: G.Katzung, B.E., B.Master, Trevor A.N, (Eds), Basic And Clinical Pharmacology.11 Edition, MC Graw Hill, International Edition, pp: 643.

Fang, J.T. and Huang, C.C. (1998). Propylthiouracil-induced acute interstitial nephritis with acute renal failure requiring haemodialysis: successful therapy with steroids. Nephrology, Dialysis, Transplantation, 13(3): 757-758.

Friedewald, W.T.; Levy, R.I. and Fredrickson, D.S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholestrole in plasma, without ues of the preparative ultracentrifuge, Clinical Chemistry, 18 (6): 499-502.

Geven, E.J.; Nguyen, N.K.; van den Boogaart, M.; Spanings, F.A.; Flik, G. and Klaren, P.H. (2007). Comparative thyroidology: thyroid gland location and iodothyronine dynamics in Mozambique tilapia (*Oreochromis mossambicus* Peters) and common carp (*Cyprinus carpio* L.) Journal of Exprimental Biology. 10(22): 4005-4015.

Geven, E.J.; Flik, G. and Klaren, P.H.M. (2009). Central and peripheral integration of interrenal and thyroid axes signals in common carp (*Cyprinus carpio* L.). The Journal of Endocrinology. 200 (1): 135-143.

Goodridage, A.G. (1983). Regulation of malic enzyme in hepatocytes in culture: A modle system for analyzing the mechanism of action of thyroid hormone. In: Oppenheimer JH, Samuels HH, editors. Molecular Basis of thyroid Hormone Action. New York: Academic Press. pp: 245-263.

Guyton, A.C. and Hall, J.E. (2011). Text Book of Medical Physiology, 11th ed, W.B.Saunder Company, United States Of America, PP: 931-941.

Hinton, D.A. and Di Giulio, R.T. (2008). The Toxicology of Fishe, CRC Press, London, pp: 476-477.

Hoch, F.L. (1988). Lipis and thyroid hormones. progress in lipid Research. 27(3): 199-270.

Kang, D.Y. and Delvine, R.H. (2003). Effect of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (T3) and 6-n-propyl-2-thiouracil (PTU) on growth of GH-transgenic coho salmon on *Oncorhynchus Kitsutch*. Fish Physiology and Biochemistry. 29: 77-85.

Kaushik, S.A.; Dabrowski, K.O. and Luquet, P.I. (2011). Patterns of nitrogen excretion and oxygen consumption during ontogenesis of common carp (*Cyprinus carpio*). Canadian Journal Fisheries and Aquatic Sciences. 63(6): 1405-1413. Abst.

Kaushik, S.J. (1980). Influence of nutritional status on the daily patterns of nitrogen excretion in the carp (*Cyprinus carpio* L.) and the rainbow trout (Salmo Gairdneri R.). Reproduction, Nutrition, Development, 20(6): 1751-1765. Abst.

Kirubagarana, R. and Joy, K.P. (1989). Toxic effects of mercurialis on thyroid function of the catfish, *claris batrachus* (L.). Ecotoxicology and Environmental Safety, 17(3): 265-271.

Lizhu, Z.X. and Minying, Z.H. (1991). Haematology studies on the garss carp II.year-round changes in serum electrolytes and urea nitrogen of fingerlings. Acta Hydrobiologica Sinica, 3: 220-226.

Marti, J.; Portoles, M.; Nacherl, J.I.; Cabo, J. and Jorda, A. (1988). Effect of thyroid hormone on urea bipsynthesis and related processes in rat liver. Endocrinology. 123(5): 2167-2174. Abst.

Noris, D.O. and Carr, A. (2006). Endocrine Disruption: Biological bases for health effects in eild life and humans, University Press. New York, pp: 21-23, 57, 476- 477.

Oommen, O.V.; Nair, P.; Baby, J.; Suresh Kumar, M.A. and Valamparampil, T.T. (1999). Thyroid in intermediary metabolism. In: Joy KP, Krishna A, Halder C, Editors. Comparative Endocrinology and Reproduction. pp: 585-599.

Peter, M.C. and Oommen, O.V. (1993). Stimulation of oxidative metabolism by thyroid hormones in propranolol/alloxan-treated bony fish, *Anabas testudineus* (Bloch). Journal of Exprimental Zoology. 266(2): 85-91.

Plisetskaya, E.; Nys, W.O. and Murat, J. (1983). Thyroid hormones in cyclostomes and fish and their role in regulation of intermediary metabolism. Comprative Biochemistry and Physiology partA: Physiology, 74(2): 179-187.

Rosebrough, J.; Mcmurtry, R. and Steele, N. (1988). Dietary propylthiouracil and 17 fl-estradiol benzoate implant effects on liver carbohydrate and lipid metabolism in chicks. Comprative Biochemistry and Physiology. 92(4): 659-665.

Sheridan, M.A. (1994). Regulation of lipid metabolism in poikilothermic vertebrates. Comprative Biochemistry and Physiology part B Biochemistry. 107(4): 495-508.

Sheridan, M.A. (1998). Lipid dynamics in fish: aspects of absorption transportation, deposition and mobilization. Comprative Biochemistry and Physiology part B Biochemistry, 90(4): 679-690.

Sheridan, M.A. and His Kao, Y. (1998). Regulation of metamorphosis-associated changes in the lipid metabolism of selected vertebrate. Integrative and Comparative Biology, 38(2): 350-368.

Takayama, S.A.; Aihara, K.I.; Onodera, T.A. and Akimoto, T.A. (2004). Antithyroid effects of propylthiouracil and sulfamono methoxin in rats and monkeys. Toxicology and Applied Pharmacology.Abst. 82(2): 191-199.

Van der van, L.T.; Brandhof, E.J.; Vos, J.H.; Power, D. M. and Wester, P.W. (2005). Effects of the antithyroid agent propylthiouracil in a partial life cycle assay with zebrafish. Environmental Science and Technology, 40(1): 74-81.

Varghese, S.H. and Oommen, O.V. (1999). Thyroid hormones regulate lipid metabolism in a teleost *Anabas testudineus* (Bloch). Comprative Biochemistry and Physilogy Part B, Biochemistry and Molecular Biology, 124(4): 445-450.

Zhou, H.T.; John-Alder, H.B.; Weis, J.S. and Weis, D. (2000). Thyroid dysfunction in mummichogs (*Fundulus Heteroclitus*) from a polluted habitat. Marine Environmental Research, 50(1-5): 393-397.

The effect of experimental hypothyroidism on some blood biochemical parameters of common carp

Fatemi Tabatabaei, S.R.[1]; Peyghan, R.[2] and Yusefvand, Sh.[3]

Received: 23.09.2012 Accepted: 8.06.2013

Abstract

Due to the effects of some pollutants on the thyroid gland function and to assess the effects of hypothyroidism on some blood biochemical parameters of common carps, this study was conducted. Fishes were divided into four groups of 30 each. The groups were treated by zero (control group), 3, 9 and 27 mg/L of propylthiouracil in water for one month. After 1 month, blood was taken from 15 fishes from each group and their weight, serum thyroid hormones, triglycerides, total cholesterol, HDL-c, LDL-c, glucose and serum urea urea were measured. For the reminder, the drug application was discontinued and the other halves of the fish were examined one month later, in the similar manner to the previous stage. In stage 1 (after one month) in comparison between different groups, thyroid hormones did not show significant difference ($p>0.05$), but in the second stage, T4 level was lower in the treatment groups in comparison with the control ($p<0.05$). T3 level in 3 and 9 mg/l groups were higher than 27 mg/L group and the control ($p<0.05$). The triglycerides level was higher in 3 and 9 mg/L groups compared to control group ($p<0.05$). HDL-c in the second stage in 3 mg/L group was higher than the control group and 27mg/L group ($p<0.05$). Glucose in the second stage was significantly lower in 9 mg/l group in comparaison with the control group ($p<0.05$). Urea also increased in the treated groups in comparison with the control ($p<0.05$). Accordingly, it is concluded that thyroid hormones had responded to the treatment with delay and their changes have affected the studied variables dependently.

Key Words: thyroid hormones, common carp, lipid, urea, glucose

1- Associate Professor, Department of Baisic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Iran

2- Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Iran

3- MSc. Grduated from Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz

Corresponding Author: Fatemi Tabatabaei, S.R., E-mail: fatemi_r@scu.ac.ir