

## اثر هورمون‌های تیروئید بر عملکرد محرک اتساع در ترشح اسیدوپپسین در معده موش صحرائی

فاطمه نبوی‌زاده رفسنجانی<sup>۱</sup>، دکتر صالح زاهدی اصل<sup>۲</sup> و دکتر محمدکاظم غریب ناصری<sup>۳</sup>

### خلاصه

هورمون‌های تیروئید بر میزان ترشح اسیدوپپسین معده اثر می‌گذارند. با توجه به این که چگونگی این امر بر ترشحات معده، کاملاً مشخص نشده است، در این مطالعه تجربی سعی شده است که مقدار اسیدوپپسین ترشح شده بوسیله معده اتساع یافته موش‌های صحرائی هیپرتیروئید و هیپوتیروئید با گروه کنترل مقایسه گردد. هر گروه شامل هشت موش صحرائی (N-mari Rats) با میانگین وزنی  $246/6 \pm 5/1$  گرم از جنس نر و ماده بود. جهت ایجاد هیپوتیروئیدی و هیپرتیروئیدی به ترتیب متی‌مازول ( $500$  میلی‌گرم در هر لیتر آب آشامیدنی) و تیروکسین ( $200$  میکروگرم در هر لیتر آب آشامیدنی) در اختیار حیوان قرار گرفت. قبل از انجام آزمایش حیوانات به مدت  $24$  ساعت از مصرف غذا محروم شدند ولی به آب دسترسی داشتند. حیوانات پس از بیهوشی با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم ( $50$  میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، تراکتوستومی و لاپاراتومی شده و برای جمع‌آوری ترشحات، کانونولی از طریق دئودنوم به معده وارد شد. مقدار ترشح اسید در اثر محرک اتساع (به ازای هر  $100$  گرم وزن بدن حیوان،  $1/5$  سانتی‌متر مکعب از محلول رینگر) با استفاده از دستگاه تیترا تور اتوماتیک در گروه‌های کنترل، هیپوتیروئید و هیپرتیروئید به ترتیب  $10/2 \pm 0/1$ ،  $8 \pm 0/2$  و  $14/6 \pm 1/9$  میکرومول در پانزده دقیقه به دست آمد که به طور معنی‌داری با هم اختلاف دارند ( $P < 0/0001$ ). مقدار ترشح پپسین با روش Anson تحت تأثیر محرک اتساع در گروه هیپوتیروئید و هیپرتیروئید به ترتیب  $4/4 \pm 0/5$  و  $9 \pm 0/4$  میکروگرم در پانزده دقیقه به دست آمد که به طور معنی‌داری با مقدار آن در گروه کنترل ( $6/1 \pm 0/1$  میکروگرم در پانزده دقیقه) متفاوت بود ( $P < 0/0001$ ). نتایج به دست آمده بر اساس میزان هورمون‌های TSH و تیروکسین در حیوانات نشان داد که افزایش و کاهش فعالیت غده تیروئید، مقدار ترشح اسیدوپپسین تحریک شده در اثر محرک اتساع را به ترتیب افزایش و کاهش معنی‌دار می‌دهد ( $P < 0/0001$ ).

واژه‌های کلیدی: هورمون‌های تیروئید، اسید معده، پپسین معده، اتساع معده، موش صحرائی

## مقدمه

هورمون‌های تیروئیدی بر اعمال اکثر بافت‌های بدن از جمله قلب و عروق (۵، ۱۱، ۲۴)، سیستم عصبی (۱۷، ۲۰، ۲۱)، کبد (۴)، رشد، تکامل و تولید مثل (۳، ۶) اثر می‌گذارند.

شواهدی مبنی بر این که هورمون‌های تیروئیدی ترشح اسیدوپسین معده را تغییر می‌دهند، پیدا شده است (۷، ۸). علاوه بر این در تحقیقی مشاهده گردیده که هورمون‌های تیروئیدی بر روی تعداد کل سلول‌های پاریتال اثر گذاشته، به طوری که تیروئیدکتومی، توده سلول‌های پاریتال را کاهش و تجویز تیروکسین توده سلول‌های پاریتال را افزایش داده است. بر اساس این مطالعه هورمون‌های تیروئیدی، روند بیوشیمیایی وابسته به رشد سلول‌ها را تحریک می‌کنند و در موش‌هایی که تیروکسین می‌گیرند، فعالیت میتوزی سلول‌ها، خصوصاً ناحیه کریپت‌های دستگاه گوارش زیاد می‌شود و این امکان افزایش فعالیت میتوزی سلول‌ها، برای سلول‌های پاریتال نیز وجود دارد. افزایش سلولی منجر به افزایش ترشحات اسید می‌گردد. تیروئیدکتومی باعث مهار فعالیت میتوزی سلول‌ها و مهار ترشح اسید می‌شود (۱۲).

علاوه بر این در مطالعه دیگری مشخص شده است که هورمون تیروکسین در تکامل معده نقش دارد (۲۲). این محققین نقش هورمون تیروکسین و کورتیکواسترون را با همدیگر بر روی ترشح اسیدوپسین معده موش صحرایی بررسی کرده‌اند، به طوری که با تزریق تیروکسین ترشح پپسین و اسید افزایش پیدا کرد، اما به دنبال آن با آدرنالکتومی موش‌ها، مقدار پپسینوزن و اسید به طور واضح کاهش یافت. دادن کورتیکواسترون به این حیوانات، مقدار اسیدوپسینوزن را زیاد نمود.

همچنین مشاهده کرده‌اند که تجویز تیروکسین و کورتیکواسترون با همدیگر اثر چشمگیری بر ترشح اسیدوپسین دارد (۱۳، ۲۲). موش‌هایی که با دادن پروپیل تیوراسیل، تیروکسین‌شان کم شده بود، مقدار ترشح اسیدوپسین در آنها کاهش یافته بود که با دادن تیروکسین این مشکل برطرف شد (۲۲).

محرک اتساع معده از طریق رفلکس واگی - واگی باعث تحریک ترشح اسیدوپسین معده می‌شود (۹). همچنین Paintal نشان داده است که فیبرهای آورانی که در اعصاب واگ قرار دارند می‌توانند بوسیله اتساع معده فعال شده و ترشحات اسیدوپسین را افزایش دهند (۱۶). در مرحله گاستریک ترشح معده، علاوه بر عصب واگ، استیل کولین از انتهای نورون‌های موضعی کولینرژیک نیز رها شده و بر روی گیرنده‌های خود در

سطح سلول‌های پاریتال و سلول‌های اصلی مستقر گردیده و باعث افزایش ترشح اسیدوپسین می‌شود (۱۵).

اتساعی که در اثر رفلکس واگی - واگی و نورون‌های موضعی داخلی ایجاد می‌شود، منجر به آزاد شدن گاسترین و هیستامین می‌شود که به نوبه خود یک اثر قوی بر ترشح اسید و اثر ضعیفی بر ترشح پپسین دارد. به طوری که کاربرد داروهای کولینومیمتیک این اثر را تقویت و آتروپین آن را مهار می‌کند (۲۳).

حال با توجه به اهمیت هورمون‌های تیروئیدی در امر ترشح اسیدوپسین معده و این که تاکنون در مورد اثر این هورمون‌ها بر ترشح اسیدوپسین معده همراه با محرک اتساع معده تحقیق نشده است و مکانیسم اثر این هورمون‌ها بر روی ترشحات معده کاملاً روشن نشده است، لذا در این مطالعه ترشح اسیدوپسین تحریک شده با محرک اتساع معده در موش‌های صحرایی هیپوتیروئید و هیپرتیروئید با گروه کنترل مقایسه شده است.

## روش کار

موش‌های صحرایی (N-mari Rats) مورد استفاده از هر دو جنس نر و ماده و در هر گروه هشت حیوان با میانگین وزنی  $246/6 \pm 5/1$  گرم در اطاق حیوانات دانشکده پزشکی اهواز تکثیر و با غذای استاندارد تغذیه شدند. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و دمای  $25 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند.

برای ایجاد هیپوتیروئیدی ۵۰۰ میلی‌گرم متی‌مازول در هر لیتر آب آشامیدنی حیوان حل و به مدت ۲۰ روز در اختیار آن قرار گرفت (۱۸). برای ایجاد هیپرتیروئیدی ۲۰۰ میکروگرم تیروکسین در هر لیتر آب آشامیدنی حل و به مدت ۳۵ روز (۱۲) در اختیار حیوان قرار گرفت. حیوانات گروه کنترل از آب معمولی استفاده می‌کردند. میزان مصرف آب آشامیدنی هر حیوان به طور متوسط  $3000$  در شبانه‌روز است.

قبل از انجام آزمایشات، حیوانات به مدت ۲۴ ساعت از مصرف غذا محروم ولی به آب دسترسی داشتند (۲۵). حیوانات پس از توزین با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش و پس از انجام تراکئوستومی، مری در ناحیه گردن با گره زدن بسته می‌شد (۲۵). پس از باز کردن شکم در خط میانی (شیاری به طول حدود ۲ سانتی‌متر)، یک لوله سیلیکون به قطر خارجی ۲/۵ میلی‌متر از طریق دئودنوم وارد معده شده و با یک گره در محل ثابت می‌گردید. جهت تخلیه محتویات باقی مانده احتمالی، معده را چند بار با یک تا دو میلی‌لیتر محلول رینگر ۳۷ درجه سانتی‌گراد

جهت حصول اطمینان از هیپوتیروئید و هیپرتیروئید شدن تمامی حیوانات، نمونه خون وریدی قبل از مصرف دارو از ورید دمی تحت بی‌هوشی با اثر و بعد از مصرف دارو در پایان آزمایش از ورید کلیه زیر بی‌هوشی عمومی، تهیه و سرم جدا شده آن در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شد و با روش رادیوایمونواسی و با استفاده از کیت‌های تجاری (شرکت کاشیار ایران)، هورمون‌های T4، TSH، اندازه‌گیری گردید. هموگلوبین و پپسین خالص از شرکت سیگما تهیه گردید.

مقادیر کمی ترشح اسیدوپپسین گروه‌ها به صورت Mean ± SE محاسبه و جهت مقایسه نتایج از روش‌های آماری آنالیز واریانس و آزمون Tukey استفاده و P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

### نتایج

نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که در گروه حیوانات هیپوتیروئید مقدار هورمون تیروکسین در مقایسه با قبل از مصرف داروی متی‌مازول، کاهش معنی‌دار پیدا کرد ( $P < 0/0006$ ) و در گروه هیپرتیروئید مقدار هورمون تیروکسین نسبت به حالت قبل از مصرف داروی تیروکسین افزایش معنی‌داری یافت ( $P < 0/0004$ ). در گروه حیوانات هیپوتیروئید غلظت هورمون TSH نسبت به قبل از مصرف داروی متی‌مازول افزایش معنی‌دار ( $P < 0/0002$ ) و در گروه هیپرتیروئید در مقایسه با قبل از مصرف داروی تیروکسین کاهش معنی‌دار نشان می‌دهد ( $P < 0/0001$ ) (جدول ۱).

مقایسه نتایج گروه کنترل و دو گروه هیپوتیروئید و هیپرتیروئید نشان می‌دهد که مقدار ترشح اسید پایه در زمان‌های ۱۵ و ۳۰ دقیقه در گروه هیپوتیروئید ( $0/2 \pm 3/3$  و  $0/3 \pm 3/3$  میکرومول در پانزده دقیقه) نسبت به گروه کنترل ( $0/1 \pm 4/5$  و

شستشو داده و برای رسیدن به وضعیت پایدار ۳۰ دقیقه به حیوان فرصت داده می‌شد (۱۹).

برای اندازه‌گیری ترشح اسید پایه، یک میلی‌لیتر محلول رینگر داخل معده وارد کرده پس از گذشت ۱۵ دقیقه یک میلی‌لیتر دیگر اضافه و محتویات معده تخلیه می‌شد و یک میلی‌لیتر از نمونه‌ها، در ظرف‌های مخصوص در دستگاه اسید تیتراور مدل TTT80 (رادیومتر دانمارک) قرار می‌گرفت (۱۴). پس از تعیین PH در حالی که نمونه به هم زده می‌شد، با کمک بورت اتوماتیک، هیدروکسید سدیم ۰/۱ نرمال اضافه و تیتراسیون نمونه تا PH نقطه ۷ انجام می‌شد و با استفاده از مقدار هیدروکسید سدیم مصرف شده طبق فرمول زیر مقدار اسید قابل تیتراسیون محاسبه و بر حسب میکرومول در ۱۵ دقیقه گزارش می‌شد:  $N1V1 = N2V2$  و سپس مقدار اسیدی که ترشح می‌شد از حاصل ضرب غلظت اسید تیترا شده در حجم کل تخلیه شده از معده به دست می‌آمد.

برای تعیین میزان ترشح اسید تحریک شده، بعد از آن که دو بار ترشح پایه اسید در زمان‌های ۱۵ و ۳۰ دقیقه اندازه‌گیری می‌شد، از زمان ۳۰ دقیقه تا زمان ۷۵ دقیقه هر ۱۵ دقیقه یک بار به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن حیوان با ۱/۵ سانتی‌متر مکعب تزریق مایع رینگر به داخل معده اتساع ایجاد می‌گردید (۱). در پایان هر ۱۵ دقیقه معده تخلیه و یک میلی‌لیتر از نمونه به روشی که در بالا گفته شد، تیترا می‌شد.

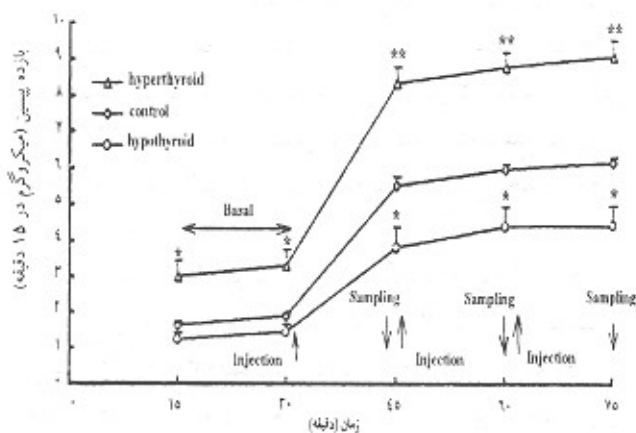
برای اندازه‌گیری پپسین نمونه‌ها از روش Anson (۲) استفاده شد. به طور خلاصه در این روش با استفاده از هموگلوبین به عنوان سوبسترا و آنزیم پپسین، ماده حاصل از واکنش این دو توسط اسپکتروفتومتر UV اندازه‌گیری شد. ضمناً برای رسم منحنی استاندارد از پپسین و هموگلوبین خالص استفاده گردید. مقدار پپسین موجود در نمونه از روی عدد خوانده شده در اسپکتروفتومتر و با مراجعه به منحنی استاندارد تعیین می‌گردید.

جدول ۱: مقایسه میزان هورمون تیروکسین و TSH در مطالعه ترشح اسیدوپپسین پایه و تحریک شده با محرک اتساع در موش‌های صحرایی

مورد مطالعه

خطای استاندارد ± میانگین				گروه
TSH بعد از پایان دوره ( $\mu\text{u/ml}$ )	TSH قبل از شروع دوره ( $\mu\text{u/ml}$ )	تیروکسین بعد از پایان دوره ( $\mu\text{g/dl}$ )	تیروکسین قبل از شروع دوره ( $\mu\text{g/dl}$ )	تعداد=۸
۰/۱۸±۰/۰۰۶	۰/۱۸±۰/۰۰۶	۱/۹±۰/۵	۱/۹±۰/۵	کنترل
۱/۹±۰/۳	۰/۱۷±۰/۰۰۵	۰/۰۱±۰/۰۰۱	۲/۴±۰/۳	هیپوتیروئید
۰/۱۵±۰/۰۰۱	۰/۱۸±۰/۰۰۳	۱۱/۵±۲/۶	۲/۱±۰/۴	هیپرتیروئید

شد و تا زمان ۷۵ دقیقه ادامه داشت، در گروه هیپوتیروئید ( $4/4 \pm 0/5$ )، ( $4/3 \pm 0/5$ ) و ( $3/8 \pm 0/5$ ) میکروگرم در پانزده دقیقه) نسبت به گروه کنترل ( $6/1 \pm 0/1$ )، ( $5/9 \pm 0/1$ ) و ( $5/5 \pm 0/2$ ) میکروگرم در پانزده دقیقه) کاهش معنی‌دار نشان می‌دهد ( $P < 0/01$ ). با توجه به نمودار شماره ۲ مشخص می‌گردد که ترشح پپسین پایه در زمان‌های ۱۵ و ۳۰ دقیقه در گروه هیپرتیروئید ( $3/3 \pm 0/4$ ) و ( $3 \pm 0/4$ ) میکروگرم در پانزده دقیقه) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل ( $1/6 \pm 0/9$ ) و ( $1/8 \pm 0/7$ ) میکروگرم در پانزده دقیقه) است ( $P < 0/01$ ) و به



نمودار ۲: میانگین تغییرات پپسین پایه و پپسین تحریک شده با محرک اتساع در موش صحرائی مورد مطالعه که گروه‌های هیپوتیروئید و هیپرتیروئید با گروه کنترل مقایسه شده‌اند.

$P < 0/001$ ،  $P < 0/05$

دنبال اتساع نیز گروه هیپرتیروئید در زمان‌های ۴۵ و ۶۰ و ۷۵ دقیقه دارای مقادیر ترشح پپسین بیشتری ( $9 \pm 0/4$ )، ( $8/1 \pm 0/4$ )، ( $8/1 \pm 0/4$ ) میکروگرم در پانزده دقیقه) در مقایسه با مقادیر ترشح پپسین گروه کنترل ( $6/1 \pm 0/1$ )، ( $5/9 \pm 0/1$ ) و ( $5/5 \pm 0/2$ ) میکروگرم در پانزده دقیقه) هستند ( $P < 0/0002$ ).

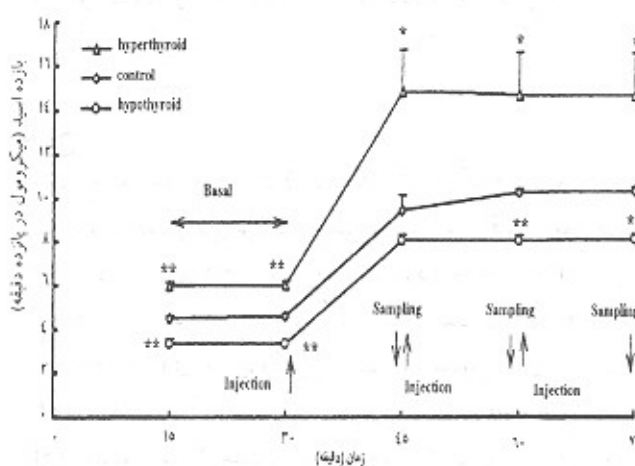
### بحث

از روی مقادیر هورمون‌های TSH و تیروکسین مشخص می‌شود، حیوانات مورد بررسی که متی‌مازول و یا تیروکسین مصرف کرده بودند، به ترتیب دچار هیپوتیروئیدی و هیپرتیروئیدی شده‌اند (جدول ۱).

در این مطالعه ترشح اسیدوپپسین در حالت پایه و در پاسخ به اتساع معده، در حیوانات‌های گروه کنترل با حیوانات‌های هیپوتیروئید و هیپرتیروئید مقایسه شده است. در گروه هیپوتیروئید، اگر چه اتساع معده موجب افزایش ترشح اسیدوپپسین نسبت به ترشح

نشان می‌دهد ( $P < 0/001$ )، به طور معنی‌داری کاهش

مقدار ترشح اسید تحریک شده با محرک اتساع که از زمان ۳۰ دقیقه بعد از شروع و تا زمان ۷۵ دقیقه ادامه داشت، در زمان ۴۵ دقیقه در گروه هیپوتیروئید نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نداشت. مقدار ترشح اسید در گروه هیپوتیروئید در زمان‌های ۶۰ و ۷۵ دقیقه ( $8/1 \pm 0/2$ ) و ( $8 \pm 0/2$ ) میکرومول در پانزده دقیقه) در مقایسه با گروه کنترل در همین زمان‌ها ( $10/3 \pm 0/2$ ) و ( $10/2 \pm 0/1$ ) میکرومول در پانزده دقیقه) کاهش معنی‌داری را نشان می‌داد ( $P < 0/0001$ ) (نمودار ۱).



نمودار ۱: میانگین تغییرات اسید پایه و اسید تحریک شده با محرک اتساع در موش صحرائی مورد مطالعه که گروه‌های هیپوتیروئید و هیپرتیروئید با گروه کنترل مقایسه شده‌اند.

$P < 0/001$ ،  $P < 0/05$

ترشح اسید پایه در زمان‌های ۱۵ و ۳۰ دقیقه در گروه هیپرتیروئید ( $6/07 \pm 0/1$ ) و ( $6/02 \pm 0/1$ ) میکرومول در پانزده دقیقه) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل ( $4/5 \pm 0/1$ ) و ( $4/6 \pm 0/1$ ) میکرومول در پانزده دقیقه) است ( $P < 0/0001$ ) و بدنبال اتساع، مقدار ترشح اسید در زمان‌های ۴۵ و ۶۰ و ۷۵ دقیقه در گروه هیپرتیروئید ( $14/6 \pm 1/9$ ) و ( $14/7 \pm 1/9$ ) میکرومول در پانزده دقیقه) در مقایسه با گروه کنترل در همین زمان‌ها ( $10/3 \pm 0/1$ )، ( $10/2 \pm 0/1$ ) و ( $9/5 \pm 0/6$ ) میکرومول در پانزده دقیقه) افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد ( $P < 0/02$ ) (نمودار ۱). نمودار ۲ نشان می‌دهد که مقدار پپسین پایه در زمان‌های ۱۵ و ۳۰ دقیقه در گروه هیپوتیروئید نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌دار نداشت.

مقدار پپسین تحریک شده با اتساع که از زمان ۴۵ دقیقه شروع

متابولیسم و ایجاد انرژی (ATP) دخالت دارند (۶)، بنابراین هرگونه کاهش و یا افزایش در غلظت این هورمون‌ها می‌تواند روند سنتز و ترشح اسیدوپپسین را مختل کند. احتمال چهارم این است که افزایش هورمون‌های تیروئیدی در گروه هیپرتیروئید حساسیت و پاسخ سلول‌های پاریتال و اصلی را به استیل‌کولین رها شده از فیبرهای واگ و به‌گاسترین و هیستامین رها شده از سلول‌های مربوطه، زیاد کرده و لذا باعث افزایش ترشح اسیدوپپسین شده باشد و عکس این حالت در گروه هیپرتیروئید اتفاق افتاده باشد. شواهدی دال بر این که ممکن است متی‌مازول بر ترشح اسیدوپپسین معده، مستقیماً اثر مهاری داشته باشد، وجود ندارد. البته احتمال این که هورمون‌های تیروئیدی بر روی سلول‌های گاسترینی و هیستامینی و حتی سوماتوستاتینی اثر بگذارد را نباید از نظر دور داشت که احتیاج به بررسی بیشتر دارد. با توجه به این که تاکنون، مقایسه ترشح اسیدوپپسین معده بدنبال محرک اتساع همراه با تغییرات هورمون‌های تیروئیدی انجام نگرفته است، نمی‌توان نتایج این مطالعه را با تحقیقات دیگر مقایسه کرد. اما نتایج این بررسی مشخص می‌کند که محرک اتساع در هر سه گروه کنترل، هیپوتیروئید و هیپرتیروئید باعث افزایش ترشح اسیدوپپسین نسبت به میزان ترشح پایه می‌شود، ولی در گروه هیپوتیروئید این افزایش در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر است. گروه هیپرتیروئید در مقایسه با گروه کنترل افزایش قوی‌تری را نشان می‌داد که این می‌تواند به دلیل اثر تغییرات مقادیر هورمون‌های تیروئیدی در گروه‌های مورد آزمایش باشد و هورمون‌های تیروئیدی احتمالاً از راه‌هایی که در بالا گفته شد، مقادیر ترشح اسیدوپپسین معده را تغییر می‌دهند. لذا جهت بررسی دقیق‌تر مکانیسم، پیشنهاد می‌شود که مطالعات هیستولوژیکی، هیستوشیمیایی از جمله، تعداد گیرنده‌های درگیر و یا اندازه‌گیری مقادیر استیل‌کولین، هیستامین و گاسترین رها شده انجام شود تا بتوان تفسیر دقیق‌تری به عمل آورد.

### سپاسگزاری

از مسؤولین محترم دانشکده پزشکی و گروه فیزیولوژی اعواز که در انجام این طرح همکاری نموده‌اند، صمیمانه تشکر می‌شود.

پایه گردید، ولی این افزایش در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر بود (نمودار ۱ و ۲). پاسخ ترشح اسیدوپپسین به محرک اتساع در گروه هیپرتیروئید قوی‌تر بوده و مقایسه این مقادیر با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد (نمودار ۱ و ۲).

در این مطالعه نیز احتمالاً اتساع از طریق رفلکس‌های واگی - واگی و موضعی کولینرژیک ترشح اسیدوپپسین را افزایش داده است (۷، ۱۵، ۱۶). طی یک مطالعه Grossman مشاهده کرده است که اتساع معده منجر به فعال شدن رفلکس‌های موضعی کولینرژیک گاستروگاستریک، پیلورو - فونددیک و پیلورو - پیلوریک می‌شود که رفلکس پیلورو - پیلوریک باعث افزایش آزاد شدن گاسترین و نهایتاً افزایش ترشح اسیدوپپسین می‌شود. رفلکس پیلورو - پیلوریک بر آزاد شدن پپسین اثر بیشتری دارد (۱۰).

این رفلکس‌های موضعی در مطالعه حاضر نیز احتمالاً می‌تواند تا حدودی باعث افزایش ترشح اسیدوپپسین گردد. اما این که هورمون‌های تیروئیدی چگونه تأثیرات خود را بر روی ترشح اسیدوپپسین معده اعمال می‌کند، بحث دیگری است. با توجه به این که در بعضی بافت‌ها از جمله قلب دیده شده که هورمون‌های تیروئید تعداد گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک را افزایش می‌دهد و باعث تحریک قلب می‌شود (۱۱)، در حالی که در کبد و عضلات صاف عروق، تعداد گیرنده‌های الفا - آدرنرژیک را افزایش داده و اعمال متابولیکی کبد و همچنین فعالیت انقباضی عروق را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۴، ۵). در مطالعه حاضر نیز این احتمال وجود دارد که هورمون‌های تیروئیدی تعداد گیرنده‌های کولینرژیکی، هیستامین و گاسترین را در سلول‌های پاریتال و اصلی معده افزایش داده باشد. لذا با افزایش تعداد این گیرنده‌ها، ترشح اسیدوپپسین زیاد شده باشد. از طرفی در تحقیقی که توسط Kayode انجام شده، دیده‌اند در موش‌هایی که به آنها تیروکسین تجویز شده، فعالیت میتوزی سلول‌های ناحیه کریپت‌های دستگاه گوارش زیاد شده است (۱۲). بنابراین احتمال دوم این است که در این مطالعه، تغییرات غلظت هورمون‌های تیروئید سبب تغییر هم‌سو در تعداد سلول‌های پاریتال و اصلی گردیده و منجر به تغییر در ترشحات اسیدوپپسین شده است. احتمال سومی هم وجود دارد و آن این که چون هورمون‌های تیروئیدی در روند



**Summary**

Effect of Thyroid Hormones on Distension-induced Gastric and Pepsin Secretion in the Stomach of Rat  
F. Nabavizadeh Rafsanjani, PhD. Student<sup>1</sup>; S. Zahedi Asl, PhD<sup>2</sup>; M.K. Gharib Naseri, PhD<sup>3</sup>

1. PhD. Student of Physiology, 2. Professor of Physiology, 3. Assistant Professor of Physiology, Ahwaz University of Medical Sciences and Health Services, Ahwaz, Iran

Thyroid hormones are known to influence acid and pepsin secretion, though exact mechanism(s) are not fully understood. In this study distension-stimulated acid and pepsin secretion of hypo and hyperthyroid rats were compared with controls. Each group consisted of 8 N-mari rats from both sexes, weighing  $246.6 \pm 9.2$  g. Hypo and hyper thyroid states were induced by administration of methimazole ( $500\text{mg/l H}_2\text{O}$ ) and thyroxine ( $200\mu\text{g/l H}_2\text{O}$ ) respectively in drinking water. All animals were deprived of food, but not of water 24 hours before the experiments. After anesthesisation with sodium thiopental ( $50\text{mg/kg}$  body weight, ip), tracheostomy and laparotomy, gastric secretions were collected through a cannula introduced via duodenum. Gastric distension was induced by Ringer solution in stomach ( $1.5\text{cm}^3/100\text{gr}$  body weight). Acid secretions which were measured by automatic titrator in the hypothyroid, hyperthyroid and control groups were  $8 \pm 0.2$ ,  $14.6 \pm 1.9$  and  $10.2 \pm 0.1 \mu\text{mol}/15\text{min}$ , respectively. Pepsin secretions were  $4.4 \pm 0.5$ ,  $9.09 \pm 0.4$  and  $6.1 \pm 0.1 \text{mg}/15\text{min}$  in respective groups. Both series show statistically significant differences between control and the other two groups. The results from the measurements of TSH and T4 hormones show that increased or decreased thyroid function can significantly affect gastric distension-induced acid and pepsin secretion.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2000; 7(1): 7-13

**Key Words:** Thyroid hormones, Gastric acid secretion, Gastric pepsin secretion, Gastric distension, Rat

**منابع**

1. کبیلی، غلامرضا: بررسی اثر تجویز محیطی و مرکزی آلومینیم بر ترشح اسید معده در موش صحرائی. پایان نامه دکترای فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اهواز، ۱۳۷۸، ص ۶۹.
2. Berstad A. A modified hemoglobin substrate method for the estimation of pepsin in gastric juice. *Scand J Gastroent* 1970; 5: 343-348.
3. Connors JM. thyroid and antithyroid drugs. In: Craig CR and Stitzel RE (Eds). *Modern Pharmacology*. 4<sup>th</sup> ed., Boston, Massachusetts, Little, Brown Co., 1994; pp775-785.
4. Daza FJ, Parrilla R and Martin Requero A. Influence of thyroid status on hepatic alpha-1-adrenoreceptor responsiveness. *Am J Physiol* 1997; 273(6 pt 1): 1065-1072.
5. Esbenshade TA, Theroux TL and Minneman KP. Increased voltage-dependent calcium influx produced by alpha 1B-adrenergic receptor activation in rat medullary thyroid carcinoma 6-23 cells. *Mol Pharmacol* 1994; 45(4): 591-598.
6. Fisher DA, Hoath S and Lakshmanan J. The thyroid hormone effects on growth and development may be mediated by growth factors. *Endocrinol Exp* 1982; 16(3-4): 259-271.
7. Furihata CT and Kawachi T. Premature induction of pepsinogen in developing rat gastric mucosa by hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1972; 47: 705-711.
8. Goldsmith DP and Nasset ES. Relation of thyroid to gastric acid secretion in

- anesthetized rat. *Am J Physiol* 1959; 197: 1-4.
9. Grossman MI. Secretion of acid and pepsin in response to distention of vagally innervated gland area in dogs. *Gastroenterology* 1962; 42: 718-721.
  10. Grossman MI. Stimulation of secretion of acid by distention of denervated fundic pouches in dogs. *Gastroenterology* 1961; 41: 385-390.
  11. Hoit BD, Khourj SF and Shao Y. Effect of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Endocrinology* 1957; 97: 1321-1324.
  12. Kayode OA and Michael OO. Gastric acid secretion and parietal cell mass: Effects of thyroidectomy and thyroxine. *Am J Physiol* 1989; 256(19): G975-978.
  13. Kumegawa M, Yajima T, Maeda N, et al. Permissive role of L-thyroxine in the induction of stomach pepsinogen by cortisol in neonatal rats. *J Endocrinol* 1980; 87(3): 431-435.
  14. Monnikes H, Tebbe J, Bauer C, Lauer G and Arnold R. Microinfusion of corticotropin-releasing factor into the locus coeruleus/subcoeruleus nuclei inhibits gastric acid secretion via spinal pathways in the rat. *Brain Res* 1996; 728(2): 157-165.
  15. Noto T, Nagasaki M and Endo T. Role of vagus nerves and gastrin in the gastric phase of acid secretion in male anesthetized rats. *Am J Physiol* 1997; 272(2 pt 1): G335-339.
  16. Paintal AS. A study of gastric stretch receptors. *J Physiol* 1954; 126: 255.
  17. Porterfield SP and Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development. *Endocr Rev* 1993; 14(1): 94-106.
  18. Rondeel JMM, DeGreef WJ, Klootwijk W and Visser TJ. Effects of hypothyroidism on hypothalamic release of thyrotropin-releasing hormone in rats. *Endocrinology* 1992; 130(2): 651-656.
  19. Salim AS. Gastric diversion: A method for H+ output estimation in the rat. *Digestion* 1988; 39(1): 47-51.
  20. Schwartz HL, Ross ME and Oppenheimer JH. Lack of effect of thyroid hormone on late fetal rat brain development. *Endocrinology* 1997; 138(8): 3119-3124.
  21. Tejani Butt SM and Yang J. A time course of altered thyroid states on the noradrenergic system in rat brain by quantitative autoradiography. *Neuroendocrinology* 1994; 59(3): 235-244.
  22. Chuan CH and Tseng CC and Johnson LR. Role of thyroxine in functional gastric development. *Am J Physiol* 1986; 251(14): G111-6.
  23. Weigert N, Li YY, Schick RR, Coy DH, Classen M and Schusdziarra V. Role of vagal fibers and bombesin/gastrin releasing peptide neurons in distention-induced gastrin release in rats. *Regul Pept* 1997; 69(1): 33-40.
  24. Wickenden AD, Kaprielian R, Parker TG, Jones OT and Backx PH. Effects of development and thyroid hormone on K+ currents and K+ channel gene expression in rat ventricle. *J Physiol* 1997; 504(pt 2): 271-286.
  25. Yang H and Tache Y. PYY in brain stem nuclei induces vagal stimulation of gastric acid secretion in rats. *Am J Physiol* 1995; 268(6 pt 1): G943-948.