● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ چهارم، شمارهٔ ۲، ص ۶۸-۶۱، ۱۳۷۶

مقالهٔ پژوهشی

بررسی اثر پروپیل تیواوراسیل بر فعالیت تخمدان‌ها در موش صحرایی

دکتر حمیدرضا صادقی‌پور رودسری[1] و دکتر مریم رمضانی صیاد[2]

خلاصه

به منظور بررسی اثرات فیزیولوژیکی غدهٔ تیروئید در روند رشد و تکامل اندام‌های جنسی ماده (تخمدان‌ها) و در عین حال بررسی میزان اثرات سوء داروهای ضد تیروئیدی مورد استفاده مادران در دوران شیردهی بر رشد و تکامل اندام‌های تناسلی و میزان هورمون‌های جنسی در نوزادان، بچه موش‌های تازه متولد شده را از طریق واردکردن پروپیل تیواوراسیل (PTU) در آب آشامیدنی مادران، به هیپوتیروئیدی زودگذر و قابل برگشت مبتلا نموده، سپس روند تکاملی اندام‌های مربوط به تولید مثل مورد مطالعه قرار گرفت. طبق نتایج به دست آمده، وزن بدن موش‌های تحت درمان نسبت به گروه شاهد با $P<0/001$ و میزان پروتئین‌های تخمدان در سنین ۴۵، ۵۵، ۶۵ و ۷۰ روزگی به ترتیب با $P<0/001$، $P<0/01$ و $P<0/001$ نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری نشان دادند، ولی بر وزن اندام‌های غیرآندوکرینی نظیر کلیه و طحال تأثیری مشاهده نشد. اندازه‌گیری و مقایسه غلظت سرمی هورمون‌های گونادوتروپ در موش‌های سالم و گروه تحت درمان با PTU نشان داد که در ۳۵ روزگی اختلاف غلظت LH معنی‌دار نبود، ولی از روز ۵۵-۴۲ با $P<0/01$ و از روز ۷۰-۶۰ با $P<0/001$ نسبت به گروه شاهد اختلاف معنی‌داری را نشان داد. غلظت هورمون FSH نیز، در ۳۵ روزگی نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت ($P<0/01$) ولی از آن پس افزایش یافت، با وجود این، شروع بلوغ جنسی در موش‌های تحت درمان با تأخیر صورت گرفته است که به نظر می‌رسد به دلیل پدیده UP-regulation باشد.

واژه‌های کلیدی: پروپیل تیواوراسیل، گونادوتروپین‌ها، موش صحرایی

۱ـ دانشیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران

۲ ـ دکتر داروساز

مقدمه

هورمون‌های تیروئیدی میزان ترشح اکثر غدد درون‌ریز و همچنین میزان فعالیت متابولیک بسیاری از بافت‌های بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهند و به طور کلی مسؤول رشد، تکامل، عمل و حفظ نسوج بدن می‌باشند (۱۱). یکی از مکان‌های اثر این هورمون‌ها، غدد تناسلی است و به عبارتی برای این که اعمال جنسی به طور طبیعی صورت گیرد، ترشح هورمون‌های تیروئیدی ضروری است. اثر هورمون‌های تیروئیدی بر روی غدد تناسلی به علت اثرات تحریکی و مهاری است که از طریق هیپوفیز قدامی اعمال می‌شود (۸،۱۰) و از آن جا که به دلایل ناشناخته، بیماری‌های تیروئیدی در زنان شایع‌تر از مردان است، احتمالاً هورمون‌های جنسی یکی از عوامل مؤثر در استعداد ابتلاء بیشتر زنان به بیماری‌های تیروئیدی می‌باشند (۱). بنابراین بالطبع داروهایی که در درمان بیماری‌های تیروئیدی به کار می‌روند، اثراتی بر روی غدد تناسلی جنس ماده و میزان ترشحات آن دارند. برای بررسی بیشتر تغییرات فیزیولوژیک فعالیت تخمدان‌ها در اثر هیپوتیروئیدی زودگذر در دوران نوزادی، با استفاده از داروی ضد تیروئیدی پروپیل تیواوراسیل (PTU) در موش صحرایی بلافاصله پس از زایمان هیپوتیروئیدی زودگذر ایجاد نموده و اثر آن بر رشد و فعالیت تخمدان‌ها، تغییرات هورمونی، تغییرات وزن بدن و اندام‌های غیرآندوکرینی نظیر طحال و کلیه، میزان پروتئین‌های تخمدان و زمان باز شدن واژن در موش‌های صحرایی ماده متولد شده مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق از موش‌های صحرایی سفید نژاد Sprague-Dawly استفاده شد. همه موش‌ها تحت شرایط محیطی ۲°c ± ۲۰ و سیکل شبانه‌روزی ۱۲ ساعته نگهداری شده و آب و غذا به مقدار کافی در طول آزمایش در اختیار آنها قرار داده شد. از داروی پروپیل تیواوراسیل (PTU) ساخت کارخانه (SIGMA CHEMICAL, CO, USA) برای ایجاد هیپوتیروئیدی برگشت‌پذیر در موش‌های صحرایی استفاده گردید (۱۶).

از آنجا که برای انجام این آزمایش موش‌های ماده با سن مشخص و معینی لازم بود، ابتدا تعدادی موش حامله در نظر گرفته شد و چند روز قبل از زایمان به قفس‌های مخصوص (هر قفس حاوی ۱ تا ۲ عدد موش) انتقال داده شدند. کلیه بطری‌های آب موجود در قفس‌ها ضدعفونی شده بودند. موش‌های حامله، پس از زایمان به دو گروه تقسیم شدند:

۱- گروه تحت آزمایش با داروی پروپیل تیواوراسیل (PTU): گروه تحت درمان بلافاصله پس از زایمان از آب محتوی PTU ٪۰/۱ w/v در آب مقطر استفاده کردند.

۲- گروه شاهد: در این گروه فقط از آب معمولی استفاده شد.

چون حلالیت PTU در آب کم است (۱۷)، برای کمک به حلالیت آن از دستگاه Shaker استفاده شد. محلول پس از تهیه در یخچال نگهداری و یک روز در میان حدود ۱۲۰-۱۰۰ میلی‌لیتر در اختیار هر قفس مورد آزمایش قرار داده شد. (میزان آب مصرفی هر موش به طور متوسط ۵ تا ۱۰ میلی‌لیتر در روز بوده است). این روند تا ۲۵ روز ادامه یافت، سپس مصرف دارو قطع شد و آب معمولی در اختیار موش‌ها قرار گرفت.

- در روزهای ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ پس از زایمان از هر کدام از گروه‌ها (گروه تحت درمان با دارو و گروه شاهد) ۶ موش مادر به طور تصادفی انتخاب شدند و پس از بیهوشی با اتر، از قلب آنها به میزان ۱ میلی‌لیتر خون جهت تعیین مقدار T_4,T_3 و TSH گرفته شد. (نشانهٔ هیپوتیروئیدی سطح سرمی TSH بالا و T_4,T_3 پائین می‌باشد) (۱). غلظت TSH از روز ۵ تا ۲۰ هر پنج روز یکبار به روش رادیوایمونواسی (RIA) اندازه‌گیری شد.
- موش‌های نوزاد ماده از هر دو گروه پس از تولد تا ۷۰ روزگی هر ۵ روز یکبار وزن شدند.
- از روز بیستم کنترل Vaginal Opening (شروع بلوغ جنسی) موش‌های نوزاد ماده دو گروه با مشاهده مجرای واژنی انجام گرفت.
- از روز ۲۵ پس از زایمان بچه موش‌ها از مادران جدا شدند.
- از روز ۳۵ تا ۶۰ پس از زایمان به فاصله ۵ روز از هر دو گروه شاهد و تحت درمان بچه موش‌های ماده (از هر گروه ۶ عدد) به صورت تصادفی انتخاب و سرشان با گیوتین قطع شد و سرم خون آنها در لوله‌های شیشه‌ای تمیز و خشک جمع‌آوری و در یخچال نگهداری شد (جهت اندازه‌گیری غلظت سرمی LH و FSH).
- تخمدان موش‌های فوق را جدا نموده، پس از برداشتن کامل بافت چربی از اطرافشان، وزن شدند، سپس جهت اندازه‌گیری پروتئین در لوله آزمایش شیشه‌ای که از روز قبل در فریزر (با دمای ۲۰°c-) نگهداری شده بود، قرار داده شدند. طحال و کلیه موش‌های فوق نیز به خوبی جدا شده و توزین گردید.

آزمایش‌های انجام شده عبارتند از:

۱- تعیین مقدار هورمون FSH و LH:

پس از خون‌گیری از موش‌ها، به کمک سانتریفوژ یخچال‌دار سرم‌ها را جدا نموده و به روش رادیوایمونواسی (RIA) با توجه به بروشور کیت مربوطه میزان هورمون‌های LH و FSH

اندازه گیری گردید.

۲- تعیین مقدار پروتیئن بافت تخمدان :

چون اندازه گیری مقدار پروتئین تام (کل پروتئین موجود در هر گرم از بافت تخمدانی) مورد نظر می‌باشد از روش فولین-لوری (Folin-Lowry Method) که روش تغییر یافته‌ای از واکنش بیوره است و میزان پروتئین را به طور حساس‌تری نشان می‌دهد استفاده گردید (۱٤).

محاسبات آماری

محاسبات آماری و تعیین اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های آزمون و شاهد به صورت میانگین ± میانگین خطای معیار (mean±SEM) از طریق آزمون t انجام گرفت و حد خطای P<۰/۰۵ به لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد (۲,۳).

نتایج

میزان غلظت سرمی هورمون‌های T_3 و T_4 سرم موش‌های مادر تحت درمان با PTU با موش‌های گروه شاهد، در زمان‌های ۵ تا ۲۰ روز پس از زایمان مقایسه شد. طبق نتایج به دست آمده (جدول‌های ۱ و ۲) میزان هورمون‌های T_3 و T_4 سرم در گروه تحت درمان نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری (P<۰/۰۱ و P<۰/۰۰۱) نشان داد. میانگین TSH (بر حسب ng/ml) تا ۲۰ روز پس از زایمان به طور معنی‌داری (P<۰/۰۵) بیشتر بوده است. (در گروه شاهد و تحت درمان به ترتیب ۰/۲۳±۳/۲۹ و ۰/۲۱±٤/۱۲ در روز بیستم بعد از زایمان) که نشان‌دهنده هیپوتیروئیدی ایجاد شده توسط PTU است.

وزن بدن موش‌های تحت درمان با PTU و گروه شاهد از بدو تولد تا ۷۰ روزگی مقایسه شد. طبق نتایج به دست آمده (جدول ۳) گروه تحت درمان کاهش وزن معنی داری (P<۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه شاهد نشان دادند. میزان پروتئین موجود در هر گرم از بافت تخمدانی (بر حسب میلی‌گرم) در موش‌های تحت درمان با PTU نسبت به موش‌های گروه شاهد از کاهش معنی‌داری (با P<۰/۰۱ و P<۰/۰۰۱) برخوردار بوده است (جدول ٤).

جدول ۱ : *اثر **PTU** بر میزان هورمون T_3 (بر حسب **ng/dl**) پس از زایمان در موش‌های صحرایی (تعداد=۶)*

زمان پس از زایمان (روز) / گروه‌ها	۵	۱۰	۱۵	۲۰
گروه شاهد	۴۰/۰۳±۰/۶	۳۹/۲۴±۱/۴۱	۳۰±۰/۴۱	۳۸/۲۸±۱/۱۳
گروه تحت درمان با PTU	*۳۶/۱±۰/۵۲	**۱۶/۳۵±۰/۵	**۱۸/۲۷±۲/۰۶	**۲۱/۶±۰/۹۸

P<۰/۰۰۱** ،P<۰/۰۱*

جدول ۲ : *اثر **PTU** بر میزان هورمون T_4 (بر حسب **ng/dl**) پس از زایمان در موش‌های صحرایی (تعداد=۶)*

زمان پس از زایمان (روز) / گروه‌ها	۵	۱۰	۱۵	۲۰
گروه شاهد	۳/۱۶±۰/۰۷	۳/۰۷±۰/۲۲	۲/۱۸±۰/۰۴	۲/۱۷±۰/۱۶
گروه تحت درمان با PTU	*۲/۶۳±۰/۰۵	**۰/۹۳±۰/۰۱	**۰/۸۱±۰/۰۳	**۰/۷۸±۰/۰۶

P<۰/۰۰۱** ،P<۰/۰۱*

جدول ۳ : اثر ***PTU*** بر وزن (بر حسب گرم) موش‌های صحرایی ماده متولد شده (تعداد=۶)

گروه‌ها / سن (روز)	شاهد	تحت درمان با PTU
۰	۵/۹۵±۰/۱۵	۵/۷۳±۰/۱
۵	۱۲/۵۷±۰/۳۸	*۷/۵±۰/۴۸
۱۰	۱۹/۲۵±۰/۵۵	*۱۴/۹۳±۰/۵۲
۱۵	۲۴±۰/۲۵	*۱۶/۷۷±۰/۴۳
۲۰	۳۳/۷۷±۰/۵	*۱۶/۵۶±۰/۱۳
۲۵	۴۲/۹۵±۱/۹۶	*۲۳/۳۶±۱/۲
۳۰	۶۹/۰۹±۱/۶۲	*۲۵/۹۵±۰/۹۱
۳۵	۷۴/۳±۲/۲۸	*۲۷/۷۸±۰/۷۵
۴۰	۸۸/۹۶±۲/۶۳	*۵۵/۹±۲/۵۸
۴۵	۹۹/۱۴±۳/۹۶	*۶۴/۲۴±۱/۹۶
۵۰	۱۰۴/۳±۱/۰۶	*۶۸/۱۸±۱/۵۳
۵۵	۱۱۸/۵±۳/۰۷	*۷۶/۷۸±۱/۵۸
۶۰	۱۲۲/۱۶±۱/۵	*۸۴/۹±۱/۷
۶۵	۱۲۸/۶۶±۱/۸۵	*۹۲/۲۹±۳/۸۴
۷۰	۱۳۹±۲/۳	*۱۱۷/±۲/۸۲

*P<۰/۰۰۱

جدول ۴ : اثر ***PTU*** بر روی مقدار پروتئین موجود در هر گرم از بافت تخمدانی (بر حسب میلی‌گرم) در موش‌های صحرایی ماده (تعداد=۶)

سن (روز) / گروه‌ها	۳۵	۴۰	۴۵	۵۰	۵۵	۶۰	۶۵	۷۰
گروه شاهد	۳/۶±۰/۷۶	۴/۰۷±۰/۵۳	۵/۴±۰/۱	۲/۵±۰/۲	۴/۷۹±۰/۱	۲/۱۸±۰/۱	۵/۳۸±۰/۱۱	۵/۱۱±۰/۱
گروه تحت درمان با PTU	۱/۹۱±۰/۱۴ N.S	۳/۹±۰/۲۷ N.S	**۳/۵۸±۰/۱۷	۲/۲۲±۰/۲۲ N.S	*۳/۷۷±۰/۱۲	۲/۰۴±۱/۱۱ N.S	**۲/۹±۰/۱	**۳/۲±۰/۰۶

P<۰/۰۰۱** ،P<۰/۰۱*

N.S=Non Significant

جدول ۵ : اثر **PTU** بر هورمون **FSH** (بر حسب **miu/ml**) در موش‌های صحرایی ماده متولد شده (تعداد=۶)

سن (روز) / گروه‌ها	۳۵	۴۲	۴۵	۵۰	۵۵	۶۰	۶۵	۷۰
شاهد	۹/۴۴±۰/۰۴	۹/۳۲±۰/۱۲	۹/۷۹±۰/۱۶	۹/۸۸±۰/۷	۱۰/۴۵±۰/۳۴	۷/۳±۰/۱۶	۱۰/۲۴±۰/۳۶	۷/۰۷±۰/۰۸
تحت درمان با PTU	* ۸/۸۶±۰/۱۴	* ۱۰/۶±۰/۴	* ۱۱/۱۳±۰/۶۷	* ۱۳/۵۲±۰/۲۱	* ۱۷/۴۸±۰/۷۷	* ۱۰/۵۵±۰/۰۹	* ۱۲/۵۴±۰/۱۹	NS ۶/۹۱±۰/۰۷

$P<0/01$ *

NS=Non Significant

جدول ۶ : اثر **PTU** بر هورمون **LH** (بر حسب **miu/ml**) در موش‌های صحرایی ماده (تعداد=۶)

سن (روز) / گروه‌ها	۳۵	۴۲	۴۵	۵۰	۵۵	۶۰	۶۵	۷۰
شاهد	۴/۳±۰/۸۴	۶/۳±۰/۳۶	۷/۱±۰/۳۷	۴/۷±۰/۳۹	۵/۱۳±۰/۱۲	۳/۵۷±۰/۰۹	۴±۰/۲۳	۴/۲۸±۰/۰۸
تحت درمان با PTU	NS ۳/۹۴±۰/۲۳	* ۸/۱±۰/۱۸	* ۸/۸±۰/۸۷	* ۶/۴۸±۰/۱۲	* ۷/۶۷±۰/۳۳	** ۵/۷±۰/۱۱	** ۵/۶۴±۰/۱۴	** ۵/۹۹±۰/۱۴

$P<0/01$ *، $P<0/001$ **

Vaginal Opening (V.O) موش‌های گروه شاهد در ۳۵/۹±۰/۳۵ روزگی و در گروه تحت درمان در ۴۶/۲±۰/۷۷ روزگی مشاهده شد ($P<0/05$)، که نشان‌دهندهٔ تأخیر در بلوغ جنسی می‌باشد. غلظت سرمی هورمون‌های FSH و LH در موش‌های تحت درمان و گروه شاهد از ۳۵ تا ۷۰ روزگی اندازه‌گیری شد. غلظت FSH در گروه تحت درمان در سن ۳۵ روزگی کاهش ($P<0/01$) و سپس تا سن ۶۵ روزگی افزایش یافت. غلظت LH نیز از روز ۵۵-۴۲ با $P<0/01$ و از ۷۰-۶۰ روزگی با $P<0/001$ نسبت به گروه شاهد افزایش داشت (جدول‌های ۵ و ۶).

به منظور بررسی اثر هیپوتیروئیدی بر اندام‌های غیرآندوکرینی نظیر کلیه و طحال از ۳۵ تا ۷۲ روزگی وزن این اندام‌ها نسبت به وزن بدن محاسبه گردید، که نشان‌دهندهٔ عدم تأثیر PTU بر اندام‌های فوق می‌باشد (جدول‌ها پیوست نمی‌باشد).

بحث و نتیجه‌گیری

وظیفه اصلی گنادها و هورمون‌های جنسی حفظ نسل و تولید مثل است. در عین حال غده تیروئید و هورمون‌های T_4,T_3 در اعمال اندام‌های جنسی نقش تنظیم کننده دارند فقدان غده تیروئید یا کاهش هورمون‌های آن می‌توانند در روند تکامل جنسی و اعمال تولید مثل اختلالاتی پدید آورند (۱,۵). همچنین تأثیر این هورمون‌ها در تکامل اندام‌های تناسلی و فعالیت آنها مؤثرند (۹). علایم و عوارض ناشی از اثرات کمبود این هورمون‌ها بر اندام‌ها و فعالیت‌های اندام‌های تناسلی در مراحل مختلف، از جمله اختلال در پیدایش بلوغ در هر دو جنس، تأخیر در بلوغ طبیعی جنسی، هیپوگونادیسم، اختلالات باروری و سقط‌های دوران جنینی (۱)، محققین را بر آن داشته است که در جستجوی مشخص کردن اثرات اختصاصی این هورمون‌ها در روند مذکور باشند. علی‌رغم تحقیقات فراوان در مورد نقش غده تیروئید در روند تکاملی غدد جنسی نر (بیضه‌ها)، تا زمان انجام این پژوهش هیچ‌گونه تحقیقی در مورد نقش این غده در رشد و تکامل تخمدان‌ها صورت نگرفته است. لذا این بررسی می‌تواند یک مدل حیوانی مناسب برای مطالعه عوامل مؤثر آندوکرینی و پاراکرینی مؤثر در رشد غده تیروئید باشد (۱۳).

از طرفی غده تیروئید با یک مکانیسم فیدبکی ویژه از طریق هیپوتالاموس و هیپوفیز قدامی برای کنترل میزان ترشح تیروئید به تناسب نیازهای متابولیک بدن عمل می‌کند (۴). در این مطالعه با استفاده از داروی گواتروژن پروپیل تیواوراسیل که نسبت به سایر

داروهای تیونامیدی به دلیل عوارض نسبتاً کم، مصرف بیشتری در حاملگی و شیردهی داشته و بیش از ٤٠ سال سابقه مصرف کلینیکی دارد (۹،۱۲،۱۵)، موش‌های صحرایی ماده تازه متولد شده از طریق مصرف شیرمادری که آب آشامیدنی محتوی PTU مصرف می‌کرده به هیپوتیروئیدی زودگذر مبتلا شده و سپس تغییرات وزن بدن، میزان سنتز پروتئین در تخمدان‌ها، زمان شروع بلوغ جنسی در این حیوانات که همراه با باز شدن واژن (V.O) می‌باشد (۲۰) و تغییرات غلظت سرمی هورمون‌های LH و FSH مورد مطالعه قرار گرفت.

طبق نتایج به دست آمده در اثر مصرف PTU توسط موش‌های مادر، غلظت سرمی TSH در سنین ۵ تا ۲۰ روزگی با اختلاف معنی‌داری نسبت به گروه شاهد افزایش یافت ($P<0/05$) و سپس اختلاف معنی‌دار نبود. غلظت سرمی T_3 و T_4 در موش‌های مادر پس از ۵ روز مصرف دارو نسبت به گروه شاهد با اختلاف معنی‌داری کاهش یافته ($P<0/01$) و از روز دهم بر میزان این اختلاف‌ها افزوده شده است ($P<0/001$) که این امر می‌تواند دلیلی بر ایجاد هیپوتیروئیدی در مادر و نوزاد باشد. در مقایسهٔ وزن بدن بین دو گروه، موش‌های تحت درمان، از روز پنجم پس از تولد کاهش وزن قابل توجهی نسبت به گروه شاهد داشتند ($P<0/001$) که نشانگر اثر هورمون‌های تیروئیدی بر روند رشد و تکامل می‌باشد. باتوجه به تأخیر به وجود آمده در بلوغ جنسی موش‌های ماده تحت درمان، هورمون‌های هیپوفیزی مؤثر بر فعالیت تخمدان‌ها (FSH,LH) اندازه گیری شد. طبق نتایج حاصل علی‌رغم معنی‌دار نبودن اختلاف غلظت هورمون LH در ۳۵ روزگی، غلظت FSH در همین سن در موش‌های تحت درمان کمتر بوده ($P<0/01$) و بر خلاف موش‌های سالم V.O اتفاق نیفتاده است، که نقش عملکرد محیطی هورمون‌های تیروئیدی را علاوه بر اثرات مرکزی آن در رشد و تکامل اندام‌های جنسی (تخمدان‌ها) نشان می‌دهد. با بررسی میزان کل پروتئین تخمدان، مشاهده می‌شود که سنتز پروتئین حتی پس از بلوغ در گروه تحت درمان به میزان طبیعی (مشابه گروه شاهد) نرسیده است که با توجه به اثرات هورمون‌های تیروئیدی در سنتز پروتئین‌ها، می‌توان تفاوت موجود را توجیه نمود (٦،۱۹). هیپوتیروئیدی سبب کاهش سطح سرمی FSH و LH می‌گردد (۱،۵) و تغییرات غلظت سرمی هورمون‌های FSH,LH مبین اثر هیپوتیروئیدی بر میزان آزاد شدن هورمون‌های مؤثر در روند تولید مثل است. در موش‌های تحت درمان غلظت FSH در سنین قبل از بلوغ نسبت به گروه شاهد کمتر بوده ولی پس از بلوغ از افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد برخوردار بوده و این روند تا ٦٥ روزگی ادامه داشته است. در مورد LH نیز از سن ٤٢ تا ۷۰ روزگی افزایش معنی‌داری مشاهده می‌شود، که به نظر می‌رسد به دلیل پدیده تنظیم افزایشی (Up-Regulation) باشد. به طورکلی می‌توان گفت هورمون‌های تیروئیدی برای بلوغ جنسی ضروری هستند و نقش تنظیم کنندگی در اعمال فیزیولوژیکی و ترشح هورمونی تخمدان‌ها دارند و در صورت فقدان آنها برای مدت کوتاهی در دوره نوزادی تغییرات قابل توجهی در ترشح گنادها، هیپوفیز و احتمالاً هیپوتالاموس به وجود آمده و شروع بلوغ با تأخیر انجام می‌گیرد و با توجه به شباهت تغییرات غلظت هورمون‌های LH و FSH در طول یک دوره سیکل استروس در موش‌ها و اثری که بر رشد و تکامل فولیکول‌ها همانند دوره قاعدگی در انسان دارند می‌توان اثرات مشابهی را در اثر مصرف این دارو برای انسان پیش‌بینی نمود (۷،۱۸).

Summary

Evaluation of Propylthiouracil Effect on Rat's Ovarian Activity

HR. Sadeghipour Roodsari, PhD[1]; and M. Ramazani Sayad, PharmD[2]

1. Associate Professor of Physiology, Tehran University of Medical Sciences and Health Services

2. Pharmacist

This study evaluates the physiological activity effects of thyroid glands on the process of development and growth of ovaries and reproductive organs in rats. The study also investigates the adverse effects of antithyroid compounds adminidtered to mothers during lactation period on the developmental process of the newborn rat's reproductive organs and the level of sexual hormones. The early and reversible hypothyroidism were induced in newborn rat's via PTU (propylthiouracil) solved in mothers' drinking water in order to study the development of reproductive organs. The results indicated a significant

decrease (P<0.0001) in the weight of PTU (Propylthiouracil) treated animals when compared to the controls. The level of protein synthesis on 45, 55 and 65 days of age showed a significant decrease (P<0.001, P<0.01 and P<0.001 respectively) in comparison to the controls. However no effect on non-endocrine organs, such as kidneys and spleen were observed. The determination of FSH and LH serum levels and the comparison of results in the treated animals and controls revealed that LH levels were not significant when the animals were 35 days old, but from the age of 45-55 and 60-70 days, the values were significant (P<0.01 and P<0.001 respectively), when compared to the control groups. The FSH serum density showed a decline up to the 35 days of life(P<0.01) and since then showed an upwared increase up to the 56 days of age (P<0.01). However the onset of puberty in treated animals was delayed. This may happen due to up-regulation phenomena.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1997; 4(2): 61-68
Key Words: *Propylthiouracil, Gonadotropins, Rat*

منابع

۱. افضی، ملک منصور، ترجمه آندوکرینولوژی زنان و زایمان (اسپیروف ۱۹۹۴)، ۱۳۷۳، ص ۹۷-۸۶ و ۵۶۷-۵۴۹.

۲. سازمان بهداشت جهانی، تحقیق در سیستم‌های بهداشتی، شیوه تهیه طرح‌های تحقیقاتی برای حل معضلات بهداشتی درمانی. انتشارات معاونت پژوهشی. ۱۳۷۲.

۳. محمد، کاظم، ملک افضلی ، حسین، نهاپتان، وارتکس. روش‌های آماری و شاخص‌های بهداشتی. جلد اول ۱۳۷۳.

۴. ملک‌نیا،ناصر، شهبازی، پرویز، بیوشیمی هاریر، جلد دوم، ویرایش بیست و سوم ۱۹۹۳ فصل ۴۶ (هورمون‌های تیروئید) ص ۷۳۵.

5. Bruni Jf, Marshall S, Dibbet JA and Meites J. Effects of hyper-and hypothyroidism in serum LH and FSH levels in intact and gonadectomized male and female rats. *Endocrinology* 1975; Vol:97, No:3, pp558-563.
6. Dillmann WH. Mechanism of action of thyroid hormones. *Med clin North Am* 1985; 69(5):849-861.
7. Ganong WF. Review of medical physiology. 15th ed., Norwalk, Appleton & Lange, 1991; pp387-425.
8. Gayton AC and Hall JE: Textbook of Mecial Physiology. 8th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1991; pp831-912.
9. Gennaro A and Onso R: Antithyroid drugs. The science and practice of pharmacy, 1991; pp1086-1087.
10. Gerals G and Briggs B: A Refrence guide to fetal and neonatal risk drugs, pregnancy and lactation. 4th ed. 1994; pp737-740.
11. Greenspan FS and Dong BJ. Thyroid & Antithyroid Drugs. In: Katzung BG (Ed) Basic & Clinical pharmacology. 6th ed., Norwalk, Appleton & Lange, 1995; pp578-591.
12. Kampmann JP, Johansen K, Hansen JM and Helweg J. Propylthiouracil in human milk. *lancet* 1980; 1(8171): 736-737.
13. Kirby JD, Jetton AE, Cooke PS *et al.* Developmental hormonal profiles accompanying the neonatal hypothyroidism induced increase in adult testicular size and sperm production in the rat. *Endocrinology* 1992; 131(2): 556-565.
14. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr All and Randall RJ. protein measurement with the folin phenol reagent. *Journal of Biology and Chemistry* 1951; 193: 265.
15. Malperin JA: Drug information for health care professional. USPD Inc. 13th ed; 1993; pp430-435.
16. Meisami E. complete recovery of growth deficits after reversal of PTU-induced postnatal hypothyroidism in the female rat: a model for catch-up growth. *Life Science* 1984; 34(15) 1487-1496.
17. Rahway NJ: the merck index. Merck and

Co. Ine. U.S.A. 1989; PP 1885.
18. Raynolds JEF, Parfitt K, Parsons AV and Sweet SC: Marthindale the Eatra pharmacopria. 31th ed. london, Royal Pharmaceutical Society. 1996; p1604.
19. Sterling K. Thyroid hormone action at the cell level. *N Engl J Med* 1979; 300(3): 117-123.
20. Uilenbroek J and Richards JS: Ovarian follicular development during the rat estrous cycle: Gonadotropin receptors and follicular Responsiveness. Biology of reproduction. 1979; pp1159-1165.